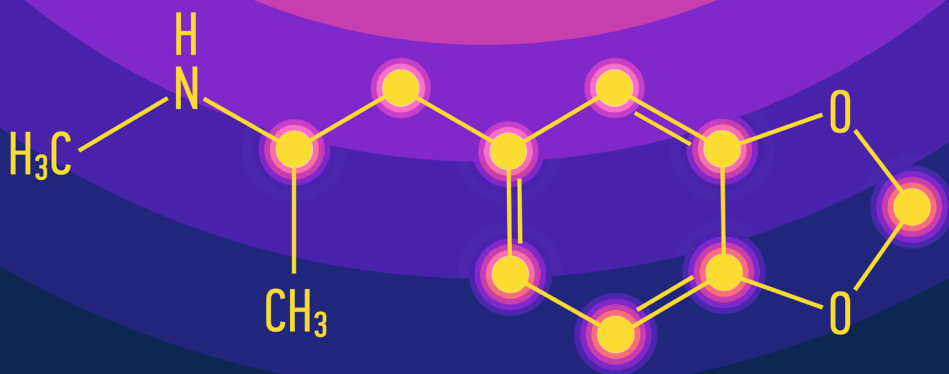


БРОШУРА ДОСЛІДНИКА МДМА





MAPS

MULTIDISCIPLINARY ASSOCIATION
FOR PSYCHEDELIC STUDIES

СПОНСОР

МІЖДИСЦИПЛІНАРНА АСОЦІАЦІЯ
ПСИХОДЕЛІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ (MAPS)
3141 Стівенс Крік бульвар #40563
Сан-Хосе, Каліфорнія, 95117

ПРОДУКТ

3,4-метилендіоксиметамфетамін (МДМА)

ДАТА ВИДАЛЕННЯ ДАНИХ

1 жовтня 2021 року

ДАТА ВЕРСИФІКАЦІЇ

18 березня 2022 року

ДАТА НАБУТТЯ ЧИННОСТІ

1 квітня 2022 року

ВИДАННЯ

14-те видання

ЗАМІНЯЄ

13-те видання
(видання від 22 березня 2021 року)

Зміст

Перелік таблиць.....	9
Перелік додаткових таблиць.....	13
Перелік рисунків.....	15
Список аббревіатур.....	17
1.0 Короткий огляд.....	21
2.0 Вступ.....	27
3.0 Фізичні, хімічні та фармацевтичні властивості та рецептура.....	33
4.0 Неклінічні дослідження.....	37
4.1 Неклінічна фармакологія.....	37
4.1.1 Первинна фармакодинаміка.....	41
4.1.2 Вторинна фармакодинаміка.....	44
4.1.3 Фармакологія безпеки.....	46
4.1.3.1 Центральна нервова система.....	47
4.1.3.2 Серцево-судинна система.....	56
4.1.3.3 Дихальна система.....	58
4.1.3.4 Печінкова система.....	58
4.1.3.5 Ниркова система.....	59
4.1.4 Фармакодинамічна взаємодія лікарських засобів.....	61
4.2 Фармакокінетика та метаболізм препарату у тварин.....	62
4.2.1 Поглинання.....	63
4.2.2 Розповсюдження.....	64
4.2.3 Метаболізм.....	65
4.2.4 Усунення.....	67
4.2.5 Фармакокінетичні лікарські взаємодії.....	68
4.3 Токсикологія.....	68
4.3.1 Токсикологічні дослідження одноразових доз.....	69
4.3.2 Токсикологічні дослідження повторних доз.....	70
4.3.3 Генотоксичність.....	76
4.3.4 Канцерогенність.....	78
4.3.5 Репродуктивна токсичність та токсичність для розвитку.....	78
4.3.6 Інші дослідження токсичності.....	82
4.3.6.1 Імунологічні ефекти.....	82
4.3.6.2 Механічні дослідження.....	83
4.3.6.3 Потенціал зловживань.....	87
5.0 Короткий огляд епідеміологічних та натуралістичних доказів.....	90
5.1 Серйозні повідомлення про інциденти, смертність та захворюваність.....	91
5.1.1 Порушення терморегуляції.....	96
5.1.2 Серцеві розлади.....	97
5.1.3 Розлади обміну речовин та харчування.....	99
5.1.4 Гепатобіліарні порушення.....	101
5.1.5 Порушення з боку крові та лімфатичної системи.....	101

5.1.6 Травми, отруєння та процедурні ускладнення.....	102
5.1.7 Шлунково-кишкові розлади	103
5.1.8 Порушення з боку органів дихання, грудної клітини та середостіння	103
5.1.9 Психічні розлади	103
5.1.10 Розлади нервової системи	106
5.2 Когнітивні функції та продуктивність.....	108
6.0 Вплив на людину в клінічних умовах	112
6.1 Історія застосування в клінічних умовах.....	112
6.1.1 Клінічне дослідження Фази 1	118
6.1.2 Клінічне дослідження Фази 2.....	118
6.1.2.1 Дослідження МР-1.....	120
6.1.2.2 Дослідження МР-8.....	121
6.1.2.3 Дослідження МР-12	121
6.1.2.4 Дослідження МР16.....	122
6.1.2.5 Інші клінічні дослідження Фази 2.....	123
6.1.3 Клінічне дослідження Фази 3.....	124
6.1.3.1 Дослідження МАРР1	124
6.1.4 Клінічне дослідження Фази 2 для виявлення ознак відсутності ПТСР.....	127
6.2 Фармакологія у людини	128
6.2.1 Фармакокінетика та метаболізм препарату у людини.....	129
6.2.1.1 Поглинання.....	131
6.2.1.2 Розповсюдження	131
6.2.1.3 Метаболізм.....	131
6.2.1.4 Усунення	134
6.2.1.5 Фармакогеноміка	135
6.2.1.6 Фармакокінетична взаємодія лікарських засобів	137
6.2.2 Фармакодинаміка.....	140
6.2.2.1 Первинна фармакодинаміка	140
6.2.2.2 Вторинна фармакодинаміка	142
6.2.3 Фізіологічні ефекти	145
6.2.3.1 Центральна нервова система	145
6.2.3.2 Серцево-судинна система	151
6.2.3.3 Печінкова система та інші лабораторні показники	153
6.2.3.4 Ниркова система.....	154
6.2.3.5 Імунна система.....	155
6.2.3.6 Репродуктивна система	156
6.2.3.7 Пізнання та продуктивність.....	157
6.3 Ефективність МДМА в різних групах населення	159
6.3.1 ПТСР	159
6.3.2 Соціальна тривожність у дорослих з аутизмом	165
6.3.3 Тривога, пов'язана з небезпечною для життя хворобою	165
6.3.4 Розлад внаслідок вживання алкоголю	166
6.4 Безпека МДМА для людини	166

6.4.1 Побічні реакції.....	169
6.4.1.1 Реакції, про які найчастіше повідомлялося у дослідженнях ранньої фази	169
6.4.1.2 Спонтанні реакції, про які повідомлялося у дослідженнях ранньої фази	169
6.4.1.3 Короткий огляд побічних реакцій	186
6.4.1.4 Серйозні побічні реакції, пов'язані з суїцидальністю ..	205
6.4.1.5 Серйозні побічні реакції	209
6.4.2 Суїцидальні думки та поведінка.....	211
6.4.2.1 C-SSRS у дослідженнях ПТСР.....	212
6.4.3 Життєві показники	222
6.4.3.1 Температура тіла	222
6.4.3.2 Серцево-судинна система	227
6.4.4 Пізнання та продуктивність.....	247
6.4.5 Потенціал зловживань	250
7.0 Короткий огляд даних та рекомендації для дослідника	267
7.1 Фармакологія.....	268
7.2 Токсикологія.....	270
7.3 Безпека для людей	272
7.3.1 Побічні реакції.....	272
7.3.2 Суїцидальні думки та поведінка.....	274
7.3.3 Імунологічні ефекти	276
7.3.4 Вплив на печінку та інші лабораторні показники	276
7.4 Оцінка та зменшення ризиків	277
7.4.1 Ризики високого рівня	278
7.4.2 Ризики середнього рівня.....	278
7.4.3 Ризики низького рівня	283
7.4.4 Мінімальні ризики.....	286
7.5 Довідкова інформація з безпеки для регуляторної звітності	288
8.0 Висновки	290
Додаток	292
Список використаних джерел.....	349

Перелік таблиць

Таблиця 1: Короткий огляд завершених досліджень з неклінічної токсикології	38
Таблиця 2: Фармакокінетичні константи для плазми МДМА після різних шляхів введення людям або тваринам	66
Таблиця 3: Короткий огляд опублікованих звітів про захворюваність та смертність	93
Таблиця 4: Короткий огляд завершених спонсорських досліджень з МДМА ^А	114
Таблиця 5: Короткий огляд поточних та запланованих спонсорських досліджень з МДМА	116
Таблиця 6: Демографічні дані учасників дослідження MAPP1 щодо терапії з МДМА	125
Таблиця 7: Таблиця впливу MAPP1	127
Таблиця 8: Перелік усіх аномальних клінічно значущих змін лабораторних показників у двох учасників МР-2	153
Таблиця 9: Середні значення ALT на початковому рівні та через 2 місяці після двох сеансів дозування в учасників МР-1	154
Таблиця 10: Відносна частота спонтанних реакцій будь-якого ступеня тяжкості, про які повідомлялося під час сеансів прийому препарату, у спонсорованих клінічних дослідженнях ПТСР Фази 2 терапії за допомогою МДМА МР-1, МР-2, МР-4, МР-9, МР-8, МР-12 (N=105)	172
Таблиця 11: Відносна частота спонтанних реакцій, про які повідомлялося під час телефонного контакту на 1-7 день після сеансів прийому препарату у спонсорованих клінічних дослідженнях ПТСР Фази 2 терапії за допомогою МДМА МР-1, МР-2, МР-4, МР-8, МР-9, МР-12	175
Таблиця 12: Побічні реакції за класами органів системи організму (MedDRA 17.1) будь-якого ступеня тяжкості серед учасників з ПТСР у спонсорованих клінічних дослідженнях Фази 2 терапії за допомогою МДМА	188
Таблиця 13: Серйозні побічні реакції за класами органів системи організму (MedDRA 17.1) серед учасників з ПТСР у спонсорованих клінічних дослідженнях Фази 2 терапії за допомогою МДМА	197
Таблиця 14: Побічні реакції, спричинені лікуванням MAPP1, пов'язані з МДМА ^А	200
Таблиця 15: Побічні реакції, пов'язані з лікуванням, з поширеністю 5% або більше за класом органів системи організму (MedDRA 17.1) серед учасників з ПТСР у дослідженні MAPP1 терапії за допомогою МДМА	202

Таблиця 16: Серйозні побічні реакції у спонсорованих дослідженнях терапії за допомогою МДМА за різними показаннями	209
Таблиця 17: Суїцидальні та серйозні думки C-SSRS, про які повідомлялося під час скринінгу, сеансів дозування, включаючи інтегративні сеанси, та пост-лікування до досліджень ПТСР МР-4, МР-8, МР-9, МР-12, МР16, МР17 та МРVA-1 ^А	215
Таблиця 18: Суїцидальні думки та поведінка MAPP1, виміряні за допомогою C-SSRS	218
Таблиця 19: Температура тіла до прийому препарату, пікова та кінцева температура тіла (°C) під час сеансів прийому плацебо або будь-якої дози МДМА в дослідженнях ПТСР, спонсорованих MAPS (МР-1, МР-2, МР-4, МР-8, МР-12)	223
Таблиця 20: Температура тіла (°C) до прийому препарату, в проміжній та кінцевій точках під час сеансів дозування у MAPP1 ...	225
Таблиця 21: Систолічний тиск до прийому препарату, піковий та кінцевий систолічний тиск під час сеансів прийому плацебо або будь-якої дози МДМА в дослідженнях ПТСР, спонсорованих MAPS (МР-1, МР-2, МР-4, МР-8, МР-12)	230
Таблиця 22: Систолічний тиск до прийому препарату, піковий та кінцевий систолічний тиск під час сеансів дозування в учасників з контрольованою гіпертензією в дослідженні ПТСР, спонсорованому MAPS МР-8	231
Таблиця 23: Систолічний артеріальний тиск до прийому препарату, в проміжних та кінцевих точках протягом сеансів дозування в MAPP1	233
Таблиця 24: Діастолічний тиск до прийому препарату, піковий та кінцевий діастолічний тиск під час сеансів прийому плацебо або будь-якої дози МДМА в дослідженнях ПТСР, спонсорованих MAPS (МР-1, МР-2, МР-4, МР-8, МР-9, МР-12)	235
Таблиця 25: Діастолічний тиск до прийому препарату, піковий та кінцевий діастолічний тиск під час сеансів дозування учасників з контрольованою гіпертензією в дослідженні ПТСР, спонсорованому MAPS МР-8	236
Таблиця 26: Діастолічний тиск до прийому препарату, в проміжних та кінцевих точках протягом сеансів дозування в MAPP1	236
Таблиця 27: Початкова доза, післяпочаткова доза / доза перед додатковою дозою та кінцевий артеріальний тиск під час сеансів МДМА за дозою та віковою групою в MAPP1	238
Таблиця 28: Частота серцевих скорочень до прийому препарату, пікова та кінцева частота серцевих скорочень під час сеансів прийому плацебо або будь-якої дози МДМА в дослідженнях ПТСР,	

спонсорованих MAPS (MP-1, MP-2, MP-4, MP-8, MP-9, MP-12).....	242
Таблиця 29: Частота серцевих скорочень (уд/хв) до прийому препарату, в проміжній та кінцевій точках під час сеансів дозування в MAPP1.....	244
Таблиця 30: Нейрокогнітивна функція — середні сумарні бали за шкалою RBANS на початковому рівні, в первинній кінцевій точці, наприкінці 1-го та 2-го етапів для MP-1, MP-4, та MP-12	248
Таблиця 31: Нейрокогнітивна функція — середні сумарні бали PASAT у дослідженні 1 та дослідженні 2 на вихідному рівні, у первинній кінцевій точці, наприкінці 1-го та 2-го етапів для MP-1, MP-4, та MP-12	249
Таблиця 32: Короткий огляд історії вживання екстазі та суб'єктивні ефекти МДМА серед здорових добровольців у контрольованих дослідженнях, проведених без спонсорської підтримки.....	252
Таблиця 33: Короткий огляд окремих ефектів у контрольованих клінічних дослідженнях порівняння МДМА та стимуляторів серед здорових добровольців, проведених без спонсорської підтримки....	256
Таблиця 34: Вживання екстазі до початку дослідження порівняно з вживанням екстазі за даними довгострокового спостереження після того, як усі учасники отримали два-три сліпі або відкриті курси терапії активною дозою МДМА для лікування ПТСР.....	263
Таблиця 35: Серйозні побічні реакції для IMP, які вважаються очікуваними для цілей звіту з безпеки	289

Перелік додаткових таблиць

Додаткова таблиця 1: Короткий огляд ініційованих дослідниками випробувань з використанням МДМА	292
Додаткова таблиця 2: Температура тіла перед прийомом препарату, пікова та кінцева температура тіла (°C) під час сеансів прийому плацебо або будь-якої дози МДМА в дослідженні МАА-1, спонсорованому MAPS	313
Додаткова таблиця 3: Температура тіла перед прийомом препарату, пікова та кінцева температура тіла (°C) під час сеансів прийому плацебо або повної дози МДМА в дослідженні МДА-1, спонсорованому MAPS	313
Додаткова таблиця 4: Систолічний тиск до прийому препарату, піковий та кінцевий систолічний тиск під час сеансів прийому плацебо або будь-якої дози МДМА в дослідженні МАА-1, спонсорованому MAPS	314
Додаткова таблиця 5: Систолічний тиск до прийому препарату, піковий та кінцевий систолічний тиск під час сеансів прийому плацебо або повної дози МДМА в дослідженні МДА-1, спонсорованому MAPS	314
Додаткова таблиця 6: Діастолічний тиск до прийому препарату, піковий та кінцевий діастолічний тиск під час сеансів прийому плацебо або будь-якої дози МДМА в дослідженні МАА-1, спонсорованому MAPS	315
Додаткова таблиця 7: Діастолічний тиск до прийому препарату, піковий та кінцевий діастолічний тиск під час сеансів прийому плацебо або будь-якої дози МДМА в дослідженні МДА-1, спонсорованому MAPS	315
Додаткова таблиця 8: Частота серцевих скорочень до прийому препарату, пікова та кінцева частота серцевих скорочень під час сеансів прийому плацебо або будь-якої дози МДМА в дослідженні МАА-1, спонсорованому MAPS	316
Додаткова таблиця 9: Частота серцевих скорочень до прийому препарату, пікова та кінцева частота серцевих скорочень під час сеансів прийому плацебо або будь-якої дози МДМА в дослідженні МДА-1, спонсорованому MAPS	316
Додаткова таблиця 10: Короткий огляд позитивних та серйозних реакцій на C-SSRS протягом життя та на базовому рівні для дослідження МАА-1	317
Додаткова таблиця 11: Позитивні та серйозні реакції на C-SSRS під час сеансів дозування та інтегративного сеансу 1, телефонного дзвінка на 2-й день та телефонного дзвінка на 7-й	

день після прийому препарату в дослідженні МАА-1	318
Додаткова таблиця 12: Позитивні реакції на C-SSRS у кінцевих точках після лікування в дослідженні МАА-1.....	319
Додаткова таблиця 13: Короткий огляд позитивних та серйозних реакцій на C-SSRS протягом життя та базового рівня у дослідженні МДА-1	319
Додаткова таблиця 14: Позитивні та серйозні реакції на C-SSRS під час сеансів дозування та через 1 день після прийому препарату для дослідження МДА-1	320
Додаткова таблиця 15: Позитивні реакції на C-SSRS під час телефонного контакту після сеансів дозування для дослідження МДА-1	321
Додаткова таблиця 16: Поширеність спонтанних реакцій, про які повідомлялося під час сеансів дозування та телефонних контактів на 1-7 день після сеансів дозування у клінічному дослідженні Фази 2 для дослідження МАА-1, що фінансується спонсором	322
Додаткова таблиця 17: Поширеність спонтанних реакцій, про які повідомлялося під час сеансів дозування МДА-1	327
Додаткова таблиця 18: Відносна частота спонтанних реакцій, про які повідомлялося під час телефонного контакту на 1-7-й день після сеансів дозування МДА-1	328
Додаткова таблиця 19: Побічні реакції за класом органів системи MedDRA (V. 17.1) серед дорослих з аутизмом у спонсорованому клінічному дослідженні Фази 2 терапії з використанням МДМА МАА-1	333
Додаткова таблиця 20: Побічні реакції ^А за системою MedDRA (v 17.1) серед учасників з тривогою, пов'язаною з небезпечною для життя хворобою, у спонсорованому клінічному дослідженні Фази 2 терапії з використанням МДМА МДА-1	334
Додаткова таблиця 21: Ключові моменти клінічної фармакології та кардіологічної безпеки МДМА	338
Додаткова таблиця 22: Діаграма перетворення солі МДМА в активну молекулу	348

Перелік рисунків

Рисунок 1: Хімічна структура МДМА	33
Рисунок 2: Метаболізм МДМА в організмі людини.....	132
Рисунок 3: Середні значення за методом найменших квадратів для оцінки змін у CAPS-IV від вихідного рівня до після 3-го сеансу дозування	160
Рисунок 4: Середні значення за методом найменших квадратів зміни CAPS-IV від вихідного рівня до довгострокового спостереження.....	162
Рисунок 5: Зміна середнього балу CAPS-5 від базового до первинного результату.....	163
Рисунок 6: Реакція на лікування та ремісія у групах лікування.....	164
Рисунок 7: Учасники MAPP1, які повідомили про суїцидальні думки на C-SSRS, відповідно до візитів	219

Список аббревіатур

Ach	Ацетилхолін
ПР	Побічна(і) реакція(ї)
АЛТ	Аланінамінотрансфераза
ГНН	Гостра ниркова недостатність
АВП	Аргінін Вазопресин
НФГМ	Нейротрофічний фактор головного мозку
уд./хв	Ударів в хвилину
°C	Градуси Цельсія
CAPS	Шкала посттравматичного стресового розладу, що застосовується клініцистами
КПКТ	Когнітивно-поведінкова комплексна терапія
МК	Мозковий кровотік
КПТ	Когнітивно-поведінкова терапія
CL	Нирковий кліренс
CL/F	Пероральний кліренс
cGMP	Поточна належна виробнича практика
ЦНС	Центральна нервова система
COMT	Катехол-О-метилтрансфераза
C-SSRS	Колумбійська шкала оцінки тяжкості суїциду
CSO	Зацікавлена сторона
CTproAVP	Стимуляція секреції копептину
DAT	Дофаміновий транспортер
DEA	Адміністрація з контролю за наркотиками
ДАТ	Діастолічний артеріальний тиск
DMF	Основний файл лікарського засобу
ДНК	Дезоксирибонуклеїнова кислота
DSM-5	Діагностичний і статистичний посібник з психічних розладів, 5-е видання
ВНД	Відділення невідкладної допомоги
ЕКГ	Електрокардіограма
EMDR	Десенсибілізація та репроцесинг за допомогою рухів очей

ШОЕ	Швидкість осідання еритроцитів
FAERS	Система повідомлень про побічні реакції
FDA	Управління по контролю за продуктами харчування та ліками США
фМРТ	Функціональна магнітно-резонансна томографія
Г-КСФ	Гранулоцитарно-колонієстимулюючий фактор
ДГ	Дні гестації
НСІ	Гідрохлорид
ННА	3,4-дигідроксиамфетамін
ННМА	3,4-дигідроксиметамфетамін
НМА	4-гідрокси-3-метокси-амфетамін
НММА	4-гідрокси-3-метокси-метамфетамін
НРА	Гіпоталамус-гіпофіз-наднирники
НРМС	Гідроксипропілметилцелюлоза
ЧСС	Частота серцевих скорочень
БД	Брошура дослідника
ІЛ	Інтерлейкін
ДЛЗ	Досліджуваний лікарський засіб
ДНЛЗ	Досліджуваний новий лікарський засіб
LD ₅₀	Летальна доза у 50% випадків
LSAS	Шкала соціальної тривожності Лібовіца
LSD	Діетиламід лізергінової кислоти
MAO-A	Моноаміноксидаза А
MAOI	Інгібітор моноаміноксидази
MAPS	Мультидисциплінарна асоціація психоделічних досліджень
mCPP	мета-хлорфенілпіперазин
МДА	3,4-метилендіоксиамфетамін
МДМА	3,4-метилендіоксиметамфетамін
mmHG	Міліметри ртутного стовпчика
MPT	Магнітно-резонансна томографія
mRNA	Рибонуклеїнова кислота
MM	Молекулярна маса
nAChr	Нікотинові ацетилхолінові рецептори
NET	Переносник норадреналіну

NK	Природний кілер
PASAT	Завдання на слухове послідовне додавання в темпі
ПЕТ	Позитронно-емісійна томографія
ПФК	Префронтальна кора
PMA	Параметоксиамфетамін
PMMA	Параметоксиметамфетамін
ПТСР	Посттравматичний стресовий розлад
RACT	Інструмент оцінки та категоризації ризиків
RBANS	Батарея для оцінки нейропсихологічного статусу
RSI	Довідкова інформація з безпеки
СПР	Серйозна(і) побічна(і) реакція(ї)
SAP	План статистичного аналізу
SAR	Серйозна побічна реакція
CAT	Систолічний артеріальний тиск
SERT	Переносник серотоніну
SIADH	Синдром порушення секреції антидіуретичного гормону
SNRI	Інгібітор захоплення серотоніну та норадреналіну
SPECT	Однофотонна емісійна томографія
SRR	Спонтанна реакція, про яку повідомляється
SSRI	Селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну
SUD	Суб'єктивні одиниці дистресу
SUSAR	Підозрювана непередбачувана серйозна несприятлива подія
TEAE	Небажана побічна реакція, пов'язана з лікуванням
TNF- α	Фактор некрозу пухлин-альфа
URTI	Інфекція верхніх дихальних шляхів
VHD	Вальвулярна хвороба серця
VMAT2	Везикулярний моноаміновий транспортер 2
WBC	Кількість лейкоцитів
5HT	Серотонін
8-OH-DPAT	8-гідрокси-2-(ди-н-пропіламіно)тетралін

1.0 Короткий огляд

Мультидисциплінарна асоціація психоделічних досліджень (MAPS) — це некомерційна дослідницька та освітня організація, що базується в США та підтримує дослідження терапевтичного потенціалу 3,4-метилендіоксиметамфетаміну (МДМА). MAPS є спонсором клінічних досліджень терапії за допомогою МДМА для пацієнтів з хронічними психічними розладами, такими як посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), соціальна тривожність і тривожність, пов'язана з невиліковними захворюваннями. У 2014 році MAPS створила Корпорацію суспільної користі MAPS (MAPS PBC), дочірню компанію MAPS, що базується в США, якій було делеговано відповідальність за організацію всіх досліджень в рамках Програми клінічних розробок МДМА. У 2017 році MAPS ініціювала створення MAPS Europe B.V. у Нідерландах як другої дочірньої компанії MAPS. MAPS Europe B.V. є призначеним спонсором досліджень в Європейському економічному просторі.

Терапія з використанням МДМА — це експериментальний метод лікування, який поєднує психотерапевтичні методи з прийомом МДМА під безпосереднім наглядом як фармакологічного засобу, що підсилює терапію. До внесення до списку речовин Списку 1 Адміністрації з контролю за наркотиками (DEA), МДМА застосовували в психотерапевтичній практиці тисячі людей поза клінічними дослідженнями.

Ця Брошура дослідника (БД) містить інформацію про фармакологію, безпеку та ефективність МДМА. Інформація, представлена в цій брошурі, узагальнює результати опублікованих досліджень МДМА, проведених групами, що не належать до спонсора, дані, зібрані спонсором, а також опубліковані дослідження та звіти про випадки вживання людьми екстазі, нерегульованого матеріалу, який представлений як такий, що містить МДМА. У цьому документі термін «МДМА» використовується для позначення психоактивних речовин відомої чистоти, що використовується в контрольованому середовищі,

а термін «екстази» — для опису інформації про такі речовини, зібраної в епідеміологічних умовах.

ПТСР — це психічний розлад, який може виникнути після травматичної події, такої як війна, катастрофа, сексуальне та домашнє насильство, тероризм та нещасні випадки. За оцінками епідеміологічних досліджень, поширеність ПТСР протягом життя серед дорослого населення США становить від 6,1% до 9,2%, тоді як у світі поширеність ПТСР протягом життя коливається від 1,3% до 12,2% [2, 3]. ПТСР знижує якість життя і може впливати на фізичне здоров'я [4, 5]. Існують доказові психотерапії та фармакотерапії, але вони можуть бути важко переносимими [6-8] і неефективними для багатьох людей з ПТСР, причому, за оцінками, від 40 до 60% пацієнтів зберігають симптоматику і відповідають діагностичним критеріям навіть після лікування [8-10]. Крім того, наявні фармакотерапії, що використовуються для лікування ПТСР, можуть мати проблематичні побічні ефекти і, як правило, вимагають тривалого та/або послідовного застосування для підтримки ефективності [7]. Для кращого лікування людей з ПТСР необхідні нові методи. Терапія за допомогою МДМА може також слугувати переносимим методом лікування, який вимагає лише кількох прийомів, але має тривалий ефект.

МДМА — це кільцезаміщений фенетиламін, також відомий як метилендіоксиметамфетамін. МДМА структурно схожий на амфетаміни, але функціонально відрізняється від них. МДМА — це хіральна молекула, а гідрохлоридна (HCl) сіль рацемічного безводного МДМА знаходиться на стадії розробки для маркетингу. Препарат має форму білого кристалічного порошку, змішаного з допоміжними речовинами і поміщеного в капсули. Сіль HCl МДМА добре розчиняється у воді та є гідрофільною. Через широкий діапазон реакцій на однакове дозування [11] у дослідженнях на людях спонсор використовує фіксовані дози, еквівалентні від 1 до 4 мг/кг МДМА HCl (активні дози в дослідженнях варіюються від 75 мг до 225 мг). Початок дії МДМА відбувається через 30-60 хвилин після перорального

прийому [12, 13], пікові ефекти проявляються через 75-120 хвилин після прийому препарату [11, 14-16], а тривалість ефектів триває від 3 до 6 годин [14, 15, 17]. При цьому більшість ефектів повертаються до вихідного або близького до нього рівня через 6 годин після прийому препарату. Період напіввиведення активних доз MDMA становить від 7 до 9 годин [18].

Фармакокінетика MDMA в організмі людини була охарактеризована з використанням пероральних доз до 150 мг MDMA HCl, і розподіл відбувається за нелінійною фармакокінетикою. Метаболізм MDMA призводить до N-деметилування до 3,4-метилендіоксиамфетаміну (MDA). Вихідна сполука і MDA далі піддаються O-деметилуванню до 3,4-дигідроксиметамфетаміну (HNMA) і 3,4-дигідроксиамфетаміну (HNA), відповідно. Як HNMA, так і HNA згодом піддаються O-метилуванню переважно до 4-гідрокси-3-метокси-метамфетаміну (HMMA) та 4-гідрокси-3-метокси-амфетаміну (HMA). Відомо, що ці чотири метаболіти, особливо HMMA і HMA, виводяться із сечею у вигляді кон'югованих глюкуронідних або сульфатних метаболітів [18].

MDMA одночасно сприяє вивільненню, інгібує зворотне захоплення і подовжує тривалість перебування серотоніну, норадреналіну і дофаміну в синаптичній щілині, збільшуючи серотонінергічну, норадренергічну і дофамінергічну нейро-трансмісію. MDMA є потрійним інгібітором зворотного захоплення моноамінів, і подібні ліки цього класу виявляють потужну антидепресивну активність зі сприятливим профілем безпеки в клінічних дослідженнях [19, 20]. MDMA спричиняє анкіолітичні та просоціальні ефекти через вивільнення моноамінергічних нейромедіаторів, з найбільшим впливом на серотонін, за яким слідує норадреналін і дофамін [21-25]. Суб'єктивні ефекти MDMA можуть включати посилення почуття жалю до себе та інших, зниження захисних механізмів і страху перед емоційними травмами, зменшення тривожності неприємних спогадів, покращення комунікації та здатності до інтроспекції [26-29]. Ці фактори, взяті разом, дають можливість

для корекції емоційного досвіду в контексті терапії. Багато терапевтичних ефектів терапії з використанням МДМА стають очевидними протягом короткого періоду лікування, часто вже після першого сеансу.

Посилення почуття міжособистісної близькості, зміни в соціальному сприйнятті і зниження тривожності можуть зробити МДМА відповідним фармакологічним доповненням для посилення терапії тривожних розладів, таких як ПТСР, соціальна тривожність і тривожність, пов'язана з іншими захворюваннями.

У 2020 році MAPS завершив ключове клінічне дослідження Фази 3 (MAPP1), яке продемонструвало ефективність та безпеку терапії з використанням МДМА для лікування ПТСР [30]. У цьому рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому, багатоцентровому дослідженні учасники з важким ПТСР отримували лікування з використанням розділених доз від 80 мг до 180 мг МДМА HCl. Терапія в поєднанні з МДМА виявилася статистично кращою для лікування ПТСР, що вимірюється зниженням балів за шкалою CAPS-5 від початкового рівня до 2 місяців після трьох сліпих сеансів дозування в порівнянні з терапією в парі з неактивним плацебо. Ці висновки підтверджуються більш ранніми клінічними дослідженнями Фази 2, проведеними спонсором з метою розробки медичного застосування терапії за допомогою МДМА для пацієнтів з хронічним ПТСР [31]. Великі розміри ефекту, віднятого від плацебо, ознаки ефективності в дослідженні 3 фази та сприятливі результати з безпеки призвели до того, що у 2017 році FDA схвалила МДМА для лікування ПТСР як проривну терапію (BTD) для прискореної розробки ліків [32]. Довгострокове спостереження за учасниками щонайменше через 12 місяців показало низьку частоту рецидивів і те, що користь від лікування переважає ризики [33].

Станом на 01 жовтня 2021 року, за участю 358 осіб, які отримували МДМА в рамках програми розробки за різними показаннями, та щонайменше 1 441 учасника досліджень МДМА, проведених без спонсорської підтримки (загалом щонайменше 1 799 осіб), спонсор спостерігав прийнятне співвідношення ризику та користі для терапії за допомогою МДМА. Станом на сьогодні

не було жодних непередбачуваних серйозних побічних реакцій (СПР), а серйозні побічні явища (СПЯ) траплялися рідко. Станом на 01 березня 2022 року в клінічних дослідженнях, спонсорованих MAPS, повідомлялося про одну очікувану ПР (посилення шлуночкової екстрасистолії). Найпоширенішими побічними реакціями, пов'язаними з лікуванням (ПРЛ), що виникали під час застосування МДМА у ключовому клінічному дослідженні Фази 3 MAPP 1, були м'язова скутість, зниження апетиту, нудота, гіпергідроз та відчуття холоду [30]. Дані з безпеки MAPP 1 були порівнянними з профілем побічних реакцій (ПР), про які повідомлялося в об'єднаному аналізі клінічного дослідження Фази 2 [31]. Більшість ПР були легкого або помірного ступеня тяжкості, тривали не більше 7 днів і не потребували лікування.

Слід зазначити, що в групі МДМА не повідомлялося про підвищення рівня суїцидальності (див. розділ 6,4,1 «Побічні реакції»). Дані щодо безпеки для інших показань вивчалися в клінічному дослідженні соціальної тривожності Фази 2 у дорослих з аутизмом (N=12, МАА-1) [34, 35], та клінічному дослідженні тривожності Фази 2 в учасників з хворобами, що загрожують життю (N=21, МДА-1). (Див. Таблицю 4: Короткий огляд завершених спонсорських досліджень з МДМА)

Дані досліджень MAPS та опублікована література інших дослідників підтверджують, що МДМА викликає симпатоміметичні ефекти, які включають транзиторне, самообмежувальне підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) та артеріального тиску, які добре переносилися здоровими добровольцями [11, 13-15, 36-42]. Подібні транзиторні ефекти спостерігалися в клінічних дослідженнях Фази 2 та Фази 3 учасників з ПТСР [30, 31]. Більшість людей не відчували підвищень, які перевищували ті, що спостерігаються після помірних фізичних навантажень.

Ризики, пов'язані з підвищенням артеріального тиску, були усунені шляхом виключення кандидатів із серцево-судинними, цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або з уже існуючою неконтрольованою гіпертензією, а також шляхом регулярного моніторингу артеріального тиску

та пульсу протягом сеансів прийому. Поширені реакції на МДМА, про які повідомлялося в літературі та клінічних дослідженнях, були тимчасовими і зменшувалися в міру того, як дія препарату слабшала під час сеансу та протягом наступних одного-семи днів.

МДМА може знижувати реакцію на зміни водно-сольового балансу після звичайного та підвищеного споживання води [43]. МДМА також є слабким імунодепресантом [44]. Однак клінічне значення цього спостереження не є очевидним, оскільки огляд інфекцій, зокрема інфекцій верхніх дихальних шляхів (ІВДШ) під час пандемії COVID-19, не виявив збільшення захворюваності в групах МДМА порівняно з плацебо (див. Розділ 6.4.1.3 Короткий огляд побічних реакцій).

ПТСР — це серйозний, хронічний, небезпечний для життя стан, від якого страждає значна кількість людей, які мають підвищений ризик суїциду, психіатричних супутніх захворювань, серцево-судинних захворювань та функціональних порушень. Ті, хто страждає на ПТСР, часто не отримують достатнього лікування за допомогою наявних методів терапії. У клінічних дослідженнях MAPS, проведених на сьогоднішній день, МДМА добре переноситься і зменшує симптоми ПТСР. Таким чином, результати клінічних досліджень на сьогоднішній день свідчать про сприятливий профіль ризик/користь серед учасників ПТСР, які отримували терапію за допомогою МДМА протягом двох-трьох сеансів, яка також включала подальші сеанси немедикаментозної терапії. Таким чином, терапія за допомогою МДМА може бути новим варіантом лікування з потенціалом стійкого поліпшення після кількох сеансів.

2.0 Вступ

МДМА не є новою сполукою. Вперше вона була синтезована і запатентована компанією Merck у 1912 році [45] і наразі незахищена патентом. MAPS має основний файл лікарського засобу (DMF) та файл досліджуваного нового лікарського засобу (IND) для МДМА в Управлінні по контролю за продуктами харчування та ліками США (FDA). Після того, як у 1976 році хімік Олександр Шульгін знову відкрив МДМА [46], він та його колеги надали перші звіти про фармакологію цієї речовини: для отримання бажаних суб'єктивних ефектів у людини потрібно від 80 мг до 160 мг МДМА HCl [47, 48]. Було виявлено, що МДМА унікальним чином [48] впливає на емоційний стан людини, не впливаючи при цьому на фізіологічні функції або сприйняття, такі як зорове сприйняття або пізнання [12, 14, 16, 17]. МДМА має складний фармакологічний профіль, в якому переважають його ефекти як інгібітора вивільнення та зворотного захоплення моноамінів, з додатковими ефектами обмеження виробництва та деградації нейромедіаторів. Виражений вплив на серотонін відрізняє його від амфетаміну та метамфетаміну, які діють переважно на норадреналінові та дофамінові шляхи [21, 49]. В індексі Merck МДМА знаходиться в класі Ентактогенів [50]. Ентактогени містять кільцево заміщену амфетамінову основу, належать до класу фенетиламінових психоактивних речовин і описуються як такі, що сприяють прийняттю та співчуттю до себе та інших, змінюють розпізнавання та реакцію на емоції, а також підвищують міжособистісну близькість [27, 51-53]. На відміну від анксіолітиків, антидепресантів та атипових антипсихотиків, для того, щоб МДМА функціонував як каталізатор терапії, не потрібен стійкий рівень речовини у крові.

Шульгін і Ніколс були першими, хто повідомив про вплив МДМА на людину [48]. Повідомлялося, що ефекти МДМА включають посилення почуття близькості з іншими, благополуччя та проникливість [54-56]. У 1970-х і 1980-х роках МДМА використовували для покращення терапії окремих осіб, пар і груп для лікування різних психологічних розладів, у тому числі

помірної депресії і тривоги [55, 57-59]. Також було виявлено, що він корисний для зменшення фізичного болю, спричиненого певними видами раку [58]. На той час не було проведено жодних формальних контрольованих клінічних досліджень безпеки та ефективності [55, 60].

На початку 1980-х років все більше людей почали вживати МДМА, що продається під назвою «екстазі», поза терапевтичним контекстом [61]. У США, за оцінками, 6,8% людей у віці 12 років і старше повідомили, що вживали «Екстазі» (матеріал, представлений як такий, що містить МДМА) хоча б раз у житті [62], а 4% європейців у віці від 15 до 64 років повідомили про вживання «Екстазі» протягом життя [63]. У 1985 році МДМА було внесено до списку речовин, що контролюються в США за Списком 1, визначивши його як наркотик з високим потенціалом зловживання і без визнаного медичного застосування [64, 65]. Віднесення до Списку 1 в поєднанні з ранніми дослідженнями на тваринах і рекреаційних споживачах перешкоджало клінічним дослідженням медичного застосування МДМА до 1990-х років. Побічні реакції після вживання екстазі, включаючи гіпертермію [66-68], зміну щільності серотонінового транспортера (SERT), погіршення пам'яті та виконавчих функцій [69-73], викликали занепокоєння щодо безпеки вживання МДМА. Однак неконтрольовані дослідження вживання екстазі та неклінічні дослідження на тваринах у дозах, що значно перевищують терапевтичний діапазон доз МДМА, дали результати, які можна інтерпретувати по-різному [74, 75]. Переважна більшість публікацій про споживачів екстазі — це ретроспективні звіти про полінаркоманів, які вживають наркотики невідомої чистоти та якості [76, 77].

Початкові дослідження на людях у 1990-х роках були зосереджені на фізіологічних ефектах МДМА з точки зору безпеки, а сучасні дослідження вивчали вплив на увагу, просоціальні ефекти, пам'ять і мозкову активність, а також дискримінацію людей, пов'язану з вживанням наркотиків. Результати початкового дослідження, що фінансувалося спонсором, показали, що терапія за допомогою МДМА може безпечно проводитися у людей з хронічним ПТСР,

які не змогли пройти лікування препаратами першої лінії [78]. Це було продемонстровано на прикладі хронічного, резистентного до лікування ПТСР у спонсорованому плацебо-контрольованому дослідженні (MP-1) [79], яке продемонструвало стійке поліпшення тяжкості ПТСР. У цьому дослідженні МДМА не мав шкідливого впливу на когнітивні функції та результати лабораторних досліджень з фармакології безпеки, коли його приймали двічі з інтервалом в 1 місяць. Крім того, плацебо-контрольовані клінічні дослідження Фази 1 підтвердили, що активні дози МДМА викликають легко контрольований стан, який характеризується ейфорією, поліпшенням самопочуття, товариськістю, впевненістю в собі, екстраверсією, транзиторним підвищенням тривожності та незначними змінами у сприйнятті [12, 14-16, 80-84].

MAPS завершила десять клінічних досліджень Фази 2 і одне клінічне дослідження Фази 3 терапії за допомогою МДМА для лікування ПТСР (див. Таблицю 4: Короткий огляд завершених спонсорських досліджень з МДМА). Об'єднані результати ефективності клінічного дослідження Фази 2 в учасників з ПТСР вказують на те, що терапія за допомогою МДМА, яка проводилася в контрольованих клінічних умовах, продемонструвала, що лікування є безпечним та ефективним серед пацієнтів з помірним та важким ПТСР [31, 33]. Стійке поліпшення вираженості симптомів ПТСР було виявлено принаймні через 12 місяців після останнього прийому у 91 учасника, які отримували терапевтично активну дозу МДМА в цих дослідженнях, і 67% з них не відповідали діагностичним критеріям ПТСР згідно з оцінкою CAPS-4 [33]. Хоча інтерпретація довгострокових результатів може бути обмеженою через відсутність сліпої контрольної групи на даний момент, результати свідчать про значне стійке поліпшення симптомів ПТСР, яке тривало щонайменше 12 місяців у багатьох учасників після терапії за допомогою МДМА. Наразі завершено звіт про пілотне дослідження поєднання терапії за допомогою МДМА з формою спільної когнітивно-поведінкової терапії, орієнтованої на діади (MPVA-1) [85]. Результати двох відкритих досліджень (MP 16 і MP 17), які перевіряли методику терапії ПТСР за допомогою

МДМА в двох багатоцентрових клінічних дослідженнях для оцінки можливості масштабування на 14 північноамериканських сайтах, продемонстрували, що спостережувана відповідь на терапію за допомогою МДМА може бути масштабована і відтворена нещодавно навченими терапевтичними командами на багатьох сайтах [86]. Ці клінічні дослідження Фази 2 за участю учасників з ПТСР підтримали розробку клінічних досліджень Фази 3 для лікування ПТСР за допомогою терапії за допомогою МДМА [87]. Поточні клінічні дослідження Фази 2 включають три дослідження терапії з використанням МДМА для людей з ПТСР: дослідження в США (MPVA6), багатоцентрове дослідження в Європі (MP 18) та відкрите перехресне дослідження з розширення безпеки серед учасників клінічного дослідження Фази 3 (MAPPUSX). Також тривають довгострокові дослідження з вивчення стійкості відповіді на терапію МДМА або плацебо серед нещодавніх учасників клінічного дослідження Фази 2 та Фази 3 (MPLONG та MPELONG). Дослідження, що проводяться в Європі, мають на меті підготувати європейські майданчики для проведення клінічного дослідження Фази 3. Заплановані клінічні дослідження Фази 2 включають відкрите дослідження доцільності та безпеки групової терапії з використанням МДМА для лікування ПТСР у ветеранів (MPG1) та відкрите дослідження Програми розширеного доступу для пацієнтів з резистентним до лікування ПТСР (EAMP1).

Перше рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження Фази 3 терапії за допомогою МДМА, MAPP1, завершилося в жовтні 2020 року, в якому 90 учасників пройшли щонайменше 1 сеанс сліпого дозування на п'ятнадцяти дослідницьких майданчиках у США, Канаді та Ізраїлі (див. Таблицю 4: Короткий огляд завершених спонсорських досліджень з МДМА). Це дослідження продемонструвало, що симптоми ПТСР значно послаблюються під впливом терапії з використанням МДМА, і підтвердило результати, отримані в ході клінічних досліджень Фази 2. МДМА як доповнення до підтримуючої терапії виявився статистично кращим засобом для лікування ПТСР за шкалою CAPS-5 від початкового рівня до 2 місяців після

трьох сліпих сеансів дозування порівняно з терапією в парі з неактивним плацебо [30]. Цей висновок був підтверджений позитивним результатом вторинної ефективності щодо зменшення функціональних порушень, оцінених клініцистами, за шкалою інвалідності Шихана (SDS). Не було виявлено жодних нових сигналів безпеки MAPP1 порівняно з профілем безпеки IMP, що спостерігався раніше, включаючи відсутність збільшення повідомлень про побічні реакції, що становлять особливий інтерес у категоріях суїцидальних думок або поведінки, серцево-судинних розладів або потенціалу зловживання у групі прийому МДМА порівняно з терапією плацебо у контрольній групі. Аналіз респондентів показав, що в первинній кінцевій точці 88% учасників групи МДМА мали клінічно значуще поліпшення, при цьому 67% учасників більше не відповідали діагностичним критеріям ПТСР, порівняно з 62% з клінічно значущим поліпшенням і 32% з втратою діагнозу в групі плацебо. Наразі тривають клінічні дослідження Фази 3, включаючи підтверджуюче клінічне дослідження Фази 3 (MAPP2), що охоплює вибірку учасників з помірним і важким ПТСР. Додаткове клінічне дослідження Фази 3 розробляється в Європі (MAPP3) і вивчатиме терапію за допомогою МДМА для людей з принаймні помірним ПТСР (див. Таблицю 5: Короткий огляд поточних та запланованих спонсорських досліджень з МДМА).

Додаткові клінічні дослідження Фази 1 МДМА за підтримки спонсора включають рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе дослідження впливу МДМА на реакцію на переляк (MPVA-4), завершене у 2020 р. [88], поточне плацебо-контрольоване подвійне сліпе перехресне дослідження для оцінки психологічних ефектів терапії за допомогою МДМА та розширення знань терапевтів, які навчаються проводити дослідження терапії за допомогою МДМА (MT-1), а також заплановане відкрите супутнє дослідження (MT2), заплановане дослідження впливу голодування на фармакокінетику МДМА (MPKF) та заплановане дослідження фармакокінетики МДМА у здорових добровольців та людей з порушенням функції печінки (MPKH), відкладене як постмаркетингове зобов'язання (див. Таблицю 5: Короткий огляд

поточних та запланованих спонсорських досліджень з МДМА).

На основі клінічного досвіду лікування ПТСР MAPS наразі вивчає додаткові показання для цього лікування, які включають тривогу як елемент або особливість стану, або які можуть отримати користь від більшої здатності протистояти емоційним думкам і спогадам. Було завершено два дослідження, в яких вивчалася використання терапії за допомогою МДМА для подолання соціальної тривожності у дорослих людей з аутизмом [89] та терапії за допомогою МДМА для подолання тривожності, пов'язаної з небезпечною для життя хворобою [90]. Заплановане клінічне дослідження Фази 2 з вивчення безпечності та ефективності терапії за допомогою МДМА для лікування людей з розладами харчової поведінки (MED-1) також триває.

У цьому інформаційному бюлетені представлені наявні неклінічні та епідеміологічні дані щодо МДМА, а також дані, зібрані в рамках спонсорських досліджень станом на 01 жовтня 2021 року. Додавання цих даних підтвердило покращення співвідношення користь/ризик терапії за допомогою МДМА порівняно з терапією плацебо на більшій вибірці та в адекватному і добре контрольованому дослідженні з часу останнього видання цього БД.

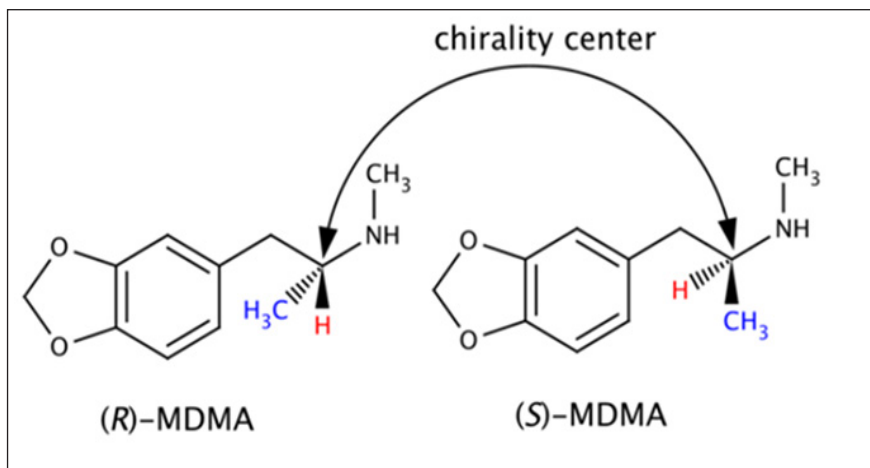
3.0 Фізичні, хімічні та фармацевтичні властивості та рецептура

МДМА — це скорочена форма назви 3,4-метилendioксиметамфетаміну. За номенклатурою Міжнародного союзу теоретичної та прикладної хімії (IUPAC), а за прийнятою в США назвою (USAN) — мідомафетамін гідрохлорид.

МДМА структурно схожий на амфетаміни та мескалін, але функціонально відрізняється від них. МДМА, також відомий як 3,4-метилendioкси-N-метиламфетамін та N-метил-3,4-метилendioксиамфетамін, має хімічну формулу $C_{11}H_{15}NO_2$.

МДМА — хіральна молекула, що має два енантіомери, S(+)-МДМА та R(-)-МДМА, причому S(+)-МДМА є більш потужним, ніж R(-)-МДМА [91, 92]. Дотеперішні дослідження на людях і більшість неклінічних досліджень використовували рацемічний МДМА або домішки, що містять рівні кількості обох енантіомерів. Поточний виробничий процес використовує ахіральні методи і виробляє рацемічну МДМА. Спонсор розробляє рацемічну безводну гідрохлоридну сіль МДМА для маркетингу. Сіль МДМА добре розчиняється у воді з рКа 9,9 [93].

Рисунок 1: Хімічна структура МДМА



Дози МДМА в спонсорованих клінічних дослідженнях ранньої Фази 1 і 2 встановлюються в межах діапазону початкової терапевтичної дози від 75 мг до 125 мг МДМА НСІ, а не за масою тіла, що ґрунтується на інформації з перших публікацій та відсутності лінійної реакції на дозу з поведінковими ефектами в клінічних дослідженнях Фази 1 і спонсорованих дослідженнях. Клінічна доза, що випробовувалася в клінічних дослідженнях Фази 3, — це розділена доза в діапазоні від початкової дози 80 мг до 120 мг МДМА НСІ і розділена доза 120 мг до 180 мг МДМА НСІ, щоеквівалентно від 1,1 мг/кг до 1,8 мг/кг, виходячи з початкової дози для людини вагою 70 кг. Оскільки в попередніх спонсорованих дослідженнях і більшості клінічних досліджень на тваринах, що не підтримувалися спонсорами, дозування МДМА визначалося як сіль гідрохлориду (НСІ), в цьому посібнику дозування вказано як МДМА НСІ. Значення як солі НСІ, так і активної речовини вказані для доз, що використовувалися в клінічних дослідженнях, проведених спонсором, у Додатковій таблиці 23: Діаграма перетворення солі МДМА в активну молекулу.

У листопаді 2018 року спонсор випустив клінічну серію досліджуваного лікарського засобу (ІМР) у дозуванні 40 мг та 60 мг МДМА НСІ, виготовлену відповідно до чинної Належної виробничої практики (сGMP), і всі наступні спонсоровані дослідження відповідають цьому стандарту. Дані про стабільність до 36 місяців при 25°C/60% відносній вологості та до 6 місяців при 40°C/75% відносній вологості доступні для партії лікарської речовини МДМА НСІ, що використовувалася для виробництва цієї клінічної партії ІМР. За жодних з цих умов не було виявлено значної деградації.

МДМА (у стані солі гідрохлориду) у вигляді кристалічного порошку білого кольору змішують з допоміжною речовиною манітолом та змащувальною речовиною стеаратом магнію. Суміш потім інкапсульована в капсули з гідроксипропілметилцелюлози (HPMC), що містять 40 і 60 мг МДМА НСІ. Плацебо для порівняння складається з манітолу та стеарату магнію.

Нова клінічна партія була випущена в жовтні 2021 року. Дані щодо стабільності наявні для поточних серій cGMP і охоплюють до 6 місяців за умов прискореного зберігання за температури 40°C/75% відносної вологості, до 36 місяців за умов тривалого зберігання за температури 25°C/60% відносної вологості в алюмінієвих блістерах у холодному вигляді та 24 місяці за умов тривалого зберігання за температури 25°C/60% відносної вологості у пляшках з широкого горла з HDPE із захисною від дітей кришечкою HDPE SecuRx. Протоколи стабільності для довгострокового зберігання в холодних умовах (25°C/60% відносної вологості) в алюмінієвих блістерах завершені для капсул MDMA HCl по 60 мг, тоді як протоколи стабільності для капсул MDMA HCl по 40 мг в холодних умовах в алюмінієвих блістерах все ще знаходяться на стадії розробки і будуть діяти до 60 місяців. Протоколи стабільності у пляшках з HDPE також перебувають на стадії розробки і будуть діяти до 36 місяців. Для підтримки оцінки стабільності при більш екстремальних відхиленнях температури під час транспортування, стабільність капсул була досліджена протягом 1 тижня при температурі -20°C та 50°C/75% відносної вологості. Деградації не спостерігалось.

Останні результати стабільності капсул MDMA HCl 40 мг і 60 мг (еквівалентно 34 мг і 50 мг MDMA) після 36 місяців або 24 місяців зберігання при 25°C/60% відносній вологості в алюмінієвих блістерах або пляшках з HDPE відповідно не свідчать про зміну зовнішнього вигляду, аналізу або наявності домішок у капсулах. Вологість залишається на низькому рівні, а дані щодо розчинення не мають тенденції до зміни. Всі результати відповідають специфікаціям.

Для виробництва клінічного дослідження Фази 3 cGMP MDMA HCl було проведено оптимізацію маршруту синтезу API і досягнуто високоефективного процесу, який відтворювано забезпечує отримання матеріалу в межах специфікацій [94]. Після виготовлення невеликої партії (5 л) у серпні 2020 року та пусконаладжувальної партії в жовтні 2020 року було виготовлено три послідовні партії для валідації процесу з цим оптимізованим виробничим процесом у комерційних масштабах (50 л) у листопаді 2020 року.

Цей матеріал API cGMP був використаний для виробництва нової партії cGMP IMP капсул MDMA HCl 40 мг і 60 мг, випущеної в жовтні 2021 року. На основі наявних даних щодо стабільності для цієї клінічної серії лікарського засобу встановлено термін придатності 36 місяців та дату повторного випробування — квітень 2024 року за умови зберігання при температурі навколишнього середовища до 30°C.

MDMA HCl не потребує спеціальних умов для зберігання. Капсули лікарського засобу виробляються відповідно до вимог cGMP. Капсули упаковуються в алюмінієві блістери холодного формування або у флакони з HDPE. Контейнери зазвичай зберігають у сейфі при кімнатній температурі в сухому, чистому, добре вентильованому приміщенні при температурі від 15 до 30°C. Короткочасні відхилення від 5 до 30°C допускаються на основі наявних даних про стабільність.

Як речовина, що перебуває під контролем за Списком 1, MDMA зберігається та поводить відповідно до федеральних або національних, регіональних, провінційних та місцевих правил. Власники ліцензій несуть відповідальність за адміністрування та видачу MDMA лише для дозволених цілей. Вони несуть відповідальність за забезпечення безпечного зберігання відповідно до вимог DEA США та інших відповідних міжнародних регуляторних органів.

4.0 Неклінічні дослідження

4.1 Неклінічна фармакологія

У статті представлено результати неклінічних досліджень на тваринах та *in vitro*. Дослідження фармакологічних, фізіологічних і психологічних ефектів МДМА почалися в 1950-х роках, коли армія США вводила МДМА морським свинкам, мавпам, мишам, щурам і собакам у рамках військової дослідницької програми, можливо, з метою розробки хімічних інкапасиваторів або засобів для полегшення допиту [95]. Дослідження фармакології, функціональних ефектів і токсичності МДМА на тваринах зазвичай включали ін'єкції великих і часто повторюваних доз МДМА, які не є еквівалентними дозам для людини. Дослідження МДМА проводилися на приматах і гризунах. Серед досліджуваних видів приматів — бабуїни, макаки, макаки-резуси та білокрилі мавпи, а серед гризунів — миші та щури. Дослідження циркадного ритму проводилися на хом'яках [96]. Починаючи з середини 2000-х років, у доповідях, що повторно вивчають ці ефекти, ставиться під сумнів застосовність алометричних міжвидових шкальних моделей для МДМА [74, 97, 98].

МДМА характеризується складним фармакологічним профілем, в якому домінують його ефекти як вивільнювача та інгібітора зворотного захоплення моноамінів. Виражені серотонінергічні ефекти відрізняють його від амфетаміну та метамфетаміну, які в першу чергу діють на дофамін та норадреналін [21, 49]. МДМА також має складний профіль з точки зору фармакокінетики, і це було продемонстровано на численних моделях на тваринах, які демонструють нелінійну фармакокінетику, коли збільшення дози призводить до непропорційного збільшення впливу вихідної сполуки (див. Розділ 4.2 Фармакокінетика та метаболізм препарату у тварин). Крім того, МДМА виявляє фармакодинамічну взаємодію з іншими психоактивними речовинами, які зазвичай використовуються в психіатрії. У наступних розділах фармакологія МДМА представлена на основі неклінічних досліджень

на тваринах як з первинної літератури, так і з досліджень, проведених спонсорами.

Повний перелік завершених неклінічних досліджень, проведених MAPS, доступний нижче (Таблиця 1).

Таблиця 1: Короткий огляд завершених досліджень з неклінічної токсикології

Види	Тип дослідження	Висновки (за наявності та примітки	Код дослідження / Дата проведення
Щур	28-денна загальна токсикологія	↓ збільшення ваги ↓ ♀ рН сечі, крові: Аспартат, Глюкоза, Креатинін, ЛДГ, (♀, ♂) Cl ↑ (♀, ♂) лейкоцити, фосфор (тенденція)	EMD-SC- 002/ 1986 [99, 100]
Собака	28-денна загальна токсикологія	↓ приріст ваги 9, 15 мг/кг ↓ розмір яєчок ↑ розмір простати Смертельні випадки при прийомі 15 мг/кг	EMD-SC- 001/ 1986 [99, 100]
Бактерії	Тест Еймса на генотоксичність	Негативна мутагенна активність ± метаболічна активація	01244001/ 2020
<i>In vitro</i> Клітини CHO	Тест на генотоксичність хромосомних аберацій	Негативна кластогенна активність <i>in vitro</i> ± метаболічна активація	01244004/ 2020
Щур	Оцінка генотоксичності мікроядер <i>In vivo</i> при пероральному полосканні	Негативний щодо кластогенної активності та порушення мітотичного апарату <i>in vivo</i> при застосуванні MTD 100 мг/кг/добу × 2 дні, одиночне утримання	2884-016/ 2020
<i>In vitro</i> HEK-hERG	Аналізи інгібування каналів hERG згідно з ICH S7A/ S7B	Негативний: IC ₅₀ 206 мкМ (~170 разів вище клінічної C _{max}); коефіцієнт Хілла = 1,1	191028.NB Q/2020
Щур	Пілотне дослідження пренатальної токсичності	Добре переноситься статевозрілими тваринами ♀ при дозі 20 мг/кг/добу п/о GD6-17, не впливає на імплантацію яєчників/матки, середню гравітаційну масу матки або масу тіла плода. Відсутність зовнішніх вад розвитку або варіацій розвитку у жодного плода при застосуванні GD21. ТК: Відсутність системної кумуляції при повторних щоденних дозах	2884-005/ 2020

Види	Тип дослідження	Висновки (за наявності) та примітки	Код дослідження / Дата проведення
Кролик	Пілотне дослідження пренатальної токсичності	Добре переноситься статвозрілими тваринами ♀ при дозі 10 мг/кг/добу п/о GD7-19, сметельні випадки при дозі 15 та 20 мг/кг/добу. У переносимих дозах не впливає на імплантацію яєчників/матки, середню гравітаційну масу матки або масу тіла плода. Відсутність зовнішніх вад розвитку або варіацій розвитку у жодного плода при застосуванні GD29. ТК: системна кумуляція при повторних щоденних дозах	2884-006/ 2020
Щур	Репродуктивна токсикологія: Дослідження фертильності/ раннього ембріонального розвитку	Доза NOAEL 10 мг/кг/добу п.о. для репродуктивної функції та фертильності матері, батька Смертність у (n=1, ♂) D57, (n=1, ♀) евтаназія через травму хвоста) D15 10 мг/кг/добу [не пов'язана з МДМА].	2884-003/ 2020
Щур	Репродуктивна токсикологія: Дослідження ембріонального розвитку плоду	NOAEL 15 мг/кг/добу перорально для токсичності для матері та розвитку при GD17 C _{max} 1330 нг/мл, AUC _{0-24год} 10900 год*нг/мл	2884-004/ 2020
Кролик	Репродуктивна токсикологія: Дослідження ембріонального розвитку плоду	NOAEL 10 мг/кг/добу перорально для токсичності для матері та розвитку при GD19 C _{max} 603 нг/мл, AUC _{0-24год} 2920 год*нг/мл	2884-007/ 2020
Щур	Розширене односторове 28-денне нейро-токсикологічне дослідження	(♀) NOAEL 25 мг/кг/тиждень п/о День 0-22 C _{max} 1490 нг/мл, AUC _{0-10год} 10700 год*нг/мл (♂) NOAEL 20 мг/кг/тиждень п/о День 0-22 C _{max} 1100 нг/мл, AUC _{0-10год} 4590 год*нг/мл Смертність при прийомі 25 мг/кг (n=2 ♂) на 2 ^й день, (n=4 ♂) на 16 ^й день Не спостерігається нейротоксичності ЦНС, пов'язаної з МДМА, при розширеній нейрогістопатології через MTD Дегенерація міофібрил у скелетних м'язах, пов'язана з інфільтрацією мононуклеарними клітинами та нейтрофілами	2884-001/ 2021

Види	Тип дослідження	Висновки (за наявності) та примітки	Код дослідження / Дата проведення
Собака	Розширене однократове 28-денне нейротоксикологічне та серцево-судинне дослідження <i>in vivo</i>	↓ (♂) споживання їжі 25/20 мг/кг, 2-й тиждень ↓ (♂) збільшення маси тіла 25/20 мг/кг, 1-2-й тижні ↓ (♀) збільшення маси тіла 25/20 мг/кг, 1-й тиждень Клінічні спостереження були транзиторними та мали тенденцію до зникнення через 24 год після мінімальної субклінічної дегідратації ↑ слиновиділення, червоні виділення з носа (♂) ≥ 7,5 мг/кг, (♀) 25 мг/кг, ↑ активність, підвищена чутливість до дотику (♂) 25/20 мг/кг (♀) ≥ 7,5 мг/кг, ↑ (♀) підвищена чутливість до звуку та пілоерекція 25 мг/кг, ↑ (♂) агресія 25/20 мг/кг, ↑ (♂,♀) стереотипність 25/20 мг/кг ↑ (♂) випинання пеніса, аногенітальний набряк +/- сперматозоїдна пробка (n=2) 25 мг/кг D1 ТК: C_{max} приблизно пропорційна дозі, AUC_{0-10 год} > пропорційна дозі Відсутність системного накопичення або зниження при повторних щотижневих дозах, відсутність статевого ефекту Доза включає поправочний коефіцієнт HCl (♂, ♀) NOAEL 4 мг/кг/тиждень п/о День 0-22 C_{max} 219 нг/мл, AUC_{0-8 год} 983 год*нг/мл Смертність при 9 мг/кг (n=1 ♀) та 12 мг/кг (n=4: n=2 ♀, 2 ♂) на 1-й день Не спостерігається нейротоксичності, пов'язаної з МДМА, при розширеній нейрогістопатології через MTD ↓ (♂) маса тіла 12/9 мг/кг/тиждень 1-й тиждень, ↓ (♀,♂) збільшення маси тіла до 4-го тижня ≥ 2 мг/кг/тиждень Клінічні спостереження були транзиторними, з тенденцією до зникнення через 24 години після прийому ↑ (♀,♂) слинотеча, ін'єкція склери, підвищена чутливість до дотику,	2884-002/2021

Види	Тип дослідження	Висновки (за наявності) та примітки	Код дослідження / Дата проведення
		блювання ≥ 2 мг/кг/тиждень $\uparrow$ (φ, δ) активність ≥ 4 мг/кг/тиждень $\uparrow$ (φ, δ) розширені зіниці, агресія, підвищена чутливість до звуку, вокалізація, тремтіння, закриті повіки, стереотипія, чутне дихання, кашель, холодна шкіра 12/9 мг/кг/тиждень $\uparrow$ (φ) виділення з очей (n=1) 12 мг/кг D2 TK: $C_{\max}$ та $AUC_{0-8\text{год}}$ пропорційні дозі, відсутність системної кумуляції при повторних щотижневих дозах, відсутність статевого ефекту ЕКГ: не впливає на інтервал QT/QTc Доза включає поправочний коефіцієнт HCl	

Дослідження, проведені Charles River Labs

4.1.1 Первинна фармакодинаміка

Більшість ефектів МДМА, ймовірно, виникають безпосередньо через інгібування зворотного захоплення та вивільнення моноамінів, а також опосередковано через активацію наступних моноамінових рецепторів і подальшу секрецію нейромоделюляторів окситоцину та аргінін-вазопресину (AVP). МДМА в першу чергу зв'язується з мембранозв'язаними моноаміновими транспортерами, які видаляють моноамінергічні нейромедіатори з простору між нейронами, відомого як синаптична щілина. МДМА змінює конформацію транспортерів, дозволяючи моноамінам дифундувати з нейрона, а не активно транспортуватися в пресинаптичний нейрон [49, 101-103]. МДМА запобігає зворотному захопленню серотоніну, меншою мірою — норадреналіну і дофаміну, і полегшує вивільнення цих нейромедіаторів [49, 104-106]. Селективність МДМА до конкретних моноамінергічних нейромедіаторів залежить від виду і не може бути пояснена виключно відмінностями в афінності зв'язування зі специфічними транспортерами зворотного захоплення, які спостерігаються *in vitro*, як описано

нижче. У дослідженнях *in vitro* також було виявлено, що МДМА конкурує з моноамінами за місця на везикулярному моноаміновому транспортері-2 (VMAT2), що свідчить про те, що МДМА також сприяє активному вивільненню моноамінів з везикулярних сховищ, на додаток до інгібування зворотного захоплення [107-109].

МДМА може інгібувати моноаміноксидазу А (MAO-A) *in vitro* у високих концентраціях, що переважно руйнує серотонін і призводить до накопичення позаклітинного серотоніну в синаптичній щілині [110, 111]. Інгібування MAO-A могло відігравати певну роль у летальних випадках та надзвичайних ситуаціях, що спостерігалися після поєднання екстазі з інгібіторами моноаміноксидази (MAOI) в епідеміологічних умовах [112, 113]. Під впливом попередніх повідомлень про те, що очевидно більша серотонінергічна токсичність МДМА у приматів, порівняно з гризунами, може бути пов'язана з більшою афінністю до SERT [114], дослідники безпосередньо вивчили афінність у клітинах, трансфікованих для експресії людських моноамінових транспортерів [106, 115]. Ці дослідження показали, що хоча афінність зв'язування МДМА з людським транспортером норадреналіну (NET) перевищувала афінність до SERT і дофамінового транспортера (DAT), серотонін вивільнявся переважно, ніж норадреналін і дофамін [106], що може пояснювати переважно серотонінергічні ефекти МДМА. З іншого боку, у гризунів спорідненість МДМА дотранспортерів упорядкована як SERT>NET>DAT [116]. МДМА не має такої сильної афінності до DAT, як метамфетамін [21].

Здатність МДМА стимулювати вивільнення пресинаптичного серотоніну, норадреналіну і дофаміну в різних ділянках мозку і пригнічувати зворотне захоплення добре задокументована [117]. Результати мікродіалізу та вольтамперометрії *in vivo* свідчать про значне підвищення рівня серотоніну і, меншою мірою, дофаміну після введення МДМА, що послаблюється різними інгібіторами транспортерів. Стимульоване МДМА вивільнення серотоніну та дофаміну було виміряно в смугастому тілі,

ядрах клітин, префронтальній корі (PFC) та гіпокампі щурів [118-122], які вільно рухалися, в тому числі після введення від 0,32 до 3,2 мг/кг МДМА HCl [122]. Самки щурів демонстрували більшу тривалість дофаміну в ядрах клітин і більшу тривалість серотоніну після введення 1 і 3,2 мг/кг МДМА HCl. Крім того, було продемонстровано посилення вивільнення ацетилхоліну (ACh) в PFC, стріатумі та гіпокампі як за допомогою дофамінового, так і серотонінового механізмів [123, 124]. Суб'єктивні та фізіологічні ефекти МДМА зумовлені динамічною взаємодією цих передавальних систем у численних мережах мозку, які модулюють навчання та пам'ять, емоції, винагороду, увагу, симпатичну/парасимпатичну активність та нейропластичність.

На додаток до вивільнення моноамінів, опосередкованого носієм, МДМА має афінність *in vitro* до специфічних серотонінових, норадреналінових, ацетилхолінових та гістамінових рецепторів, хоча протестовані концентрації можуть не відповідати стандартним людським дозам МДМА [24, 125-127]. Дослідження зв'язування *in vitro*, в якому порівнювали МДМА з кількома психоактивними речовинами, до складу яких входять похідні катинону, свідчить про те, що всупереч попередньому повідомленню про низьку спорідненість до серотонінових рецепторів 5HT_{2A}, МДМА може мати значні ефекти на ці рецептори [25]. МДМА, ймовірно, модулює 5HT_{1A}-рецептори опосередковано через вивільнення серотоніну, хоча цілком можливо, що МДМА може також діяти як частковий агоніст 5HT_{1A} в деяких ділянках мозку [128]. Результати інших досліджень свідчать про те, що МДМА має спільні властивості з агоністами 5HT_{1A}. Ранні дослідження на щурах свідчать про те, що фармакологічна активація 5HT_{1A}-рецепторів зменшує тривожність та агресію [129, 130], а деякі дослідження з дискримінації наркотиків припускають, що агоніст 5HT_{1A} 8-гідрокси-2-(ди-н-пропіламіно) тетралін (8-OH-DPAT) принаймні частково замінює МДМА [131-133].

Результати досліджень дискримінації наркотиків на щурах свідчать про дозозалежні відмінності в ролі серотонінової та дофамінової систем у щурів, яких тренували

на 1,5 мг/кг МДМА HCl розпізнавали селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (Cl33C) як подібні, тоді як щури, треновані на дозі 3,0 мг/кг, розпізнавали амфетамін як подібний, а щури, навчені обома дозами, розпізнавали 5HT_{1A}-споріднені сполуки як подібні. В результаті введення 1,5 мг/кг, на відміну від 3,0 мг/кг МДМА HCl, щури сприймали більш високі дози агоніста 5HT_{2A} як подібні [134]. Ця ж дослідницька група визначила, що антагоністи дофаміну втручаються в стимулюючі властивості амфетаміну, на відміну від МДМА [135].

4.1.2 Вторинна фармакодинаміка

Дослідження показали, що МДМА має різноманітну вторинну фармакодинаміку у тварин. Обидва енантіомери МДМА посилюють вивільнення Ach в ПФК [124, 136] і сприяють змінам у ГАМК-ергічних системах, які корелюють із комунікабельністю [137]. Існують деякі докази того, що 5HT_{2B} рецептори залучені до стимуляції підвищеної локомоторної активності у мишей, про що повідомлялося в дослідженнях з введенням 20 мг/кг [138]. Принаймні деякі прямі або непрямі ефекти МДМА на серотонінові рецептори можуть змінювати поглинання ГАМК у вентральній тегментальній ділянці щурів [139]. Дослідження *in vitro* показало, що 8-МДМА демонструє ознаки конкурентної взаємодії з альфа-4 бета-2 нікотиновими рецепторами, які беруть участь у навчанні [140], тоді як R-МДМА не викликає такого ефекту [141].

Інфузія серотоніну в мозок щурів стимулює секрецію окситоцину в периферичну кров через активацію підтипів рецепторів 5HT_{1A}, 5HT_{2C} і 5HT₄, а також секрецію AVP через активацію підтипів рецепторів 5HT_{2C}, 5HT₄ і 5HT₇ [142]. Показано, що МДМА збільшує секрецію окситоцину та AVP у щурів [143] через механізм 5HT_{1A} [144, 145]. МДМА також сприяє вивільненню норадреналіну через інгібування зворотного захоплення, що є додатковим шляхом, який може сприяти секреції окситоцину і контролювати регуляцію емоцій. В широкому спектрі регуляції поведінкових аспектів настрою беруть участь як окситоцин, так і AVP, які діють на різні органи-мішені, модулюючи фізіологічні

функції на периферії [146]. Дослідження дискримінації наркотиків та гальмування передімппульсу у щурів, у яких відсутній ген SERT, підтверджують важливість транспортера серотоніну в інтероцептивних ефектах 5 або 10 мг/кг МДМА HCl, а також його посилення гальмування передімппульсу [147].

У щурів дози МДМА HCl 10 або 20 мг/кг підвищували рівень кортикостерону (аналог кортизолу гризунів) і пролактину в сироватці крові [148-150], причому підвищення тривало до 4 годин після введення, а рівень гормонів знижувався антагоністом 5HT_{2A} серотонінового рецептора. З огляду на те, що доза, яка використовувалася, у 5-10,7 разів перевищувала активну дозу у людини, незрозуміло, чи є ця реакція аналогом підвищеного рівня кортизолу у людини, чи вона відображає інший процес. Введення доз від 1 до 3 мг/кг показало, що R(-)-МДМА, але не S(+)-МДМА, значно підвищує рівень пролактину в плазмі крові мавп-резусів, що свідчить про те, що принаймні R(-) енантіомер МДМА може впливати на ендокринну сигналізацію в дозах, релевантних для досліджень на людях [23]. Флуоксетин послаблював вивільнення пролактину після введення рацемічного МДМА, а флуоксетин та антагоніст 5HT_{2A} послаблювали вивільнення пролактину після введення R(-)-МДМА, що вказує на те, що вивільнення пролактину пов'язане з вивільненням серотоніну та непрямою дією R(-)-МДМА на рецептори 5HT_{2A} [151].

Доведено, що МДМА має значний вплив за межами центральної нервової системи, а саме на серцево-судинну, осморегуляторну та імунну системи. Доведено, що МДМА викликає підвищення кров'яного тиску і частоти серцевих скорочень у дрібних ссавців і приматів. Ці ефекти, можливо, контролюються через посилення симпатоміметичної активності через бета-адренергічні рецептори [102, 152, 153]. Для отримання додаткової інформації про серцеві ефекти у тварин див. Розділ 4.1.3.2 Серцево-судинна система. Також було показано, що МДМА впливає на регуляцію водного балансу шляхом активації AV-системи [154], що пояснює підвищену спрагу, яка спостерігається у людей. Для отримання додаткової інформації про механізм осморегуляторних

ефектів MDMA див. Розділ 4.1.3. Ниркова система. Крім того, було помічено, що MDMA має легкий імуносупресивний ефект у тварин. Можливі механізми включають центральну регуляцію через вісь НРА та пригнічення різних циркулюючих цитокінів та інтерлейкінів. Для отримання додаткової інформації див. Розділ 4.3.6. Імунологічні ефекти.

4.1.3 Фармакологія безпеки

Дослідження з фармакології безпеки визначаються як дослідження, що вивчають потенційні небажані фармакодинамічні ефекти речовини на фізіологічні функції у зв'язку з впливом у терапевтичному діапазоні і вище. Метою основної батареї досліджень з фармакології безпеки є вивчення впливу досліджуваної речовини на життєво важливі функції. Дослідження фармакології безпеки проводилися з рацемічною сумішшю вихідної сполуки, оскільки готові лікарські форми для клінічного застосування суттєво не змінюють фармакокінетику та/або фармакодинаміку діючої речовини.

Внутрішньовенні дози MDMA, що спричиняють летальність у 50% випадків, відомі як LD_{50} , становлять 97 мг/кг MDMA HCl у мишей, 49 мг/кг у щурів, від 14 до 18 мг/кг у собак і 22 мг/кг у мавп [95]. LD_{50} може відрізнитися залежно від штаму, статі та умов утримання [155-157]. Наприклад, LD_{50} у мишей, які утримуються разом, становить 20 мг/кг, що значно нижче, ніж у ізольованих тварин [158, 159]. Значні відмінності між дослідженнями факторів навколишнього середовища, які часто недостатньо описані в опублікованих звітах, ускладнюють екстраполяцію результатів досліджень на тваринах на людей.

У більшості цих досліджень застосовували кілька режимів дозування, щоб врахувати короткий період напіввиведення препарату у тварин порівняно з людьми, з дозами від 5 мг/кг до 20 мг/кг, шляхом в/м, п/ш, п/о або через зонд. Часто дози вводять через рівні проміжки часу від двох до чотирьох разів на добу. В інших схемах ці дози застосовують один раз на день протягом 5 або 7 днів. Дози були підібрані за допомогою простого

перерахунку доз або алометричного шкалювання — методу моделювання еквівалентних доз для людини у інших видів [160]. Порівняння фармакокінетичних параметрів вимагає врахування шляху введення для перерахунку доз між видами (див. Таблицю 2 Фармакокінетичні константи для плазми МДМА після різних шляхів введення людям або тваринам).

4.1.3.1 Центральна нервова система

Більшість неклінічних досліджень з МДМА були зосереджені на впливі на ЦНС серотонінергічних нейронів, тоді як інші дослідження вивчали зміни в нейрогормонах або вплив на нейропластичність. Виявляється, що разові дози МДМА HCl 2,5 мг/кг с.к. у білкових мавп, 7,5 мг/кг в/в у щурів), що приблизно в 1,5-2 рази перевищують разову еквівалентну дозу для людини від 100 мг до 150 мг МДМА HCl, залежно від рівня експозиції, корелюють з регіональним зниженням рівня серотоніну в мозку протягом 2 тижнів і більше [97], але не підвищують підтверджені маркери нейротоксичності, пов'язані з нейродегенерацією [98]. У мавп, яким дозволяли самостійно приймати МДМА протягом 18 місяців, не спостерігалось зниження рівня дофаміну в мозку, незначного зниження рівня серотоніну в мозку та хімічних маркерів пошкодження нейронів [161]. В одному звіті було виявлено зниження співвідношення N-ацетиласпартату до креатину, яке автори вважали ознакою пошкодження нейронів, хоча після введення макакам-резусам двох доз МДМА HCl по 1 мг/кг протягом 2 днів не було виявлено зниження рівня серотоніну в мозку [162].

Дослідження на гризунах і приматах свідчать про те, що повторний хронічний вплив високих доз МДМА може призвести до зниження регіонального рівня серотоніну, пошкодження серотонінових аксонів і викликати нейротоксичність [102, 114, 163-168], а також сприяти апоптозу в гіпокампі після введення 5 або 10 мг/кг МДМА HCl щодня протягом тижня, але не після 2,5 мг/кг [169]. Серотоніновий синдром визначається як надлишок серотоніну в ЦНС, що викликає

набір специфічних ознак і симптомів, які можуть вимагати втручання [170-172]. Повторні дози 10 мг/кг, які вводили щурам підшкірно та внутрішньовенно, на відміну від 2 мг/кг, викликали ознаки серотонінового синдрому у щурів у надтерапевтичних дозах, але жодна з цих доз не знижувала загальний рівень серотоніну в мозку через 2 тижні після введення препарату. При спостереженні тяжкість серотонінового синдрому корелює з концентрацією МДМА в плазмі крові [74]. МДМА змінює регуляцію серотонінергічної сигналізації в мозку щурів без пошкодження серотонінових аксонів, що базується на транзиторному зниженні рівня серотоніну та білка SERT в передньому мозку (стриатумі, гіпокампі та корі) за відсутності ознак пошкодження/дегенерації нейронів ЦНС [75]. Дози МДМА, які викликали значне, тривале зниження рівня серотоніну та інших серотонінергічних маркерів, достовірно не викликали астрогліальних або мікрогліальних змін. Згодом у цьому дослідженні було виявлено, що 4x10 мг/кг МДМА HCl у щурів знижували експресію генів VMAT-2, TPH-2 і SERT за відсутності дегенерації терміналів аксонів і наявності гострого реактивного синаптогенезу [75]. Довготривале хронічне дослідження на мавпах, в якому підраховували кількість різних типів нейронних клітин-попередників (НКП) у поєднанні з імуногістохімією, виявило ознаки зниження нейрогенезу, але без ознак апоптозу, в гіпокампі після переривчастого режиму введення зростаючих доз МДМА HCl від 0,5 до 2,5 мг/кг приблизно кожні 2 тижні протягом 10 місяців [173].

У пілотному 13-денному дослідженні токсичності повторних доз (EMD-AT-001), спонсорованому MAPS, в якому тестували зростаючі дози від 25 мг/кг до 300 мг/кг МДМА HCl, не було виявлено жодних змін у тканині мозку досліджуваних щурів порівняно з контрольною групою. Подальше остаточне 8-денне дослідження токсичності повторних доз GLP 2 на щурах [100] виявило вакуолярні зміни в стовбурі мозку, прилеглому до ядер трійчастого нерва, у 1 з 10 тварин, які отримували 50 мг/кг/добу МДМА HCl, і подібні зміни у 5 з 10 щурів-самців, які отримували 100 мг/кг/добу [100]. У самок не спостерігалось жодних змін.

Остаточне 28-денне дослідження токсичності повторних доз на собаках [174] також виявило можливі зміни в ЦНС собак, які отримували МДМА в дозах 3, 9 і 15 мг/кг/добу, однак ефект не залежав від дози, що дозволяє припустити, що вони можуть бути фоновими явищами. Ці можливі зміни включали зміни білої речовини, нейронну атрофію та клітинні інфільтрати головного мозку. У стовбурі мозку спостерігався нейронний хроматоліз. Патогенез цих змін був невідомий. Серотонінергічні аксони можуть бути стійкими до забарвлення сріблом [75], що дає альтернативне пояснення цим непереконливим результатам.

Подальше дослідження нейротоксичності повторних доз, спонсороване MAPS, в якому щурам лінії Спрег-Доулі вводили 40 мг/кг або 80 мг/кг перорального МДМА HCl двічі на день протягом 4 днів, не виявило жодних морфологічних змін у мозку (EMD-SC-003). Нейрохімічні зміни мозку, пов'язані з прийомом МДМА, включали 50% зниження серотоніну (5-ITT) та 5-гідроіндолоцтової кислоти (5-HIAA) на обох рівнях дозування. Це зниження було очевидним як через 2, так і через 4 тижні після впливу. Тимчасове 34% зниження гомованілової кислоти (HVA) спостерігалось в групі 80 мг/кг через 2 тижні після лікування. Через чотири тижні після лікування рівень HVA повернувся до норми. Ці дані свідчать про те, що повторні введення високих доз МДМА 2 рази на день протягом 4 днів призводять до довготривалого зниження рівнів 5-HT та 5-HIAA у щурів до 4 тижнів, не маючи очевидного впливу на дофамінову систему [174].

Ці дослідження були доповнені спонсорованими MAPS остаточними розширеними однодозовими нейротоксикологічними дослідженнями GLP на щурах і собаках для остаточного вивчення нейротоксичності за допомогою сучасних експериментальних методів (див. Таблицю 5 Короткий огляд поточних та запланованих спонсорських досліджень з МДМА). У дослідженні 2884-001 щурам лінії Спрег-Доулі вводили 0, 2, 7,5, 20/25 мг/кг МДМА (з поправочним коефіцієнтом для солі HCl) раз на тиждень протягом 4 тижнів. Не було виявлено жодних ознак ураження ЦНС за будь-якого рівня дози на основі

розширеної нейрогістопатології за допомогою МТД. У дослідженні 2884-002 собакам породи бігль вводили 0,2,4, 9/12 мг/кг МДМА (з поправочним коефіцієнтом для солі HCl) один раз на тиждень протягом 4 тижнів. Це дослідження також не виявило доказів ураження ЦНС за будь-якого рівня дози, виходячи з розширеної нейрогістопатології за допомогою МТД. Проміжний розтин відібраних тварин проводили на 2-й день для вивчення впливу одноразової дози, а решту тварин розтинали на 29-й день, через 7 днів після останньої дози, для вивчення впливу повторних доз. Обидва дослідження не виявили пов'язаних з МДМА доказів нейротоксичності для ЦНС на основі рутинного фарбування гематоксиліном та еозином і розширеної нейрогістопатології, включаючи тканину головного та спинного мозку (Luxol fast синій/крезиловий фіолетовий, срібна фарба Бельшовського, Fluor-Jade B, імуногістохімія GFAP, імуногістохімія Ibal), сідничного, великогомілкового, малогомілкового та малогомілкового нервів (Luxol fast blue/періодична кислота Шиффа), а також поперечні зрізи великогомілкового та малогомілкового нервів (толуїдиновий синій, іммобілізований у смолу Osmicated Spurr). Виходячи з цього, ризик нейротоксичності з боку ЦНС при дотриманні рекомендованого клінічного режиму дозування є мінімальним.

Рухова активність

МДМА викликає певну повторювану поведінку у гризунів, але не в такій мірі, як психостимулятори. Показано, що МДМА збільшує рухову активність [145]. Щури під впливом МДМА ходять по периметру клітки, що інтерпретується як показник тигмотаксису, який є ознакою тривоги [102]. Однак слід зазначити, що в публікації 2007 року не вдалося виявити тигмотаксис у щурів, які отримували 5 мг/кг МДМА [175]. Посилення локомоції у гризунів після вживання МДМА може частково регулюватися 5HT_{2C} та 5HT_{2B} рецепторами, можливо, через опосередковане регулювання вивільнення дофаміну та серотоніну [138, 176] і принаймні в одному дослідженні повідомлялося, що блокування альфа-1 адренергічних рецепторів знижувало рухову активність після введення 5 мг/кг МДМА HCl [175]. Мавпи-резуси не виявляли підвищеної рухової

активності після отримання до 2,4 мг/кг МДМА HCl [177].

Вплив на поведінку

Повідомлялося про кілька дозозалежних відмінностей у поведінкових тестах у щурів, які отримували МДМА, включаючи підвищену тривожну поведінку, яка, як вважають, пов'язана з серотоніновим синдромом [178], та зниження соціальної тривожності при введенні 5 мг/кг внутрішньовенно [145]. Щури, які отримували 7,5 мг/кг МДМА HCl, що еквівалентно чотириразовому перевищенню дози, випробуваної на людях, демонстрували підвищену тривожність у підвищеному плюс лабіринті [179], тоді як щури, які отримували 15 мг/кг МДМА HCl, що еквівалентно восьмиразовому перевищенню дози, випробуваної на людях, демонстрували знижену тривожність у лабіринті. Дослідження на мишах показало, що дози від 0,5 до 20 мг/кг МДМА HCl викликають анкіогенну реакцію на лабіринт [180]. Дослідження на щурах щодо впливу чотирьох різних доз МДМА HCl, які давали щодня протягом 1 тижня, показало зниження тривожності при дозах 1,25 і 2,5 мг/кг і підвищення тривожності при дозах 5 і 10 мг/кг [169]. Низькі дози, використані в цих дослідженнях, можна порівняти з дозами, що застосовуються в дослідженнях на людях і в немедичних умовах. Однак розміри вибірок, що використовувалися в дослідженнях, були невеликими. У щурів, які отримували вищі дози, також знижувалася агресивна поведінка та соціальна активність. Миші, які брали участь у тесті примусового плавання — тваринній моделі з високою прогностичною валідністю щодо антидепресивної дії — демонстрували меншу нерухомість після гострих доз 2,5, 5 і 10 мг/кг МДМА HCl, що вважається індикатором антидепресивної активності [180].

Деякі дослідники припускають, що поведінкові тести на тривожність можуть натомість вимірювати схильність до ризику або імпульсивність [181]. Не можна виключати можливість статевоспецифічних ефектів, враховуючи високу поширеність вибірки, в якій беруть участь виключно самці [182, 183]. Доклінічні дані на тваринах свідчать про те,

що профіль вивільнення нейромедіаторів, який спостерігається після введення МДМА, може підвищувати ризик манії у деяких осіб [184], хоча манія не була зареєстрована як побічний ефект МДМА або екстазі у людей. Суперечливі дані щодо анксиогенних та ансіолітичних дозозалежних ефектів МДМА були відтворені в клінічних дослідженнях.

Поведінкове дослідження, що вимірювало вплив одноразової дози 10 мг/кг МДМА HCl на мишей після соціальної поразки, виявило адитивні ефекти на показники пам'яті, тривоги та депресії через 1-10 днів після введення препарату. Соціальна депривація та МДМА впливали на пасивне уникнення та пам'ять на розпізнавання об'єктів, а поєднання цих двох факторів призводило до ще більшого погіршення пам'яті. Соціальна депривація та МДМА також збільшували нерухомість у тесті підвішування хвоста, а також збільшували рух і тенденцію залишатися в центрі відкритого поля [185]. Введення додаткових 5 мг/кг МДМА HCl у відкритому полі призводило до зниження швидкості у мишей, які зазнали соціальної депривації та отримували МДМА. Соціальна поразка знижувала температуру тіла, однак, коли одразу після неї вводили МДМА, температура тіла підвищувалася, а рівень кортизолу в крові знижувався, і це свідчить про те, що стрес посилював погіршення когнітивних функцій і депресивну поведінку після введення МДМА. Однак вони не використовували тест на прямий вплив кортикостерону, і цілком можливо, що соціальна поразка та МДМА можуть спричиняти незалежні ефекти.

Морлі та його колеги спостерігали за поведінкою щурів після отримання 5 мг/кг МДМА HCl, зазначивши, що ця доза корелювала з просоціальною поведінкою, наприклад, лежанням поруч один з одним [145]. Подальші дослідження припускають, що МДМА збільшує просоціальну поведінку щурів, підвищуючи рівень окситоцину в паравентрикулярному ядрі через агонізм рецептора 5HT_{1A}, причому збільшення окситоцину відбувається внаслідок непрямого впливу МДМА на рецептори 5HT_{1A} через вивільнення серотоніну [144, 186, 187]. Не було проведено жодних фармакологічних досліджень на людях, які б поєднували

МДМА з агоністами 5HT_{1A}, тоді як антагоністи 5HT_{1A} мають незначний вплив на суб'єктивні або фізіологічні ефекти МДМА у людей [84, 188-190]. Як наслідок, залишається незрозумілим, чи є поведінка щурів аналогічною людським повідомленням про підвищене почуття емпатії або міжособистісної близькості під впливом МДМА [17, 191-193]. Піттс та його колеги повідомили, що спостерігали більші просоціальні ефекти МДМА порівняно з психостимулятором метамфетаміном у білкових мавп [194], підтверджуючи результати досліджень гризунів у приматів. Ефекти спостерігалися з рацемічним МДМА і з кожним енантіомером, і вони були послаблені введенням антагоніста рецептора 5HT_{2A}. Виявляється, МДМА має просоціальні ефекти на тварин, менш близьких до людини, включаючи восьминогів і зебрових риб [195, 196]. У дослідженні на восьминогах вивчали ген транспортера серотоніну восьминогів, визначивши, що рецептор, який зв'язує МДМА, є консервативним у різних видів.

Координація

Вплив введення МДМА на координацію було протестовано на приматах і гризунах. Координацію мавп-резусів тестували в 4-денному режимі повторних доз, отримуючи високу дозу 10 мг/кг [197]. Було виявлено, що МДМА гостро порушує бімануальну моторну координацію у мавп-резусів після введення МДМА. Ці ефекти на бімануальну моторну координацію були очевидними протягом тижня після введення високих доз МДМА і повернулися до вихідного рівня через 1 тиждень [197].

Вплив МДМА на дрібну моторику бабуїнів вивчався в дослідженні на одній руці з одноразовим введенням (від 0,32 до 7,8 мг/кг з інтервалом у 5 днів) [198]. При виконанні завдання на дрібну моторику не спостерігалось порушень координації рухів, але спостерігалася дозозалежна затримка в ініціюванні завдання. Слід зазначити, що за 6 місяців до цього дослідження бабуїнів широко використовували для токсикологічних досліджень як алостеричних модуляторів ГАМК-А (хронічне введення), так і для самостійного введення кокаїну, етанолу та п'яти різних седативних сполук [199].

Ці фактори можуть потенційно знизити достовірність результатів, оскільки не було задокументовано, чи призвели вони до будь-яких хронічних ефектів, таких як порушення дофамінових систем.

Координація також була встановлена у мишей у режимі повторного дозування з використанням повторного режиму дозування двічі на день, 3 або 30 мг/кг протягом 4 днів [200]. Вплив введення МДМА на координацію рухів у мишей вимірювали за допомогою дорожнього тесту. Мишей тестували через 24 години та 48 годин після введення МДМА. На відміну від мавп-резусів, у мишей не було виявлено явних порушень рухової координації після введення МДМА [200].

Сенсомоторні рефлексорні реакції

Вплив 20 мг/кг МДМА HCl на рефлекс здригання у щурів було перевірено в 10-денному дослідженні з повторним дозуванням [201]. Було виявлено, що МДМА гостро впливає на величину акустичної реакції здригання, не маючи при цьому довготривалого впливу на реакцію здригання. Крім того, було виявлено, що передімпульсне гальмування (ненавчене придушення реакції здригання) значно знижується у щурів, які зазнали впливу МДМА, як гострого, так і довготривалого [201].

Для того, щоб оцінити вплив МДМА на бруксизм, зокрема, стискання щелепи, у щурів досліджували вплив МДМА на рефлекс відкривання щелепи як при одноразовому, так і при багаторазовому введенні (20 мг/кг МДМА HCl одноразово або в тій же дозі двічі на день протягом 4 днів) [202]. Було виявлено, що одноразове введення МДМА чинить інгібуючий вплив на рефлекс відкривання щелепи. При повторних введеннях цей ефект посилювався і був опосередкований посиленням норадренергічних інгібіторних механізмів, які відповідають за регуляцію рефлексу відкривання щелепи [202].

Температура тіла

Для вивчення гіпертермічних ефектів МДМА зазвичай використовують гризунів. Гризуни мають набагато меншу масу тіла і непотіють, але використовують хвіст для регуляції температури тіла, який має велике співвідношення поверхні до об'єму і пронизаний

великою кількістю кровоносних судин для терморегуляції. Оскільки терморегуляція у гризунів і людей відрізняється [203], результати дослідження можуть мати обмежене відношення до людей. Дози МДМА від помірних до високих підвищують температуру тіла та порушують терморегуляцію у мишей [102], а дози МДМА HCl в діапазоні від 1 до 2 мг/кг викликають лише незначне підвищення температури тіла [204]. У щурів, які отримували 10 мг/кг МДМА HCl (s.c. та i.p.), на відміну від 2 мг/кг, спостерігалось підвищення температури тіла, що корелювало з рівнями активного метаболіту МДА [74, 205]. Дослідження щурів, які отримували підшкірні ін'єкції 1 та 3 мг/кг МДМА HCl, продемонструвало мінімальний вплив на гіпертермію головного мозку за допомогою теплових з'єднувачів, встановлених у ядрі, а в іншому дослідженні — у смугастому тілі [206], однак температура навколишнього середовища 29°C та соціальна взаємодія під час групового проживання мали потенціюючий ефект на злоякісну гіпертермію при 9 мг/кг (s.c.) [207]. Вплив МДМА на температуру тіла у гризунів залежить від зміни температури навколишнього середовища: висока температура навколишнього середовища значно підвищує температуру тіла у мишей та щурів, а низька — знижує її [159, 208, 209]. Дослідження на щурах показало, що вираженість підвищення температури тіла після введення 2x5 мг/кг МДМА HCl залежить від віку, причому у 20-місячних (старих) щурів температура тіла значно вища, ніж у молодих (40-денних) щурів [210]. У старих щурів у цьому дослідженні також спостерігалось більше ознак токсичності мозку та печінки, ніж у молодих щурів. Індуковане МДМА порушення терморегуляції спричинене, принаймні частково, периферичною вазоконстрикцією у хвості — ефектом, опосередкованим активністю нейромедіаторів головного мозку [211, 212]. Вивчення перенесення цього висновку на людей похилого віку триває.

Високі дози МДМА також спричиняють значне підвищення температури тіла у приматів [97, 213, 214]. При дозах, близьких до тих, що приймають люди [215], у мавп спостерігається лише незначне або помірне підвищення температури тіла [177, 216]. На відміну від гризунів, примати, включаючи людей, не чутливі

до змін температури навколишнього середовища при введенні MDMA, демонструючи незначне або помірне підвищення температури тіла незалежно від температури навколишнього середовища [177, 215, 216], хоча принаймні в одному дослідженні було виявлено, що температура навколишнього середовища впливає на дію 1,5 мг/кг внутрішньовенного MDMA HCl на температуру тіла мавп, причому нижча температура тіла спостерігалася після введення MDMA при прохолодній температурі, а вища температура тіла в іншій групі, яка отримувала MDMA при теплій температурі [217]. Результати, отримані на гризунах, не дуже добре екстраполюються на приматів у цій галузі. Враховуючи, що терморегуляторні ефекти у гризунів сильно залежать від дози, більшість фізіологічних ефектів у людей, які спостерігаються після введення MDMA, свідчать про те, що контрольоване середовище і помірні дози є достатніми для запобігання фізіологічним ускладненням, пов'язаним з гіпертермією, включаючи серцево-судинні, осморегуляторні, неврологічні та імунологічні ефекти.

4.1.3.2 Серцево-судинна система

Спонсор завершив належним чином контрольоване дослідження IKr *in vitro* (зазвичай його називають дослідженням людського гена, пов'язаного з ефіром (hERG)) відповідно до ICH S7A та S7B. Остаточні результати, отримані за допомогою методу клітинних пластирних затискачів, показали, що IC₅₀ становить 206 нМ, а коефіцієнт Хілла — II для MDMA при температурі, близькій до фізіологічної (33°C), що в 170 разів перевищує очікувану незв'язану концентрацію MDMA в плазмі крові при клінічному впливі на рівні 2 мг/кг [218]. Ці результати демонструють, що MDMA має мінімальний ризик подовження QTc або *Torsade de pointes* (TdP), що є одним з найбільш критичних типів аритмії, пов'язаних з раптовою смертю. Для порівняння, відомо, що C133C мають низький або помірний ризик подовження QTc, включаючи доступні препарати для лікування ПТСР пароксетин та сертралін [219, 220].

Спонсор завершив субдослідження серцево-судинної

системи *in vivo* в рамках розширеного однодозового нейротоксикологічного дослідження GLP, в якому собакам породи бігль вводили 0,2,4, 9/12 мг/кг МДМА (з поправочним коефіцієнтом для солі HCl) один раз на тиждень протягом 4 тижнів (дослідження 2884-002). Собаку зазвичай використовують для дослідження електрофізіології серця таким чином, щоб можна було екстраполювати на людину з точки зору того, які серцеві іонні канали сприяють реполяризації серця і тривалості потенціалу дії. Усім тваринам у всіх групах проводили електрокардіографічне (ЕКГ) дослідження до початку експерименту, а всім тваринам, які вижили, — до та через 1-2 години після введення дози в день 1 і перед термінальною некропсією (дні дослідження 2 і 27). Стандартні ЕКГ (10 відведень) реєстрували зі швидкістю 50 мм/сек. Інтервали RR, PR та QT, а також тривалість QRS вимірювали та реєстрували за допомогою відповідного відведення. Головний дослідник з електрокардіографічного аналізу інтерпретував електрокардіограми. Частоту серцевих скорочень розраховували за кількістю комплексів ЕКГ за 10 секунд. QTс розраховували з використанням поправки Ван де Вотера. У цьому дослідженні не було виявлено впливу перорального прийому МДМА на якісні або кількісні параметри ЕКГ.

Оцінка серцево-судинних ефектів МДМА у тварин *in vivo* виявила підвищену симпатоміметичну активність, як і у людей [102, 153]. Ін'єкція 2 мг/кг МДМА HCl підвищує частоту серцевих скорочень у кроликів [152]. Десять мг/кг МДМА HCl викликали відносно більше збільшення частоти серцевих скорочень у щурів, ніж артеріального тиску, ефект, який, можливо, контролюється бета-адренергічними рецепторами [153]. Дослідники виявили, що МДМА має як пресорні, так і депресорні ефекти, діючи через адренергічні рецептори [221-223]. Інше дослідження на гризунах також припускає, що норадреналін може відігравати певну роль у серцево-судинних ефектах [224], висновки, які були більш інтенсивно досліджені на людях [225-228]. Враховуючи спорідненість МДМА до NET, можливо, що серцево-судинні ефекти МДМА можуть бути частково пов'язані з норадреналіновою

сигналізацією в периферичній нервовій системі.

Ін'єкції 20 мг/кг МДМА HCl притомним щурам, які оцінювали за допомогою радіотелеметрії (в 10,7 разів більше, ніж еквівалентна доза для людини), показали, що МДМА викликає тривале підвищення артеріального тиску [222]. У тому ж дослідженні було виявлено, що МДМА викликає м'які ізотонічні скорочення судинної тканини аорти і сім'явивідних проток у анестезованих щурів, але також може пригнічувати передчасні скорочення, викликані стимуляцією [222]. Дослідження *in vitro* на внутрішній молочній артерії людини свідчать про те, що скоротливі ефекти можуть посилюватися при високих температурах (40°C у порівнянні з 37°C) і що деякі метаболіти можуть сприяти цьому ефекту [229].

4.1.3.3 Дихальна система

МДМА викликає інгібування зворотного захоплення серотоніну та опосередковане вивільнення серотоніну, що спричиняє непряму агонію серотонінових рецепторів і має відомий симпатоміметичний ефект. Дослідження на тваринах показують, що агонізм серотоніну збільшує дихання через дію на 5HT_{1A}, 5HT₇ і 5HT_{4A}, хоча ці дослідження можуть не зовсім коректно стосуватися людей [230]. МДМА не має виявленої афінності до мю-опіоїдних рецепторів. Два опублікованих клінічних дослідження з МДМА виявили відсутність значного впливу на температуру тіла, виміряну на барабанній перетинці, частоту дихання або насичення крові киснем за допомогою пульсоксиметрії [11, 215]. Зрештою, остаточні 28-денні дослідження GLP з повторним дозуванням на щурах (2884-001) та собаках (2884-002) не виявили жодного впливу МДМА на частоту дихання.

4.1.3.4 Печінкова система

МДМА здебільшого переробляється через печінку, при цьому метаболізується від 50 до 75%. Стандартні дослідження токсичності EMD-SC-001 та EMD-SC-002 не виявили пошкодження печінки після введення МДМА щурам або собакам після 28 днів щоденної експозиції 1991. У пілотному дослідженні

з визначення діапазону доз на щурах Спрег-Доулі (EMD-AT-001), що проводилося за підтримки спонсора, токсичність оцінювали в режимі 13-денного збільшення дози [231] від 25 мг/кг до 300 мг/кг на добу. Це дослідження виявило значне підвищення маркерів печінкової токсичності — аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) у самців щурів. Незважаючи на підвищення цих маркерів, груба патологія та мікроскопія печінкової тканини не виявили жодних пошкоджень печінки [231]. У підтриманому спонсором остаточному 8-денному дослідженні повторних доз GLP 2 на щурах Спрега-Доулі (дослідження 2884-001) токсичність оцінювали в групі з одноразовим введенням 25 мг/кг МДМА (доза включає поправочний коефіцієнт HCl). Помітне підвищення АСТ і АЛТ з незначним підвищенням лужної фосфатази (ЛФ) і загального білірубіну було виявлено в однієї тварини, яку знайшли лежачою зі зниженою активністю і згорбленою позою на 2-й день і згодом евтаназували через 24 години після прийому дози. Це узгоджувалося з гепатобіліарним ефектом і корелювало з мікроскопічним виявленням некрозу печінки. Помірне підвищення рівня тригліцеридів і холестерину також вказує на ліпідний ефект. Мікроскопічно був виявлений обширний гострий некроз печінки, який був ймовірною безпосередньою причиною смерті. В іншому, не було виявлено жодного пов'язаного з МДМА впливу на загальний стан або вагу органів у тварин, які отримували одноразову дозу на 2-й день або повторну дозу на 29-й день, при оцінці патології або ваги органів у тварин, що залишилися в живих. Хоча прямі гепатотоксичні ефекти мало ймовірні, МДМА несе в собі рідкісний ризик ідіосинкратичної гепатотоксичності, яка також спостерігається у інших препаратів, що продаються на ринку [232].

4.1.3.5 Ниркова система

Нирковий кліренс МДМА становить від 8% до 11% від вихідної сполуки. Усі метаболіти МДМА в сечі були виявлені у вигляді глюкуронідних та сульфатних кон'югатів. Гостра симптоматична гіпонатріємія пов'язана з синдромом неадекватної секреції

антидіуретичного гормону (SIADH), що включає підвищений рівень антидіуретичного гормону, також відомий як AVP [233]. SIADH відноситься до розладів, пов'язаних з водно-натрієвим балансом, що характеризуються порушенням розведення сечі та гіпотонічною гіпонатріємією за відсутності захворювань нирок або інших ідентифікованих неосмотичних стимулів, які, як відомо, активують вивільнення AVP [234]. Відомо, що МДМА викликає центральне вивільнення як окситоцину, так і AVP через опосередкований вплив серотонінергічної сигналізації, як описано раніше, і ця активність вказує на те, що невірно приписувати осморегуляторні ефекти екстазі до SIADH, а скоріше це слід характеризувати як фармакологічний вплив на секрецію AVP. AVP відіграє ключову роль в осморегуляції і вивільняється при зміні осмоляльності плазми [235]. AVP також бере участь у відповіді та адаптації до стресу через вплив на вісь HPA [235]. Зростання AVP, схоже, не є частиною загальної реакції на стрес, а є результатом непрямого фармакологічного ефекту, який посилюється надмірним вживанням рідини [236].

AVP є ключовим регулятором водного балансу в організмі і має антидіуретичну дію при впливі на його підтип V2 рецептора в нирках [237, 238]. У 28-денних дослідженнях повторних доз єдиною зміною нирок, що спостерігалася мікроскопічно, був легкий або мінімальний гідронефроз, який дослідники пояснювали пов'язаною з лікуванням поліурією (аномально велике вироблення сечі). Груба патологія виявила збільшені сечові міхури (найімовірніше, пов'язані з поліурією) у деяких тварин і вважалася потенційно пов'язаною з лікуванням. МДМА може впливати на регуляцію водного балансу шляхом активації системи AVP, як було показано в кількох дослідженнях на тваринах. Дослідження ізольованого гіпоталамуса щурів *in vitro* спочатку повідомляло про вивільнення AVP та окситоцину після введення МДМА та його метаболіту НММА [154]. Дослідження *in vivo* на щурах свідчать про те, що AVP-рецептори беруть участь у створенні інтероцептивних ефектів МДМА [146]. При введенні щурам-самцям лінії Вістар 10 мг/кг МДМА HCl при температурі навколишнього

середовища 30°C, MDMA індукував експресію EOS, маркера нейронної активації, в супраоптичному ядрі, області мозку, важливої для осморегуляції і ключового медіатора вивільнення окситоцину і AVP [239]. Це свідчить про те, що MDMA може впливати на ниркову систему щурів у високих дозах, що вводяться при теплій температурі навколишнього середовища. Однак через нирковий кліренс вихідної сполуки <20%, дослідження ниркової недостатності не планується.

4.1.4 Фармакодинамічна взаємодія лікарських засобів

Доведено, що MDMA взаємодіє з численними активними сполуками ЦНС у тварин, впливаючи, зокрема, на поведінку, нейромедіатори, експресію генів та терморегуляцію. Встановлено, що при введенні з моклобемідом, оборотним інгібітором моноаміноксидази А, 10 мг/кг MDMA HCl викликає статистично значуще збільшення вивільнення 5-НТ і температури тіла у щурів [240]. Також було показано, що кофеїн (10 мг/кг) посилює MDMA-асоційовану гіпертимію у щурів при введенні 2,5 мг/кг MDMA HCl. У тварин, які отримували кофеїн, також спостерігалася підвищена втрата гіпокампального 5-НТ, що, на думку дослідників, може призвести до підвищеної токсичності MDMA [241].

Хоча в попередніх заявах підкреслювалися шкідливі фармакодинамічні взаємодії MDMA з іншими активними речовинами, що впливають на ЦНС, також можливий потенціал для підвищення ефективності при одночасному застосуванні з цими речовинами. Ефективність MDMA при депресії (в ході тесту примусового плавання на мишах) виявилася синергічною з неефективними дозами мефедрону, синтетичного похідного амфетаміну [180].

Деякі препарати, що діють на ЦНС, зменшують несприятливі ефекти MDMA у тварин. Як міртазапін, прямий антагоніст серотоніну, так і флуоксетин, селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну, зменшують у щурів гіпертермію, пов'язану з MDMA [242]. Цікаво, що обидва механізми, блокада серотоніну

та інгібування зворотного захоплення серотоніну, спричиняють цей ефект. Інші автори показали, що хронічне лікування флуоксетином частково послаблює довготривалі тривожні та депресивні симптоми, викликані МДМА у щурів [243]. Слід зазначити, що фармакодинамічна взаємодія МДМА з флуоксетином ускладнюється ще й фармакокінетичною взаємодією, оскільки ці ліки є субстратами та інгібіторами CYP2D6 [244]. Хоча ці ефекти здаються позитивними, вони повинні бути збалансовані можливістю зниження ефективності при первинному показанні — ПТСР — при одночасному застосуванні.

4.2 Фармакокінетика та метаболізм препарату у тварин

Для контексту важливо зазначити, що клінічна фармакологія МДМА відрізняється від багатьох інших психоактивних речовин у психіатрії тим, що він не потребує досягнення стаціонарного стану для початку дії, як C133C, інгібітори захоплення серотоніну та норадреналіну (C133C) та інші поширені психоактивні речовини. У клінічних дослідженнях МДМА вводять у вигляді одноразових сеансів, що складаються з початкової дози, за якою слідує додаткова доза, що вводиться через 2 години, після чого прийом різко припиняють. Фармакологія МДМА ускладнюється нелінійною фармакокінетикою, яка спостерігалася на багатьох моделях ссавців. Через нелінійні характеристики МДМА біодоступність, ймовірно, є неповною і варіює залежно від дози (див. Розділ 4.2.1 Поглинання). Було показано, що МДМА у тварин переважно виводиться шляхом печінкового метаболізму з мінімальною участю нирок (див. Розділ 4.2.3 Метаболізм та 4.2.4 Усунення). Також було показано, що МДМА має фармакокінетичні лікарські взаємодії з багатьма психоактивними речовинами, що застосовуються в психіатрії, як сполука-винуватець, так і сполука-жертва через його метаболізм та аутоінгібування CYP2D6 (у людини), загального метаболізуючого ферменту багатьох препаратів для ЦНС (див. Розділ 4.2.5 Фармакокінетичні лікарські взаємодії).

Крім того, в неклінічних дослідженнях було показано, що МДМА має великий об'єм розповсюдження та високий рівень проникнення в ЦНС (див. Розділ 4.2.2 Розповсюдження). Короткий огляд фармакокінетики МДМА у різних видів ссавців наведено в Таблиці 2.

4.2.1 Поглинання

У дозах 2 мг/кг МДМА швидко всмоктується щурами як при пероральному, так і при підшкірному введенні, причому T_{max} при пероральному введенні становить $0,56 \pm 0,31$ години. При більш високих пероральних дозах 10 мг/кг у щурів спостерігався дещо коротший T_{max} — $0,31 \pm 0,13$ години [74]. Хоча на момент написання цього видання БД у автора не було надійних даних щодо внутрішньовенного введення МДМА, Бауманн та співавтори у своїй статті 2009 року вимірювали експозицію МДМА у щурів при внутрішньовенному введенні. При дозі 2 мг/кг співвідношення AUC МДМА при пероральному та внутрішньовенному введенні становить 0,37. Ця розрахована відносна біодоступність 37% може вважатися наближеною до абсолютної біодоступності МДМА в організмі щурів. Слід зазначити, що при дозах 10 мг/кг у щурів відносна біодоступність при внутрішньовенному введенні зростає до 65%. У низьких дозах у щурів спостерігався вплив статі на експозицію. Цей ефект зникає при дозі 5 мг/кг і не очікується і не спостерігається у вищих ссавців або людей [155].

У білкових мавп Мюллер та його колеги спостерігали T_{max} при пероральному прийомі 1 годину при дозі 1,4 мг/кг і 1,3 години при дозі 10 мг/кг [245]. При дозах 7,4 мг/кг п/о відносна біодоступність може бути розрахована на рівні 68% [97]. Міхан та його колеги також спостерігали збільшення експозиції МДМА при повторному прийомі, що додатково ілюструє нелінійні фармакокінетичні характеристики МДМА. У статті 2011 року Мюллер та його колеги спостерігали тривалий T_{max} 7,1 години при дозі 5 мг/кг у бабуїнів, що не спостерігалось в інших нелюдських приматів [246].

Крім того, у Таблиці 2 наведено перелік експозицій для різних видів ссавців.

4.2.2 Розповсюдження

Встановлено, що МДМА частково зв'язується з білками плазми крові ссавців. Середня незв'язана фракція МДМА в плазмі крові, виміряна на кроликах Де Леттером і колегами, становила $63\% \pm 3$ ($n=6$) при концентрації 400 нг/мл [247]. *In vitro* зв'язування МДМА з білками плазми у мишей нижче, ніж у сироватці крові щурів і людини, в яких воно приблизно рівне [248]. Це вказує на те, що одна і та ж доза МДМА у мишей буде давати більш активний препарат у сироватці крові, ніж у щурів і людей. Було показано, що миші мають нижчий рівень зв'язування з білками плазми крові *in vitro* порівняно зі щурами та людьми, і тільки миші демонстрували стереоселективне зв'язування з білками плазми крові [248].

Об'єм розподілу МДМА в дозі 1 мг/кг становив від 7,41 до 7,52 л/кг у щурів [155]. Згідно з опублікованими некомпартментними даними Бауманна та його колег, об'єм розподілу становить від 4,43 до 9,52 л/кг у щурів.

У роботі Де Леттера та його колег визначено 2-камерну модель фармакокінетики МДМА у кроликів. Загальний об'єм розподілу в стаціонарному стані становив 4,9 л/кг. Модель виявила центральний об'єм 1,9 л/кг, що свідчить про наявність великого периферичного об'єму у кролів, що призводить до біекспоненціального періоду напіввиведення (альфа- $t_{1/2}$ — 5 хвилин і бета- $t_{1/2}$ — 63,5 хвилин). Автори також спостерігали деяке накопичення МДМА у склоподібному тілі кролів [247].

Було виявлено, що МДМА має високий розподіл у відділі ЦНС. Шайдвайлер та його колеги спостерігали значно вищу АUC МДМА в смугастому тілі мишей у діапазоні доз від 10 мг/кг до 40 мг/кг. Співвідношення стріатуму до плазми спостерігалось від 6,5 до 12,4, що ілюструє високе проникнення МДМА в ЦНС [249].

Крім того, було показано, що МДМА проникає в амніотичну рідину та мозок плода у вагітних щурів після одноразової ін'єкції 15 мг/кг СК. Хоча експозиція препарату в амніотичній рідині була нижчою, ніж у материнській плазмі, експозиція МДМА та МДА

у мозку плода була значно вищою, ніж у материнській плазмі [250]. Об'єм розподілу у новонароджених щурів співставний з дорослими щурами і становить від 4,61 до 4,83 л/кг [251].

4.2.3 Метаболізм

У гризунів МДМА метаболізується двома печінковими шляхами (див. Рисунок 2 для порівняння з метаболізмом людини). У щурів МДМА піддається О-деметилюванню за допомогою цитохрому Р450 СYP2D1 і 3A2 з утворенням ННМА, який піддається О-метилюванню з утворенням НММА за допомогою катехол-О-метилтрансферази (COMT). У щурів МДМА піддається N-деметилюванню під дією СYP1A2 і 2D1 з утворенням МДА, який є активним метаболітом. МДА піддається О-деметилюванню тими ж ферментами, що і МДМА, з подальшим метаболізмом за участю COMT. Метаболіти МДМА виводяться з сечею у вигляді глюкуронідних і сульфатних кон'югатів. МДМА та його метаболіти мають коротший період напіввиведення у щурів, ніж у людей, при порівнянних дозах на основі значень $C_{\max}$ у плазмі крові. Щури мають тенденцію до утворення більшої кількості МДА та глюкуронід-кон'югованих метаболітів, ніж люди [252]. Зі збільшенням дози МДМА понад 2,5 мг/кг при підшкірному або внутрішньочеревному введенні щурам більша частина введеної дози шунтується на шлях 14-деметилювання, що призводить до значного посилення утворення МДА [205]. Порівняння метаболічних шляхів між щурами та мишами, які отримували 10 мг/кг МДМА НСІ внутрішньовенно, вказує на те, що 49,1% МДМА метаболізується шляхом НММА у мишей порівняно з 72% у щурів, а 18,3% МДМА метаболізується шляхом МДА у мишей порівняно з 28% у щурів, виходячи зі співвідношення АUC до МДМА. Також було виявлено, що МДМА НСІ у дозі 10 мг/кг виводиться швидше у мишей (0,4 години, і.п.), ніж у щурів (1,1 години, с.к.) [74, 249].

Для вирішення питань застосовності моделей міжвидового масштабування та нелінійної фармакології МДМА, дослідження, що вивчало МДМА та метаболіти у щурів, які отримували

2,5, 5 та 10 мг/кг с.к., показало, що метаболізм МДМА у щурів є нелінійним, причому 2,5 мг/кг призводить до рівнів $C_{\max}$ у плазмі, що наближаються до тих, що спостерігаються у людей, які отримують від 75 до 100 мг [18, 205, 253]. Ін'єкції 2 мг/кг щурам підшкірно або внутрішньовенно виявилися подібними до перорального прийому 100 мг МДМА НСІ у людей, виходячи з концентрації МДМА та метаболітів у плазмі крові [74]. Виходячи з плазмових показників, доза 3 мг/кг МДМА НСІ, введена мишам внутрішньовенно, була порівнянна з одноразовою пероральною дозою 100 мг у людей [254]. Дослідження на щурах і мишах надають переконливі докази нелінійної фармакокінетики, ймовірно, через насичення метаболічних ферментів, що визначається більшими, ніж очікувалося, значеннями АУС для МДМА і МДА після наступних доз МДМА, тоді як АУС для ННМА і НММА залишалися нижчими, ніж очікувалося [205, 249]. Наприклад, при порівнянні АУС для 2 мг/кг с.к. з даними для 10 мг/кг с.к. з Баумана [74] і Кончейро [205] відповідно, АУС, що спостерігається при 10 мг/кг, в 1,89 рази вища, ніж очікувалося за результатами дослідження для 2 мг/кг. Це узгоджується з нелінійною фармакокінетикою, що спостерігається у людини (описано нижче в Розділі 6.2.1 Фармакокінетика та метаболізм препарату у людини) і, ймовірно, пов'язано з автоінгібуванням системи CYP450.

Експозиція, період напіввиведення та інші параметри МДМА наведені нижче в Таблиці 2 для щурів, мишей, білкових мавп та людей.

Таблиця 2: Фармакокінетичні константи для плазми МДМА після різних шляхів введення людям або тваринам

МДМА НСІ	$C_{\max}$ (нг/мл)	AUC (год(нг/мл)	$T_{\max}$ (год)	$t_{1/2}$ (год)	Посилання
Щур^A					
2 мг/кг п/ш	210±108	163±56	0,14±0,08	0,80±0,16	[74]
2 мг/кг с.к.	196±50	304±65	0,75±0,29	0,79±0,14	[74]
2 мг/кг п/о	46±15	61 ±42	0,56±0,31	0,77±0,11	[74]
10 мг/кг п/ш	2257±131	3432±278	0,13 ±0,04	1,08±0,14	[74]
10 мг/кг с.к.	1130±138	3146 ±514	1,10±0,22	1,27±0,39	[74]
10 мг/кг п/о	966±49	2226±301	0,31±0,13	1,62±0,41	[74]

МДМА НСІ	C _{max} (нг/мл)	AUC (год(нг/мл)	T _{max} (год)	t _{1/2} (год)	Посилання
2.5 мг/кг с.к.	164,1±47,1	272,1±71,6	0,6±0,2	1,1±0,9	[205]
5 мг/кг с.к.	370,8±41	879,1±133,2	0,9±0,6	0,9±0,1	[205]
10 мг/кг с.к.	893,9±90,7	2879,9±491,5	1,1±0,4	2±0,6	[205]
Миша^В					
3 мг/кг п/ш	369,8	—	0,17	0,6	[254]
10 мг/кг п/ш	1109±87	1233±53	<0,3	0,4	[249]
20 мг/кг п/ш	2152±82	2611±86	<0,3	0,6	[249]
Білкова мавпа					
1.4 мг/кг п/о	100,2±51,5	340,3±248,4	1±0,4	1,8±0,9	[245]
2.8 мг/кг п/о	312,7±92,8	1314,2±581,5	1,1±0,4	2,1±0,8	[245]
5.7 мг/кг п/о	723,6±228	3866,2±891	1,3±0,9	2,6±0,7	[245]
10 мг/кг п/о	1594,5±295,6	12,839,2±2144,6	1,3±0,9	4,2±1,5	[245]
7.4 мг/кг с.к.	1227±167	5006±528	—	3,5±0,9	[97]
7.4 мг/кг п/о	773±157	3408±821	—	3,1±0,5	[97]
Людина					
1.0 мг/кг п/о	147±10	1389±119	2,3±0,2	7,2±0,6	[246]
1.6 мг/кг п/о	292±76	3485±760	2,4±0,6	8,1±2,1	[253]
1.6 мг/кг п/о	254,7±60,4	3070,6±673,4	2,4±0,6	8,4±1,6	[255]
2.0 мг/кг п/о	442-487	5133-5232	1,5-2,0	6,9-7,2	[18]

4.2.4 Усунення

Хоча печінковий метаболізм вважається основним шляхом усунення в організмі ссавців, було показано, що МДМА та його метаболіти присутні в сечі щурів протягом 48 годин після одноразової дози 20 мг/кг МДМА НСІ [256]. Крім того, Де Леттер зі співавторами показали, що при внутрішньовенному введенні 1 мг/кг лише 6% дози МДМА, введенної кроликам, було виявлено в сечі в незміненому вигляді [247].

На відміну від більшості низькомолекулярних психоактивних речовин, МДМА має швидкий кліренс у перший день життя щурів, які отримували 20 мг/кг МДМА НСІ. Характерно, що кліренс МДМА у щурів швидко знижується з 1,26 л/год/кг до 0,81 л/год/кг на 11-й день життя [251].

На сьогоднішній день не існує жодного добре контрольованого дослідження на тваринах, яке б визначало кількісну екскрецію МДМА у грудне молоко.

4.2.5 Фармакокінетичні лікарські взаємодії

Показано, що МДМА впливає на абсорбцію, розподіл та метаболізм трамадолу у щурів, що призводить до зменшення періоду напіввиведення та збільшення експозиції при відносно низьких дозах МДМА HCl 0,5 мг/кг [257]. Дані цього дослідження свідчать про те, що взаємодія була пов'язана як зі специфічністю CYP2D6, так і CYP3A4. Також було показано, що МДМА взаємодіє з метамфетаміном у щурів, що призводить до збільшення експозиції як до МДМА, так і до метамфетаміну при одночасному впливі [258]. Автори дослідження попереджають, що взаємодія з іншими похідними амфетаміну та субстратами CYP2D6 є ймовірною.

МДМА також може взаємодіяти з багатьма дозволеними психоактивними речовинами. Упреті та Еддінгтон описали складну взаємодію МДМА з флуоксетином у щурів [244, 259]. Автори показали, що попереднє лікування щурів флуоксетином призводило до збільшення експозиції МДМА (в 1,4 рази) і МДА (в 1,5 рази) як в мозку, так і в плазмі крові. Крім того, період напіввиведення збільшився для МДМА (2,4 порівняно з 4,9 год) і МДА (1,8 порівняно з 8,2 год) при попередньому лікуванні флуоксетином. Оскільки МДМА та флуоксетин є одночасно субстратами та інгібіторами і взаємодіють з одним і тим же ферментом CYP2D6 (або метаболізуються ним), таке значне збільшення експозиції МДМА було очікуваним. Автори також частково виключили Р-глікопротеїн як потенційний об'єкт лікарської взаємодії з МДМА [244]. Цілком ймовірно, що інші субстрати або інгібітори CYP2D6, які використовуються в психіатрії (такі як дулоксетин, амітриптилін, докsepін, флувоксамін, пароксетин або тразадон), можуть взаємодіяти з МДМА у дрібних ссавців.

4.3 Токсикологія

МДМА вивчався в одноразових дозах (див. Розділ 4.3.1 Токсикологічні дослідження одноразових доз) і в повторних дозах (див. Розділ 4.3.2 Токсикологічні дослідження

повторних доз). Спонсор також завершив дослідження безпеки *in vitro* та *in vivo* щодо генотоксичності (див. Розділ 4.3.3 Генотоксичність), фертильності та раннього ембріонального розвитку (див. Розділ 4.3.5 Репродуктивна токсичність та токсичність для розвитку), та ембріонально-фетального розвитку з токсикокінетичним аналізом. Незалежні неклінічні дослідження підтверджують, що МДМА має потенціал зловживання, але набагато менший, ніж структурно споріднені сполуки, такі як амфетамін (див. Розділ 4.3.6.3 Потенціал зловживань). Загалом, спонсорські дослідження показали, що МДМА добре переноситься без смертності або значних токсикологічних проявів після перорального введення щурам (<150 мг/кг) і собакам (<9 мг/кг) при однократному введенні. Завершені токсикологічні дослідження, ініційовані спонсорами, підсумовані в Таблиці 1.

4.3.1 Токсикологічні дослідження одноразових доз

У спонсорованому одноступінчастому дослідженні на щурах Спрега-Дуолі (EMD-AT-001) по 10 щурів кожної статі отримували 300 мг/кг п.о.. З них 40% щурів кожної статі померли, а 12 щурів, що вижили, були евтаназовані через 3 дні [231]. Одноразова пероральна LD_{50} становила 322 мг/кг, що в 6 разів вище, ніж LD_{50} при внутрішньовенному введенні. Ці дані показують, що МДМА, введений перорально в дозі 300 мг/кг (приблизно в 100-150 разів вище прийнятої терапевтичної дози для людини), призводив до виражених побічних клінічних реакцій, включаючи смерть; з фізіологічними і морфологічними змінами в нирках (гідронефоз) і можливими змінами в каналцях яєчок. У тих, хто вижив, не було виявлено жодних ознак гістологічного пошкодження головного мозку при стандартній гістопатологічній оцінці, з використанням крезилового фіолетового, люксолового швидкого синього та срібного барвника Бодіана.

Гризунам вводили разові дози від 5 до 100 мг/кг. Одноразові дози в цьому діапазоні мають транзиторийний вплив на зниження серотоніну [74, 205, 255], ймовірно, через оборотне інгібування

триптофангідроксилази [260-262], що перешкоджає додатковому виробленню та вивільненню серотоніну. Дослідження довготривалого впливу одноразової дози 5,7 мг/кг МДМА HCl на оціночні ділянки SERT у мозку білкових мавп показало зменшення кількості ділянок SERT у деяких лобових, скроневих і тім'яних ділянках [263]. $C_{\max}$ у плазмі 725 $\mu\text{g/l}$ у білкових мавп був у 3 рази вищим, ніж у людей після одноразового прийому 100 мг МДМА HCl [252, 264, 265].

4.3.2 Токсикологічні дослідження повторних доз

З метою створення Програми клінічної розробки МДМА було проведено 28-денні дослідження загальної токсичності повторних доз на щурах лінії Спрег-Дуулі обох статей (53 самці, 52 самки) (0, 10, 50, 100 мг/кг МДМА HCl перорально) та собаках (12 самців, 12 самок) (0, 3, 9, 15 мг/кг/добу МДМА HCl перорально з желатиновими капсулами) [99]. Початкова найвища доза була встановлена на рівні 18 мг/кг/добу, але після смерті однієї собаки найвища доза була знижена до 15 мг/кг/добу. Дозу вводили один раз на день протягом 28 днів. Це дослідження проводилося в межах США, які є членом програми MAD (Mutual Acceptance of Data), і дослідження проводилися відповідно до GLP на основі наявних стандартів 1986 року. Собаки обох статей, які отримували 9 і 15 мг/кг/добу МДМА HCl, і щури, які отримували 50 і 100 мг/кг/добу, набирали меншу вагу, ніж контрольна група і група, яка отримувала 3 мг/кг/добу, причому значні відмінності в споживанні їжі спостерігалися вже на першому тижні, які перестали суттєво відрізнятися на третьому тижні для щурів і на четвертому тижні для собак. Під час розтину трупів собак, які, ймовірно, були пов'язані з МДМА, було виявлено зменшення розміру яєчок в одного з трьох собак, які отримували 9 мг/кг/добу, і в одного з трьох собак, які отримували 15 мг/кг/добу, а також збільшення простати у двох собак, які отримували 15 мг/кг/добу. Під час розтину у щурів не було виявлено грубих уражень. Показники біохімічного аналізу крові та сечі у собак були без змін. Клінічні патологічні показники у щурів мали тенденцію до зниження з підвищенням дози: рН сечі, азот

сечовини крові, глюкоза, креатинін (самки), лактатдегідрогеназа (самки) та хлорид, натомість загальна кількість лейкоцитів (WBC) та фосфор мали тенденцію до підвищення з підвищенням дози. Гістопатологічні дослідження показали легку дифузну атрофію у двох собак зі зменшенням розміру яєчок. Легка вогнищева атрофія також спостерігалася в яєчках ще одного собаки з групи, що отримувала 15 мг/кг/добу. У двох собак із сильно збільшеною простатою була виявлена гіперплазія простати. Срібне забарвлення на нейрогістопатологію було непереконливим як у щурів, так і у собак. Це було інтерпретовано як потенційно пов'язані з МДМА ефекти, оскільки вони спостерігалися лише у тварин, які отримували дозу МДМА, а не у тварин, які отримували препарат. У щурів ефекти спостерігалися у 5 з 10 щурів-самців, які отримували 100 мг/кг/добу (у самок ефектів не спостерігалось). Хоча ці потенційні ефекти були непереконливими, вони були інтерпретовані як вакуолізовані ураження, очевидні у волокнистих трактах стовбура мозку, прилеглих до ядер трійчастого нерва. У головному мозку собаки ці ефекти включали флокулярні зміни білої речовини, вогнищеву нейрональну атрофію та вогнищеві клітинні інфільтрати. У стовбурі мозку спостерігався нейронний хроматоліз. Однак автори зазначили, що важко екстраполювати отримані результати через малий розмір вибірки (по три собаки кожної статі в кожній групі).

У пілотному дослідженні з визначення діапазону доз на щурах лінії Спрег-Доулі (EMD-AT-001), спонсорованому MAPS, пероральну токсичність оцінювали в 13-денному режимі збільшення дози [231]. Початкова доза становила 25 мг/кг і збільшувалася на 25 мг/кг щодня до досягнення 300 мг/кг. Побічні реакції спостерігалися у всіх дозах вище 25 мг/кг і включали підвищену збудливість, неконтрольоване сечовипускання, пілоерекцію та випуклість очей. Тремор, м'язові спазми, порушення рухів, судоми та смерть спостерігалися при застосуванні найвищих доз, у діапазоні 150 та 300 мг/кг. Біохімічні аналізи крові вказували на можливе ураження печінки та нирок у тварин, які отримували вищі дози, проте груба патологія та мікроскопія не виявили пов'язаного

з лікуванням ураження печінки. Єдиною зміною в нирках, що спостерігалася під мікроскопом, був легкий або мінімальний гідронефроз, який дослідники пояснили пов'язаною з лікуванням поліурією (аномально велике вироблення сечі). Мінімальна атрофія канальців спостерігалася в яєчках 3 з 20 щурів-самців, що свідчить про можливий зв'язок між високою дозою, повторним прийомом МДМА та мінімальною атрофією яєчок у щурів-самців. Груба патологія виявила почервоніння легенів і збільшення сечового міхура (найімовірніше, пов'язане з поліурією) у деяких тварин, що вважалося потенційно пов'язаним з лікуванням. Гістопатологічні дослідження тканини головного мозку не виявили ознак пошкодження мозку у жодного з досліджуваних щурів.

Ці дослідження були доповнені спонсорованими MAPS остаточними розширеними односторовими нейротоксикологічними дослідженнями GLP на щурах (дослідження 2884-001) і собаках (дослідження 2884-002) для остаточного вивчення нейротоксичності за допомогою сучасних експериментальних методів при дозах, що перевищують MTD (див. Таблицю 5 Короткий огляд поточних та запланованих спонсорських досліджень з МДМА). Проміжний розтин відібраних тварин проводили на 2-й день для вивчення впливу одноразової дози, а решту тварин розтинали на 9-й день, через 7 днів після останньої з чотирьох щотижневих доз, для вивчення впливу повторних доз. Обидва дослідження не виявили пов'язаних з МДМА доказів нейротоксичності ЦНС на основі рутинного фарбування гематоксилином та еозином і розширеної нейрогістопатології, включаючи тканину головного і спинного мозку.

У дослідженні 2884-001 було проведено 28-денне дослідження загальної токсичності повторних доз на щурах Спрег-Дулі обох статей (10 самців і 10 самок на одну дозу на руку) (0, 2, 7,5, 25/20 мг/кг МДМА HCl п/о). Пероральне введення 25 мг/кг/дозу МДМА HCl щури-самці не переносили, що призвело до загибелі 6 з 20 піддослідних самців. Клінічні ознаки, що передували евтаназії (n=1), включали зниження активності, згорблену позу, частково заплющені очі та бокове

лежання. Клінічні ознаки, пов'язані з пероральним прийомом МДМА HCl (спостерігалися при дозі 7,5 мг/кг/добу і вище, залежно від ознаки), залежали від статі і включали слинотечу, підвищену активність, червоний матеріал навколо носа, підвищену чутливість до дотику, підвищену чутливість до звуку, пілоерекцію, стереотипію (мотання голови) і агресію. Зміни в кінцевих точках FOB відповідали клінічним ознакам і включали зміни в кінцевих точках, пов'язаних з активністю/збудженням, сенсомоторними, нервово-м'язовими, вегетативними та фізіологічними кінцевими точками, які були найбільш помітними через 1 годину після прийому дози і мали тенденцію до зникнення через 24 години після прийому дози. Щотижневе пероральне введення МДМА призводило до зниження середнього приросту маси тіла у тварин, які отримували 25/20 мг/кг/дозу, між днями з 1-го по 14-й для самців і днями з 1-го по 7-й для самок. Це корелювало зі зниженням середнього споживання їжі у самців, які отримували 25/20 мг/кг/дозу між 7-м і 14-м днями. Зміни в клінічній патології, пов'язані з прийомом МДМА, включали мінімальне зниження середнього об'єму сечі та/або підвищення питомої ваги сечі, а також підвищення загального білка, альбумінів і глобулінів, що свідчило про мінімальну субклінічну дегідратацію в обох статей при прийомі 25/20 мг/кг/дозу. Мікроскопічно пов'язані з МДМА зміни були виявлені в чотириголовому, підошовному та литковому скелетних м'язах на 2-й та 29-й дні.

Ці дані включали дегенерацію міофібрил у чотириголовому м'язі (чоловіки > 7,5 мг/кг/доза і жінки > 2 мг/кг), підошовному м'язі (25/20 мг/кг/доза чоловіки > жінки) і рідко в литковому м'язі (25/20 мг/кг/доза тільки чоловіки) з інфільтрацією мононуклеарними клітинами/лейкоцитами та/або нейтрофілами різного ступеня залежно від типу м'яза (чотириголовий м'яз > підошовний м'яз > литковий м'яз). Підставою для такої різниці, як припускають, є різниця в типі міофібрил в підошовних м'язах щурів. При термінальному розтині через 7 днів після останньої з чотирьох щотижневих повторних доз дегенерація міофібрил спостерігалася зі значно меншою частотою в підошовних

м'язах і рідко зустрічалася в литкових м'язах (тільки у самців). Можливо, ці спостереження вказують на певний рівень репарації або адаптації, оскільки низька частота регенерації міофібрил також була виявлена в литкових м'язах. Експозиція МДМА та активного метаболіту МДА, виміряна за показниками $C_{\max}$ та $AUC_{0-10 \text{ год}}$, загалом зростала пропорційно дозі в усьому діапазоні доз без помітних відмінностей в експозиції, пов'язаних зі статтю, а також без ознак накопичення або зменшення експозиції після повторного введення. Загалом, щотижневе введення МДМА протягом 28 днів (4 загальних дози) шляхом перорального прийому переносилося щурами лінії Спрег-Доулі до 25 мг/кг/дозу у самок і 20 мг/кг/дозу у самців. У зв'язку з відсутністю будь-яких небажаних явищ або смертності після зниження рівня дози у самців, NOAEL визначається як 25 мг/кг/доза у самок і 20 мг/кг/доза у самців, що корелює з системними експозиціями на 22-й день 1490 нг/мл і 10700 год*нг/мл ($C_{\max}$ і $AUC_{0-10 \text{ год}}$) у самок і 100 нг/мл і 4590 год*нг/мл ($C_{\max}$ і $AUC_{0-10 \text{ год}}$) у самців. Ризик нейротоксичності для ЦНС мінімальний, однак мікроскопічні дані у щурів включають ризик нервово-м'язового запалення в скелетних м'язах на периферії при застосуванні еквівалентних людським дозах. Дослідження *in vitro* показало, що МДМА активує нікотинові ацетилхолінові рецептори (nAChR) у нервово-м'язовому з'єднанні, індукуючи перехідні процеси кальцію (Ca^{2+}) та збільшуючи закислення міофібрил, що потенційно може призвести до генералізованої денервації, яка передує дегенерації міофібрил [266].

У дослідженні 2884-002 було проведено 28-денні дослідження загальної токсичності повторних доз на собаках породи бігль обох статей (3 самці, 3 самки на одну дозу на руку) (0, 2, 4, 12/9 мг/кг МДМА HCl шляхом перорального введення). Собаки не переносили пероральне введення 12 мг/кг/дозу МДМА HCl, що призвело до загибелі 4 собак і однієї собаки при введенні 9 мг/кг/дозу. Клінічні ознаки, що передували евтаназії, включали сильну гіперчутливість до звуку і дотику, слинотечу, вокалізацію, агресію і (у єдиної тварини, якій ввели 9 мг/кг/дозу) втрату

свідомості. Клінічні ознаки, пов'язані з пероральним прийомом МДМА, були найбільш помітними в перший день (зазвичай зникали протягом 24 годин після прийому), зменшувалися з наступними інтервалами між прийомами і включали підвищене слиновиділення, ін'єкцію склери, підвищену чутливість до дотиків і блювоту/блювання/розтягування при прийомі > 2 мг/кг/тиждень; сльозотечу/виділення з очей (жовтого або зеленого кольору); що спостерігалось в однієї тварини при застосуванні 12 мг/кг під час офтальмологічного огляду на 2-й день) та підвищена активність при застосуванні > 4 мг/кг/тиждень; а також розширені зіниці, агресивна поведінка, підвищена чутливість до звуку, вокалізація, тремтіння, частково/повністю закриті повіки, стереотипні/ненормальні рухи головою (ривки та хитання з боку в бік), чутне дихання, кашель та холодна шкіра при застосуванні 12/9 мг/кг/тиждень. Зміни у FOB відповідали клінічним ознакам і включали зміни у кінцевих точках, пов'язаних з активністю/збудженням, сенсомоторними, нервово-м'язовими та вегетативними кінцевими точками, які узгоджуються з клінічними спостереженнями, описаними вище. Зміни були загалом подібними між статями і були найбільш помітними через 1 годину після прийому дози в день 1, причому більшість змін мали тенденцію до зникнення через 24 години після прийому дози. Більшість змін у кінцевих точках FOB, що спостерігалися в 1-й день, також спостерігалися і на 22-й день. Пероральний прийом МДМА призводив до зниження середньої маси тіла протягом 1-го тижня та загального зниження середнього приросту маси тіла протягом фази дозування у самців, які приймали 12/9 мг/кг/тиждень. Постдозове зниження споживання їжі спостерігалось на всіх рівнях доз (включаючи контроль) переважно протягом 1-го тижня, однак це зниження споживання їжі не призводило до впливу на масу тіла на жодному рівні дози, окрім 12/9 мг/кг у чоловіків. Після щотижневого перорального прийому МДМА експозиція (середні значення $C_{\max}$ та $AUC_{0-8 \text{ год}}$) МДМА та МДА зростала зі збільшенням дози приблизно пропорційно до дози з 2 до 9 мг/кг, без видимого збільшення з 9 до 12 мг/кг ($N=1$) на 1-й день та зростала зі збільшенням дози

приблизно пропорційно до дози з до 9 мг/кг на 22-й день без ознак кумуляції або відмінностей за статтю. Системна експозиція ($AUC_{0-8 \text{ год}}$) МДА виявилася подібною до системної експозиції МДМА на 1-й та 22-й дні. Загалом, щотижневе пероральне введення МДМА протягом 4 тижнів (4 загальних дози) переносилося собаками до 4 мг/кг/тиждень. Через смертність/дострокове припинення при дозах 12 та 9 мг/кг/тиждень, NOAEL для цього дослідження було визначено на рівні 4 мг/кг/тиждень, що корелювало з піковими та кумулятивними експозиціями 219 нг/мл та 139 нг/мл (C_{max}) та 983 год*нг/мл та 897 год*нг/мл ($AUC_{0-8 \text{ год}}$) для МДМА та МДА, відповідно.

4.3.3 Генотоксичність

Спонсор профінансував аналіз зворотної мутації бактерій *in vitro* за методом Еймса для визначення МДМА, проведений компанією Charles River Eabs. Це дослідження, що відповідає вимогам GLP, було завершено у квітні 2020 року. Для тестування на мутагенність використовували чотири тест-штами *Salmonella typhimurium* (TA1537, TA98, TA100 і TA1535) і один штам *Escherichia coli* (WP2 uvrA). Після визначення діапазону, МДМА HCl тестували при 100, 250, 500, 1000, 2500 і 5000 $\mu\text{г/планшет}$ з використанням методу інкорпорації в планшети. Преципітатів і цитотоксичності не спостерігалось в жодному штамі з метаболічною активацією або без неї. Крім того, критерії негативної відповіді (за методом Еймса) були виконані для всіх досліджуваних штамів як з метаболічною активацією, так і без неї. Ці дані підтверджують висновок, що МДМА не має мутагенної активності щодо *Salmonella typhimurium* та *Escherichia coli*. Спонсорський тест генотоксичності хромосомних аберацій *in vitro* в клітинах яєчників китайських хом'яків (CHO) був проведений для МДМА в лабораторії Charles River Labs. Це дослідження, що відповідає вимогам GLP, було завершено у квітні 2020 року. Культури клітин яєчників китайських хом'яків обробляли МДМА, позитивним контролем або транспортним контролем у присутності та за відсутності мікросомальної фракції 89 печінки щурів, індукованої Aroclor™ 1254 (для активації

метаболізму). Після визначення діапазону, МДМА тестували в діапазоні від 60 до 240 $\mu\text{г}/\text{мл}$. Не було виявлено статистично значущого збільшення середнього відсотка клітин з бераціями, пов'язаного з досліджуваним препаратом. Крім того, не спостерігалось статистично значущого збільшення поліплоїдії або ендоредуплікації. МДМА не викликав структурних аберацій у клітинах яєчників китайських хом'яків з метаболічною активацією та без неї в умовах цієї тест-системи. Ці дані підтверджують висновок про те, що МДМА не має генотоксичної активності в клітинах СНО за наявності та відсутності метаболічної активації.

У квітні 2020 року було проведено фінансоване спонсором GLP-дослідження генотоксичності мікроядер *in vivo* для МДМА у самців щурів лінії Спрег Доулі. Контрольний препарат (надчиста вода Nanopure Diamond) або максимально допустиму дозу 100 $\text{мг}/\text{кг}$ МДМА HCl вводили перорально через зонд один раз на день протягом 2 днів поспіль. Кістковий мозок забирали приблизно через 24 години після введення останньої дози для груп транспортних засобів та досліджуваних зразків. Позитивний контроль (циклофосамід, стандартні слайди, підготовлені у WIL-99737) вводили перорально через зонд і забирали приблизно через 24 години після введення дози. МДМА не спричиняв статистично значущого або дозозалежного збільшення % MN-PCE у щурів-самців за будь-якого рівня дози порівняно з контролем транспортного засобу. Цитотоксичність кісткового мозку (зниження співвідношення PCE:TE) не спостерігалася у жодного щура-самця за будь-якого рівня дози 3,4-метилендіоксиметамфетаміну гідрохлориду. Середні групові значення % MN-PCE та співвідношення PCE:TE для транспортного засобу та позитивних контролів були в межах 95% історичних контрольних інтервалів, отриманих Charles River Skokie, що демонструє прийнятність аналізу за наступним винятком. Співвідношення % MN-PCE для позитивного контролю щурів-самців (2,91) дало вищу відповідь порівняно з 95% історичним контрольним інтервалом (від 0,13 до 2,59). Це продемонструвало більш стійку позитивну відповідь. Таким чином, МДМА

не має кластогенної активності та/або порушень мітотичного апарату в умовах цього аналізу.

4.3.4 Канцерогенність

На основі негативних результатів досліджень генотоксичності немає причин для занепокоєння щодо канцерогенного ризику МДМА, і регуляторні органи відмовилися від проведення досліджень канцерогенності. Після щоденних 28-денних токсикологічних досліджень повторних доз МДМА на щурах і собаках, описаних у Розділі 4.3.3 Генотоксичність не було виявлено жодних пухлин.

4.3.5 Репродуктивна токсичність та токсичність для розвитку

Попередні тератологічні дослідження на щурах (N=12 на дозу), які отримували 0, 2,5 або 10 мг/кг МДМА HCl шляхом перорального введення на 6-18-му днях вагітності, не виявили відхилень у тривалості вагітності, розмірі приплоду, вазі новонароджених або вроджених вад розвитку (N=10 приплодів на дозу), незважаючи на статистично значуще зниження приросту маси тіла у матерів при введенні 10 мг/кг [267]. Ці результати контрастують з фізіологічними відхиленнями, що виникають внаслідок пренатального впливу метамфетаміну та d-амфетаміну у мишей та кроликів [268].

Спонсор завершив остаточне GLP-дослідження впливу МДМА на фертильність і ранній ембріональний розвиток до імплантації у щурів обох статей. У цьому дослідженні самці отримували дозу один раз на день протягом 28 днів до спарювання і продовжували до евтаназії. Самкам вводили дозу за 21 день до спарювання і продовжували до 7 дня вагітності. Копуляторний інтервал (дні до спарювання) у групах, які отримували МДМА, становив від 3,5 до 3,9 днів. Евтаназію проводили на 13 день вагітності. Клінічні спостереження, пов'язані з прийомом МДМА, включали підвищену чутливість до дотику, слиновиділення, вокалізацію, червоний матеріал і червоне знебарвлене мокре волосся навколо

носа та/або рота і не вважалися несприятливими. Зменшення маси тіла, збільшення маси тіла та споживання їжі, пов'язані з МДМА, були очікуваними фармакологічними ефектами на основі досліджень повторних доз, описаних у Розділі 4.3.2 Токсикологічні дослідження повторних доз. Середня маса передміхурової залози зменшилася в усіх групах, які отримували МДМА, порівняно з контрольною групою, однак це не вплинуло на фертильність або загальний стан здоров'я тварин. Було продемонстровано, що доза NOAEL є найвищою оціненою дозою <10 мг/кг/добу (супратерапевтична доза) для обох статей з точки зору фертильності та репродуктивних показників.

Спонсор завершив пілотне пренатальне токсикокінетичне дослідження пренатального розвитку на спарованих у певний час самках щурів з метою оптимізації вибору дози для остаточних репродуктивних токсикологічних досліджень GLP (див. Таблицю 1: Короткий огляд завершених досліджень з неклінічної токсикології). Щурам вводили дозу на 6-17-й дні вагітності (ДВ). Було випробувано п'ять рівнів доз: 0 мг/кг/добу (контроль), 2,5 мг/кг/добу, 5 мг/кг/добу, 15 мг/кг/добу та 20 мг/кг/добу МДМА HCl шляхом перорального введення (N=5 щурів у кожній групі). Пов'язані з МДМА клінічні спостереження щодо слиновиділення, а також зменшення середньої маси тіла під час вагітності, зміни маси тіла, споживання їжі, скоригованої маси тіла ДВ 21 та скоригованої зміни маси тіла ДВ від 6 до 21 спостерігалися на всіх рівнях доз. Пов'язане з МДМА зниження середньої маси тіла під час гестації та зміни маси тіла порівняно з контролем спостерігалось на всіх оцінюваних рівнях доз. При дозі 15 мг/кг/добу середня маса тіла була статистично нижчою, ніж у контролі на 9 (-8,8%) та 12 (-8,4%) ступенях гестації. При дозі 20 мг/кг/добу середня маса тіла була статистично нижчою, ніж у контролі на 9 (-10,6%) та 12 (-8,9%) рівнях ДВ. МДМА переносився в дозах < 20 мг/кг/добу при введенні щурам-самцям один раз на добу шляхом перорального застосування з 6 по 17 тиждів. Не було відзначено жодного впливу МДМА на смертність, клінічні спостереження або макроскопічні спостереження за матерями

при цих рівнях доз. Аналогічно, при дозах <20 мг/кг/добу не було виявлено впливу МДМА на дані імплантації яєчників та матки (середня кількість жовтих тіл, місць імплантації, життєздатних плодів, місць резорбції [ранніх, пізніх та загальних], розмір посліду та середні індекси втрат до та після імплантації), середню масу матки (під час вагітності) або масу тіла плода. У жодного з плодів, оцінених за 21 ДВ, не було виявлено зовнішніх вад розвитку або відхилень у розвитку. Як і очікувалося з попередніх літературних джерел, співвідношення AUC/доза зростає зі збільшенням дози, що свідчить про нелінійну фармакокінетику. Системна експозиція ($AUC_{0-12\text{год}}$) МДМА не змінилася після багаторазового введення МДМА, що свідчить про відсутність системної акумуляції у щурів, незважаючи на щоденне дозування. Пілотні дослідження токсичності для розвитку не виявили несприятливого впливу на розвиток щурів при введенні 20 мг/кг/добу через зонд.

Спонсор завершив пілотне пренатальне токсикокінетичне дослідження токсичності для розвитку на спарованих у часі самках новозеландської білої породи кролів (NZW)SPF з метою оптимізації вибору дози для остаточних досліджень репродуктивної токсичності згідно з GLP (див. Таблицю 1: Короткий огляд завершених досліджень з неклінічної токсикології). Кроликам вводили у ДВ 7-19 у дозах 0 мг/кг/добу (контроль), 2,5 мг/кг/добу, 5 мг/кг/добу, 15 мг/кг/добу та 20 мг/кг/добу (N=6 у кожній) Смертність, пов'язана з МДМА, спостерігалася при прийомі 15 і 20 мг/кг/добу. Дві самки померли на ДВ 7 після одноразового вживання МДМА в дозі 20 мг/кг. Через надмірну токсичність при дозі 15 мг/кг/добу рівень дози був знижений до 10 мг/кг/добу, починаючи з 9-го дня, а решту групи, що приймала 20 мг/кг, було етаназовано. МДМА переносився в дозах <10 мг/кг/добу при введенні спарованим самкам кроликів один раз на день перорально з 7-го по 19-й день вагітності. Не було відзначено жодного впливу МДМА за цих рівнів доз на смертність, середню масу тіла під час вагітності або макроскопічні спостереження за матерями. Жодних зовнішніх вад розвитку або варіацій розвитку не було виявлено у жодного з плодів,

оцінених на 29-му тижні вагітності. Як і очікувалося з попередніх літературних джерел, співвідношення AUC/доза зростає зі збільшенням дози, що свідчить про нелінійну фармакокінетику та можливу системну кумуляцію у вагітних кролиць. Пілотні дослідження токсичності для розвитку не виявили несприятливого впливу на розвиток у кроликів при застосуванні 10 мг/кг/добу шляхом перорального введення.

Спонсор також завершив остаточне токсикологічне дослідження розвитку ембріона/плода згідно з GLP на спарованих у часі самках новозеландської білої породи кроликів (NZW) SPF. Кроликам вводили GD7-19 у дозах 0 мг/кг/добу (контроль), 2,5 мг/кг/добу, 5 мг/кг/добу та 10 мг/кг/добу (N=22 особини). МДМА добре переносився в дозах <10 мг/кг/добу. Не було виявлено жодних ефектів, пов'язаних з МДМА, на виживання матерів, середню масу тіла під час вагітності, дані імплантації яєчників та матки (середня кількість жовтих тіл, місць імплантації, життєздатних плодів, місць резорбції [ранніх, пізніх та загальних], розмір посліду та середні індекси втрат до та після імплантації), середню гравітаційну масу матки, скориговану масу тіла за шкалою ДВ 29, а також макроскопічні спостереження за станом здоров'я матерів за жодного з досліджуваних рівнів дози. Так само не було виявлено впливу МДМА на статеве співвідношення плода, масу тіла плода або результати зовнішніх, вісцеральних чи скелетних досліджень плода. Не було виявлено жодних несприятливих ефектів, пов'язаних з МДМА, у клінічних спостереженнях, зміні маси тіла, споживанні їжі та скоригованій зміні маси тіла за шкалою ДВ 0-29 на жодному з оцінюваних рівнів доз. В усіх групах, які отримували лікування, спостерігалось розширення зіниць і холодні на дотик вуха, пов'язані з вживанням МДМА. Додаткові симптоми, виявлені при дозах 5 та 10 мг/кг/добу, включали підвищену чутливість до дотику та прискорене дихання. При прийомі 5 і 10 мг/кг/добу середній приріст маси тіла при гестації знижувався порівняно з контролем (статистично значуще при прийомі 10 мг/кг/добу). Скоригований приріст маси тіла ДВ 0-29 при прийомі 5 та 10 мг/кг/добу був нижчим, ніж у контролі. Середнє споживання їжі при прийомі 10 мг/кг/добу

також було статистично нижчим, ніж у контролі. Всі ці результати були очікуваними фармакологічними ефектами МДМА і тому не вважалися несприятливими. Після щоденного перорального введення МДМА вагітним кроликам значення $AUC_{0-24\text{год}}$ для МДМА зростали зі збільшенням дози дещо більше, ніж пропорційно дозі, на ДВ 7, і зростали приблизно пропорційно дозі від 2,5 до 5 мг/кг і більше, ніж пропорційно дозі від 2,5 до 10 мг/кг на ДВ 19. Системна експозиція (значення $AUC_{0-24\text{год}}$) МДМА зростала після багаторазового введення 5 та 10 мг/кг МДМА HCl вагітним кроликам. Після щоденного перорального введення МДМА вагітним кролицям значення C_{max} та $AUC_{0-24\text{год}}$ для МДА зростали зі збільшенням дози більш ніж пропорційно до дози на ДВ 7 та ДВ 19. Системна експозиція (значення $AUC_{0-24\text{год}}$) МДА зростала після багаторазового введення 2,5, 5 та 10 мг/кг МДМА HCl вагітним кроликам. Системна експозиція (значення $AUC_{0-24\text{год}}$) МДА була в 1-3 рази вищою, ніж системна експозиція МДМА на 7 ДВ та 19 ДВ. На основі результатів цього дослідження NOAEL для токсичної дії на організм матері та ембріон було визначено на рівні 10 мг/кг/добу, що є найвищим оціненим рівнем дози, при цьому C_{max} МДМА у матері становила 603 нг/мл, а $AUC_{0-24\text{год}}$ — 2920 год*нг/мл на 19 день вагітності.

4.3.6 Інші дослідження токсичності

4.3.6.1 Імунологічні ефекти

МДМА може діяти як слабкий імунодепресант у гризунів, при цьому в токсикологічних дослідженнях повторних доз, описаних у Розділі 4.3.2 Токсикологічні дослідження повторних доз не було виявлено ознак імунотоксичності. У дослідженні на собаках було виявлено лише тенденцію до дозозалежного збільшення кількості лейкоцитів, що може бути пов'язано зі збільшенням секреції кортизолу, індукованого МДМА. Одноразове введення МДМА в дозі 5 мг/кг щурам асоціюється з порушенням активності макрофагів, про що свідчить пригнічення секреції фактора некрозу пухлин-альфа (TNF-) протягом 12 годин після введення препарату [269]. У мишей,

яким вводили 10 мг/кг МДМА HCl протягом 5 днів, було виявлено збільшення в епітеліальній тканині цитокінів інтерлейкіну 1-альфа (IL-1), гранулоцитарно-колонієстимулюючого фактора (G-CSF) та інтерлейкіну 3 (IL-3), в той час як повідомлялося про зниження сироваткових рівнів багатьох цитокінів [270]. МДМА знижував окислювальні сплески та фагоцитоз нейтрофілів, а також збільшував кількість циркулюючих нейтрофілів і зменшував кількість лімфоцитів. Інкубація фоторецепторно відновлених клітин з 0,5, 1 і 2 μ M МДМА HCl активувала макрофаги і призводила до вивільнення ними прозапальних цитокінів [271]. МДМА також підвищує активність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової (НРА) осі через норадренергічний шлях у гіпоталамусі [272]. МДМА також пригнічує секрецію та сигналізацію інтерферону- γ у мишей [273]. Цікавим є те, що МДМА зменшує запалення та реактивність дихальних шляхів у мишачій моделі алергічної астми, що свідчить про те, що 10 мг/кг МДМА HCl (в/в) може мати сприятливий імуномодулюючий ефект у випадках підвищеного запалення [274]. Дослідження з використанням мікрочипів показало, що у мишей, які самостійно вводили МДМА в помірних дозах, спостерігалися транскрипційні зміни в багатьох генах, пов'язаних з імунною та запальною реакціями, а також нейропластичністю і навчанням [275], що дозволяє припустити, що імуносупресивні ефекти МДМА в клінічно релевантних дозах можуть бути корисними при лікуванні психонейроімунологічних розладів, таких як ПТСР [276]. На сьогоднішній день немає публікацій, які б повідомляли про підвищену частоту виникнення пухлин або інфекцій, пов'язаних з прийомом МДМА, тому ці клітинні ефекти навряд чи пов'язані з імунотоксичністю.

4.3.6.2 Механічні дослідження

Вважається, що епігенетичні модифікації, включаючи метилювання дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), деметилювання та ацетилювання гістонів, беруть участь у динамічній регуляції реконсолідації пам'яті в нервовій системі дорослих і відіграють певну роль у формуванні пам'яті [277].

Негаразди та травми в ранньому дитинстві пов'язані з транскрипційним вимкненням гена нейротрофічного фактора головного мозку (BDNF) через метилування ДНК, що може бути фактором ризику розвитку ПТСР або наслідком ПТСР у дорослому віці [278]. Епігенетичний вплив на експресію BDNF та інших генів є одним з можливих гіпотетичних механізмів, за допомогою якого МДМА в поєднанні з навчанням у дослідженнях на тваринах, що моделюють тривожні розлади, або терапією у людей чинить свій терапевтичний вплив.

Соціальні ефекти МДМА можуть також включати залежну від середовища гостру соціальну сенсibiliзацію та подовження критичного періоду підвищеної соціальності у мишей. МДМА може сенсibiliзувати мишей до соціальної взаємодії з незнайомими мишами через залежну від обстановки сенсibiliзацію [279]. Після початкової дози МДМА HCl (7,8 мг/кг) у компанії незнайомої миші, наступна доза викликала більшу соціальну взаємодію. Такого ж ефекту не відбувалося, коли введенню передувало соціальне оточення, або коли МДМА вводили в несоціальному середовищі, і цей ефект може бути антагонізовано шляхом блокування 5HT_{2A}-рецепторів. Дорослі миші виявляли більше бажання бути з іншою мишею через 2 дні після отримання МДМА HCl (10 мг/кг) [280], знову відкриваючи критичний період для вивчення соціальної винагороди, яка зазвичай знижується в дорослому віці. Цей ефект пов'язаний з посиленням регуляції окситоцинових рецепторів у ядрі клітин. Ці ефекти можуть підтримувати передбачувані терапевтичні ефекти у людей, такі як покращення взаєморозуміння з терапевтами та більша здатність до повноцінних міжособистісних стосунків.

Серія досліджень, що вивчали нейритогенез, маркер нейропластичності, виявила, що МДМА та класичні психodelіки стимулювали ріст нейронів [281], причому цей BDNF-залежний ефект блокувався антагоністами 5HT_{2A}. МДМА був більш ефективним, ніж кетамін у стимулюванні росту нейронів. Ці висновки можуть лежати в основі деяких терапевтичних ефектів МДМА, таких як покращене навчання зникненню страху,

більша чутливість до просоціальних ефектів та/або повторне навчання або повторне відкриття досвіду соціальної винагороди, але поведінкові ефекти не були спеціально протестовані в цьому звіті.

МДМА, що вводився перед тренуванням, стійко посилював навчання зникнення страху у мишей через механізм, залежний від BDNF [282], що може бути можливим механізмом дії МДМА в поєднанні з терапією як лікування тривожних розладів. Доза 5,6 мг/кг приблизно вдвічі перевищувала еквівалентну дозу для людини на основі експозиції, але ці результати стали першим біологічним доказом тривалого впливу МДМА, введеного в поєднанні з тренуванням, на тривале послаблення тривожної поведінки у мишей. МДМА HCl (1 мг/кг, 2,5 і 5 мг/кг, а не 1 або 10 мг/кг), що вводився окремо або з нікотинном, посилював консолідацію пригадування для завдання пасивного уникнення, іншого типу пам'яті про страх [180, 283]. Дослідження страху вимирання на щурах, фінансоване MAPS, не змогло відтворити посилення страху вимирання, натомість виявило, що 3 та 5 мг/кг МДМА HCl, що вводилися до навчання, погіршували навчання страху вимирання, тоді як МДМА, що вводився під час реконсолідації, спричиняв стійке зниження страху [284]. Ці результати підкреслюють видові відмінності між щурами і мишами серед трансляційних механістичних досліджень, які намагаються імітувати результати, отримані в клінічних дослідженнях.

Ряд дослідницьких груп вивчали вплив МДМА на експресію генів у гризунів [285-290]. У багатьох з цих звітів використовували від 10 до 20 мг/кг МДМА HCl. Токсичності при цих дозах не спостерігалось, а ефекти в цілому вказували на зміни в пам'яті та когнітивних процесах. В одному дослідженні, що представляє особливий інтерес для лікування ПТСР, було виявлено зниження регуляції генів кількох глутаматних рецепторів, кількох генів транспорту кальцію та канабіноїдного рецептора CB1, серед інших ефектів [286]. Інше дослідження виявило, що МДМА впливає на гени білків, які, як відомо, регулюють глутаматергічну сигналізацію і пов'язані з нейропластичністю і навчанням,

а також з процесами, пов'язаними з консолідацією пам'яті в серотонінергічних нейронах [275]. Ці дослідження також повідомляють про збільшення експресії генів, які регулюють ГАМК-транспортер [285], який експресується в ГАМК-ергічних нейронах, що опосередковано регулюються глутаматергічними аферентними нейронами. У нокаутуваних за серотонін-транспортером мишей деякі з цих змін у транскрипції гена не спостерігалися, що свідчить про те, що вивільнення серотоніну необхідне для цієї активності гена [285]. У гострому періоді через 24-48 годин після впливу МДМА дослідження на щурах виявило посилення регуляції транскриптів месенджерної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) BDNF у лобовій корі головного мозку на 33-70%, а також залежне від часу зниження транскриптів BDNF у гіпокампі на 73% [291]. Відомо, що лобова кора і гіпокамп відіграють важливу роль у відновленні та реконсолідації пам'яті у тварин і людей [292], частково опосередковану ГАМК-ергічною сигналізацією [293]. Зміни в транскрипції не завжди корелюють з функціональними наслідками в рівнях білків. Показано, що BDNF має декілька функціонально відмінних варіантів сплайсингу, які мають жорсткий часовий та просторовий контроль у залежний від активності та стимулу спосіб [294]. Однак МДМА спричиняє тривале посилення зникнення страху у мишей, ефект, опосередкований МДМА-асоційованим збільшенням експресії BDNF саме в контексті тренування зникнення страху, що підтверджує, що зміни в експресії генів після вживання МДМА є функціонально значущими [282].

Дослідження мозку щурів після повторного введення МДМА протягом 2 тижнів виявило різке падіння експресії SERT [295], що свідчить про компенсаторне зниження регуляції у відповідь на повторне введення високих доз МДМА. Дослідження на щурах показало, що багаторазове введення МДМА НСІ в дозі 1 або 5 мг/кг щотижня протягом 4 тижнів збільшувало транскрипти 5HT_{1B} рецепторів в різних областях мозку і 5HT_{2C} рецепторів в корі і гіпоталамусі, ймовірно, через виснаження запасів серотоніну та подальшу потребу у збільшенні доступності рецептора серотоніну [296]. Також повідомлялося

про підвищення рівня транскриптів генів, що регулюють позаклітинну сигналізацію у мишей після вживання МДМА [297]. Серотонін може відігравати більш важливу роль, ніж дофамін у змінах транскрипції, опосередкованих МДМА [296] у порівнянні з дофаміном. Мозок мишей, досліджений через 8 годин після 8 днів самостійного введення або без умовного введення, виявив підвищену транскрипцію генів, пов'язаних із запаленням та імунною модуляцією в обох групах, а також транскрипцію генів, пов'язаних з нейроадаптацією, у мишей, які самостійно вводили МДМА [275]. Транскрипти в цих дослідженнях оцінювали через 8-10 годин після останнього повторного введення МДМА, і незрозуміло, чи ці зміни відображають залишкові гострі ефекти МДМА, чи зміни, пов'язані з повторним введенням МДМА. Результати, отримані у щурів, були підтверджені у людей, які отримували дозу 75 мг МДМА HCl в терапевтичному діапазоні доз, у яких було виявлено підвищену експресію гена SERT після прийому МДМА порівняно з плацебо [298]. Підвищена експресія гена SERT після прийому МДМА була пов'язана зі зниженням збудження та підвищеною втомлюваністю. У сукупності ці неклінічні дослідження підтверджують правдоподібний механізм терапевтичної дії МДМА, що вводиться в режимі одноразового прийому.

4.3.6.3 Потенціал зловживань

Неклінічні дослідження підтверджують, що МДМА має певний потенціал до зловживання, хоча й значно менший, ніж амфетамін. У низці досліджень вивчалася схильність до зловживання МДМА у тварин через парадигми пошуку наркотиків, дискримінації та абстиненції. Миші, щури та мавпи самостійно вводять МДМА, що вказує на те, що МДМА має стимулюючі властивості для тварин [299-302]; однак частота та реакція-привчання до самостійного введення набагато нижча, ніж до інших наркотиків психоактивних речовин, що викликають зловживання, таких як кокаїн або героїн. Дослідження на гризунах показали, що тренувальні спроби самостійного вживання вимагають підвищеної тренувальної

дози 1,75 мг/кг для набуття звикання протягом 5-тижневого періоду [301, 303-305]. Дослідження, які використовували здатність наркотику впливати на швидкість внутрішньочерепної самостимуляції (ICSS) як міру відповідальності за зловживання, порівнювали вплив попередньої обробки 0,32, 1 або 3,2 мг/кг МДМА HCl у самців і самок щурів. У дозі 3,2 мг/кг МДМА збільшував кількість відповідей на ICSS, коли частота відповідей на ICSS була низькою, і зменшував кількість звернень за допомогою ICSS, коли частота відповідей була дуже високою в обох статей [122].

Фізичну залежність та абстиненцію досліджували шляхом введення щурам 10 мг/кг МДМА HCl внутрішньовенно двічі на день протягом 5 днів. У порівнянні зі щурами, навченими самостійно вводити кокаїн, щури, навчені МДМА, були менш схильні повертатися до самостійного введення після періоду утримання [300]. Результати дослідження на мишах показали, що після лікування у них не спостерігалось аверсивної/дисфоричної або анкіогенної поведінки, що свідчить про те, що високі дози МДМА не викликають класичних симптомів фізичної залежності [306]. Мавпи обирають самостійне введення МДМА в дозах, еквівалентних або лише трохи вищих за дози, що вживаються людьми [299], але зазвичай з часом зменшують споживання МДМА. Хоча мавпи наполегливо прагнуть отримати МДМА, вони працюють ще наполегливіше, щоб отримати інші психостимулятори, такі як кокаїн або метамфетамін [304, 305]. У сукупності результати досліджень на тваринах свідчать про те, що ймовірність зловживання МДМА є низькою або помірною.

Неклінічні дослідження дискримінації щодо наркотиків, які вивчали дискримінаційні стимулюючі ефекти МДМА як галюциногену або стимулятора, дали суперечливі результати, які вказують на те, що психоактивні ефекти МДМА не є виразно галюциногенними або стимулюючими [307]. Дослідження двосторонньої дискримінації з МДМА недостатньо специфічні для оцінки складного фармакологічного профілю МДМА і призводять до низької точності та неоднозначних

результатів. У дослідженнях з тристоронньою дискримінацією МДМА має дискримінаційні стимулюючі ефекти, які є більш серотонінергічними, з мінімальною участю дофаміну. Одне з таких досліджень показало, що діетиламід лізергінової кислоти (ЛСД) викликає дозозалежне посилення заміщення МДМА, тоді як ні кокаїн, ні 2,5-диметокси-4-бromoамфетамін (ДОБ) не заміщують його [308].

Введення МДМА щурам, попередньо тренуваним амфетаміном, дозволяє припустити, що дофамін відіграє певну роль у властивостях стимулу, але блокування серотонінових рецепторів перешкоджало розпізнаванню МДМА, тоді як введення антагоністів дофамінових рецепторів не впливало на це [309]. Вища доза 3 мг/кг може мати більший дофаміновий компонент, тоді як 1,5 мг/кг може мати більший серотоніновий компонент [134] у дослідженнях дискримінації наркотиків на щурах. Психоактивні речовини, що діють на серотонін 5HT_{1A}, поводитися аналогічно як з 1,5 мг/кг, так і з 3 мг/кг МДМА HCl [134]. Дослідження медикаментозної дискримінації на нокаutowаних щурах SERT підтверджують ключову роль вивільнення серотоніну у створенні суб'єктивних ефектів 1,5 мг/кг МДМА HCl [147]. Співвідношення вивільнення серотоніну та дофаміну, ймовірно, впливає на стимулюючі характеристики МДМА у тваринних моделях, і ці дослідження ведуть до визначення унікального класу психоактивних речовин під назвою Ентактогени, які чітко відрізняються від галюциногенів та стимуляторів. Дослідження дискримінації на вибірці мавп, навчених відрізняти кокаїн від фізіологічного розчину і протестованих з катинонами, амфетамінами, а також МДМА і МДА, дозволили припустити, що більший серотонінергічний ефект МДМА, принаймні частково, пов'язаний з метилендіоксидною структурою [310].

5.0 Короткий огляд епідеміологічних та натуралістичних доказів

Існують докази навмисного вживання МДМА людьми наприкінці 1960-х років [46] а також записи про вилучення поліцією МДМА на початку 1970-х років [311]. За оцінками, 50000 доз МДМА було введено в психотерапевтичних цілях до того, як МДМА було включено до Списку 1 [46, 312]. Тисячі людей вживали МДМА до включення до списку, і багато хто продовжує вживати екстазі по всьому світу в різних немедичних умовах [61, 193, 313-315]. У цій БД «Екстазі» означає матеріал, який вважається МДМА, що використовується в натуралістичних умовах, однак при використанні в цих неконтрольованих умовах наркотик може не містити МДМА і, швидше за все, мати обмежену чистоту. Він може містити інші речовини разом з МДМА або замість нього, і якщо вони присутні, кількість МДМА може широко варіюватися [316-318]. Ці синтезовані таблетки також можуть бути розрізані або змішані з іншими психоактивними речовинами. Речовини, знайдені в суміші з МДМА, включають амфетамін, метамфетамін, декстрометорфан, параметоксиметамфетамін (ПММА), параметоксиамфетамін (ПМА), катинони, кетамін, кофеїн та ефедрин [318, 319]. Більшість досліджень ґрунтуються на самозвітах про вживання і не намагаються підтвердити, що матеріал містив МДМА. Ретроспективні дослідження, епідеміологічні ситуації та звіти про випадки захворюваності та смертності серед споживачів екстазі узагальнені в Розділі 5.1 Серйозні повідомлення про інциденти, смертність та захворюваність.

Важливо відзначити, що переважна більшість неклінічних епідеміологічних досліджень — це ретроспективні порівняння людей, які раніше самостійно вживали екстазі, а такий дизайн дослідження не може виключити ймовірність того, що один або кілька факторів можуть призвести до повторного вживання екстазі [76, 315, 320]. Вибірки часто відбираються на основі самозвітів про помірне або сильне вживання екстазі, і дуже

мало досліджень було проведено на вибірках, які повідомляють про рівні помірного впливу, що спостерігаються в клінічних дослідженнях. Багато з цих досліджень порівнювали людей, які повідомляли про вживання екстазі, з контрольною групою, яка не вживала екстазі, здебільшого як засіб виявлення довгострокових наслідків вживання екстазі, і не порівнювали належним чином зразки для вживання полінаркотичних речовин. Результати розглядаються з обережністю з огляду на ступінь їхньої релевантності для безпеки в клінічних дослідженнях.

5.1 Серйозні повідомлення про інциденти, смертність та захворюваність

Чимало повідомлялося про серйозні випадки, у тому числі зі смертельними наслідками, у людей після вживання екстазі без нагляду і в неконтрольованих умовах. Але ці випадки відносно рідкісні, враховуючи широку поширеність вживання екстазі (за оцінками, 4% людей, або приблизно 13,7 мільйона осіб у віці від 15 до 64 років у Європі та 6,7% людей у віці від 12 років і старше в США) [321, 322]. У Всесвітній доповіді ООН про наркотики зроблено висновок, що, за оцінками, 20,5 мільйона людей (0,4% населення світу) вживали екстазі принаймні один раз станом на 2018 рік [323]. До таких випадків відносяться гіпертермія (що потенційно виникає через «серотоніновий синдром»), психіатричні проблеми, гепатотоксичність (вторинна по відношенню до гіпертермії), серцеві розлади та гіпонатріємія [77, 321, 324-326]. Сет і сетинг, ймовірно, відіграють певну роль у розвитку деяких несприятливих наслідків, пов'язаних з екстазі, таких як інтенсивні фізичні вправи, недостатня увага до соматичних сигналів і занадто мала або занадто велика гідратація в поєднанні з фармакологічною дією на окситоцин і/або AVP, що призводить до гіпертермії або гіпонатріємії [327, 328]. Систематичний пошук медичної літератури був проведений з використанням бази даних PubMed у квітні, липні та жовтні 2021 року з використанням термінів «МДМА»

та «метилендіоксиметамфетамін». Подальше вивчення літератури проводилося з метою включення певних класів звітів, таких як клінічні дослідження, звіти про випадки, епідеміологічні дослідження, з метою охоплення відповідної первинної літератури. Звіти про серйозні випадки захворюваності та смертності, в яких МДМА було виявлено в плазмі або інших рідинах, узагальнено в Таблиці 3 нижче.

Більшість госпіталізацій до відділень невідкладної допомоги, пов'язаних із вживанням екстазі, є наслідком того, що люди відчували тривогу або панічну реакцію після вживання і отримували підтримуючу терапію [325, 329, 330]. Великий систематичний огляд дійшов подібних висновків щодо частоти та характеру госпіталізацій у відділення невідкладної допомоги, хоча також зазначає, що через складність немедичного та рекреаційного використання дослідникам було важко встановити смертельну дозу [77]. Однак пара серій випадків, взятих з двох різних подій, вказує на загальний зв'язок між оціночною дозою і кількістю госпіталізацій у відділення невідкладної допомоги після прояву судом, відсутності реакції або гіпертермії, причому в обох серіях повідомлялося про високі дози МДМА (230 і 270 мг) у досліджуваних таблетках або капсулах [331, 332]. Посмертна гіпертермія внаслідок смертельної інтоксикації екстазі була виявлена у 19-річної жінки. Результати токсикологічного дослідження показали наявність МДМА зі смертельною концентрацією в крові 4,52 мг/мл та виявлення канабіноїду з концентрацією в крові до 0,7 нг/мл. Концентрація МДМА становила 8,96 мг/мл у жовчі та 129,7 мг/мл у шлунковому вмісті. Концентрація алкоголю в крові становила 0,8 г/л [333]. Як і у випадку зі смертельними випадками, пов'язаними з повідомленнями про живання екстазі, невідкладні стани після вживання екстазі частіше виникають у чоловіків [325]. Особи, що мають захворювання та вживають екстазі, піддаються підвищеному ризику при вживанні наркотиків невідомої чистоти, ідентичності та дози в неконтрольованих умовах.

Таблиця 3: Короткий огляд опублікованих звітів про захворюваність та смертність

Система організму	Звіти	Звіти про захворюваність	Звіти про смертність	Загальна кількість звітів
Порушення терморегуляції (MedDRA «Температурні стани тіла» в розділі «Загальні розлади та умови на місці застосування»)	Гіпертермія. Гіперпірексія (наслідки, включаючи рабдоміоліз, судоми, гіпоглікемію)	138 [66, 331, 334-351]	46 [66, 172, 331, 334, 346, 352, 353, 333, 354]	184
Серцеві розлади	Захворювання серцевого клапана. Фібриляція шлуночків. Зупинка серця. Аритмія. Інфаркт міокарда. Генералізований тоніко-клонічний напад. Гострий коронарний синдром. Некроз міокарда. Зупинка серцево-дихальної діяльності. Кардіоміопатія	16 [355-364]	13 [334, 365-371]	29
Порушення метаболізму та харчування	Гостра ниркова недостатність. SIADH. Затримка сечі. Гіпонатріємія (наслідки набряку мозку. Гостра ниркова недостатність). Діабетичний кетоацидоз (МДМА + алкоголь)	19 [372-384, 385]	7 [355, 386-391]	26
Гепатобіліарні розлади	Гострий фальсифікований гепатит. Захворювання печінки. (Наслідки: дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові)	4 [363, 392-394]	5 [395-399]	9
Захворювання крові та лімфатичної системи	Апластична анемія	3 [400, 401]	1 [402]	4
Травми. Отруєння та процедурні ускладнення	Анафілактичний шок. Висипання на обличчі, набряк губи (алергічна або механічна травма), ангіоневротичний	3 [403-405]	1 [406]	4

Система організму	Звіти	Звіти про захворюваність	Звіти про смертність	Загальна кількість звітів
	набряк повік та реакція на тест з алергеном			
Розлади нервової системи	Крововилив. Інфаркт. Склероз гіпокампа (підозра). Енцефалопатія. Лейкоенцефалопатія. Амнестичний синдром	15 [407-418]	0	15
Шлунково-кишкові розлади	Ксеростомія. Бруксизм. Ерозія зубів	15 [419-421]	0	15
Психічні розлади	Психотичний напад. Депресивний епізод. Обсесивно-компульсивний розлад. Ауто-енуклеація	4 [422-424]	0	4
Захворювання дихальних шляхів, грудної клітки та середостіння	Підшкірний пневмомедіастинум. Епідуральний пневматоз. Дифузні альвеолярні крововиливи. Астма. Некроз дихальних шляхів			10
Захворювання очей	Лагофталм. Кератопатія. Двосторонній параліч шостого нерва			4
Загальні розлади та умови вживання	Невідома причина смерті Тепловий удар ^A			207
Захворювання шкіри та підшкірної клітковини	Ангіоневротичний набряк			1
Судинні розлади	Ішемія в осіб з міокардіальним мостом			1
Загальна кількість звітів		231	282	513

^A МДМА виявлено в крові трьох смертельних випадків, але автори розглядають його як тепловий удар, спричинений поєднанням умов навколишнього середовища (музичний фестиваль на відкритому повітрі в тропічному кліматі) з вживанням наркотиків.

З 1986 по 2021 рік було отримано 513 повідомлень про випадки, з них 231 повідомлення про захворюваність і 282 повідомлення

про смертність, пов'язані з вживанням екстазі, підсумовані в Таблиці 3. З цих 282 повідомлень про смертність 32 були описані в кумулятивному огляді літератури 2002 року з неповними посиланнями на джерела, і їх консервативно оцінюють на додаток до окремих повідомлень про випадки захворюваності в літературі [334]. Виявлені рівні МДМА в крові або сечі повідомляються менш ніж у половині цих звітів і варіюються від 50 нг/мл (менше 0,05 мг/л) у випадку анафілактичного шоку [406] до 1500 нг/мл (1,5 мг/л) у смертельному випадку гіпертермії та рабдоміолізу [353].

Оцінка вмісту МДМА в мозку та крові в 11 летальних випадках при судово-медичному розтині виявила нижчі дози в тих випадках, коли МДМА був виявлений випадково (нещасний випадок, вбивство) або в поєднанні з іншими наркотиками, порівняно з рівнями в крові та мозку в парі смертей, де причиною смерті був МДМА, а не інші наркотики [440]. Складніше пов'язати події з МДМА, коли ця сполука не виявлена або коли виявлення стосується амфетамінів загалом. Деякі явища, такі як клапанна хвороба серця (VHD), гострий гепатит із запаленням жовчного міхура, захворювання печінки або затримка сечовипускання, виникали в осіб, які самі повідомляли про щоденне вживання протягом місяців або років до події. У більшості з 202 випадків отруєння з невідомою причиною смерті у Великій Британії та Уельсі між 1996 та 2002 роками екстазі вживали в поєднанні з опіатами [436]. У більшості представлених серйозних повідомлень йдеться про вживання кількох речовин.

Дослідники намагалися підрахувати рівень смертності, пов'язаної з вживанням екстазі в межах країни або між країнами протягом певного періоду часу в дослідженнях, в яких повідомлялося про вживання екстазі принаймні в деяких смертельних випадках [441]. Вивчення звітів, внесених до бази даних Системи повідомлень про несприятливі події FDA (FAERS), показало, що летальні випадки, пов'язані з вживанням екстазі, були неймовірно рідкісними (946 з 13 773 614 випадків), і лише два з них (0,2%) були пов'язані з екстазі, а не з будь-якою іншою речовиною. Найчастіше ці смертельні випадки були пов'язані з одночасним вживанням опіатів, бензодіазепінів та стимуляторів.

У період з 2001 по 2019 рік було проведено [442] дослідження смертельних випадків, пов'язаних із вживанням екстазі в Португалії, Туреччині, Фінляндії та Австралії. Стандартизований показник смертності на 100 000 коливався від менш ніж 0,05 на 100 000 у Португалії до 0,35 на 100 000 у Туреччині. Ці аналізи великих національних масивів даних узгоджуються з низькими оціночними показниками смертності від вживання екстазі.

5.1.1 Порушення терморегуляції

Порушення терморегуляції відіграють важливу роль у розвитку цілої низки розладів у різних системах організму. Первинними симптомами є гіпертермія, що призводить до рабдоміолізу, описаного в 138 повідомленнях про захворюваність і 46 повідомленнях про смертність, що є найбільш поширеним гострим і серйозним побічним ефектом, пов'язаним з екстазі [77, 443]. Терморегуляторні ефекти екстазі, прийнятого в епідеміологічних умовах, сильно залежать від дози [443, 444] та сприятливих факторів, включаючи високу температуру навколишнього середовища [445, 446], умови скупчення людей, що включають надзвичайну соціальну взаємодію, фізичні навантаження, зменшене споживання рідини [445] та дерегуляцію щитовидної залози [447, 448]. Симпатоміметичні ефекти МДМА у невідомих дозах і чистоті в поєднанні з сприятливими факторами в неконтрольованих умовах можуть призвести до серйозних повідомлень про гострі та стійкі несприятливі наслідки для багатьох органів. У дослідницьких умовах ризик гіпертермії обмежується контролем температури навколишнього середовища, проведенням сеансів лікування в спокійній, приватній обстановці та загальним обмеженням дозволених факторів. Окрім випадку гіпертермії та уповільненого рабдоміолізу у 20-річного чоловіка, у якого було виявлено МДМА [351], нещодавні звіти описують гіпертермію та рабдоміоліз, коли вживання екстазі ґрунтується на самозвітах або повідомленнях друзів [364, 449-451].

5.1.2 Серцеві розлади

Серцеві розлади, пов'язані з вживанням екстазі в умовах гіпертермії, призвели до 16 звітів про захворюваність і 13 звітів про смертність. Повідомлялося про кілька летальних випадків зупинки серця. Підвищення артеріального тиску та збільшення частоти серцевих скорочень, спричинене МДМА, подібно до того, як це відбувається під впливом інших симпатоміметичних психоактивних речовин, може призвести до додаткових ризиків та ускладнень [408, 409, 452], таких як інсульт, серцеві порушення або інші цереброваскулярні події, включаючи тромбоз церебральних венозних синусів [453] та церебральний або субарахноїдальний крововилив [66, 454-458]. У двох таких випадках раніше існуюча артеріовенозна мальформація, як виявилось, відіграла певну роль у виникненні події [454, 456]. Високі концентрації МДМА в плазмі мали місце в іншому випадку зупинки серця, який також включав екстремальну гіпертермію [371]. Внутрішньосерцевий тиск, внутрішньоартеріальний тиск, ангіотензин II, біль і адренергічні (a2) подразники центральної нервової системи також можуть впливати на секрецію AVP [459]. Підвищена концентрація AVP, яка також викликається МДМА, як описано в Розділі 6.2.3.2 Серцево-судинна система, описана в декількох дослідженнях як сильний предиктор смертності у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і гострою серцевою недостатністю, а також сприяє підвищенню артеріального тиску [460]. Як і будь-який інший амфетамін, підвищена частота серцевих скорочень (тахікардія) і підвищений артеріальний тиск також можуть призвести до серцевих ускладнень, таких як аритмія або інфаркт міокарда [355, 367]. Повідомлялося про летальні випадки дизритмії після великого вживання екстазі, що призводили до фібриляції шлуночків та асистолії. Особи з основними серцевими та/або легеневиими захворюваннями та вже наявними станами, такими як синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта, особливо схильні до ризику серцевої недостатності та смертельних аритмій. Хоча присутність МДМА рідко підтверджувалася в зареєстрованих випадках,

всі ці типи явищ є загальноновизнаними ускладненнями гіпертонії і можуть виникати після вживання амфетамінів.

Деякі дослідники висловили занепокоєння, що активність МДМА на 5HT_{2B}-рецепторах може свідчити про підвищення ризику клапанної хвороби серця (КХС, VHD) при повторному вживанні [24]. Дослідження серед споживачів екстазі показали, що лише люди, які повідомили про середню експозицію 900 таблеток протягом життя, мали серцеві відхилення, що вказують на потенційну КХС [461], і випадок КХС стався у чоловіка, який повідомив про приблизно 16 років інтенсивного вживання екстазі, у віці від 17 до 33 років [362]. У цьому ж дослідженні не було виявлено жодних відхилень у людей, які повідомили про вживання приблизно 200 таблеток протягом життя. КХС виникала лише після дуже активного вживання екстазі. Екстазі може змінювати серцеву функцію, що призводить до порушень ритму і раптової смерті, як показано у звіті про випадок з 16-річною жінкою, яка прийняла 1 г екстазі [462]. Однак ехокардіографічні показники в проспективному дослідженні з тестуванням 1,5 мг/кг МДМА HCl, проведеному у споживачів екстазі (N=8, середня кількість повідомлень про вживання 49 +/- 65 разів, діапазон 5-200), не виявили жодних структурних серцевих порушень [37].

Нелетальна зупинка серця сталася в контексті генетичного розладу аритмії, катехоламінергічної поліморфної шлуночкової тахікардії [357]. Нелетальна зупинка серця сталася у 19-річного чоловіка з анамнезом вживання психоактивних речовин, який втратив свідомість на роботі, ймовірно, після вживання МДМА та амфетаміну, при цьому в крові були виявлені помітні рівні обох психоактивних речовин [364]. Вживання екстазі з одночасним вживанням інших амфетамінів під час вагітності було пов'язане з судомними нападами та інфарктом міокарда [360, 361]. Як свідчать ці повідомлення, особи, які вживають екстазі з попередніми станами, що можуть впливати на серцево-судинну та серцеву функцію, піддаються підвищеному ризику при вживанні наркотиків невідомої чистоти, ідентичності та дози в неконтрольованому середовищі.

5.1.3 Розлади обміну речовин та харчування

Розлади, класифіковані як «розлади обміну речовин і харчування», пов'язані з вживанням екстазі в умовах гіпертермії, призвели до 19 звітів про захворюваність і семи звітів про смертність, причому гостра ниркова недостатність (ГНН) була найпоширенішою причиною смерті. Вживання екстазі було пов'язане з гострою симптоматичною гіпонатріємією з синдромом невідповідної секреції антидіуретичного гормону (SIADH), що включає підвищений рівень антидіуретичного гормону, також відомого як AVP [233]. AVP відіграє ключову роль в осморегуляції і вивільняється при зміні осмоляльності плазми [235]. AVP також бере участь у реакції та адаптації до стресу через вплив на вісь НРА [235]. Підвищення рівня AVP є результатом фармакологічного ефекту МДМА, який посилюється надмірним вживанням рідини [236]. SIADH відноситься до розладів, пов'язаних з водно-натрієвим балансом, що характеризуються порушенням розведення сечі та гіпотонічною гіпонатріємією за відсутності ниркових захворювань або інших ідентифікованих неосмотичних стимулів, які, як відомо, активують вивільнення AVP [234].

У споживачів екстазі з підтвердженою наявністю МДМА в сечі було виявлено значний зв'язок між осмоляльністю плазми, натрієм плазми та генотипами CYP2D6 екстенсивного метаболізатора/проміжного метаболізатора і генотипами COMT з низькою активністю [463]. Ефекти екстазі в поєднанні з підвищеним споживанням води та сприятливими факторами, такими як інтенсивні фізичні вправи при високій температурі навколишнього середовища, можуть ще більше посилюватися в контексті поганого метаболізму. Оцінити належне споживання води споживачам може бути складно, оскільки МДМА знижує відчуття спраги та погіршує здатність до судження [464].

У низці випадків описано гіпонатріємію після неконтрольованого, немедичного вживання екстазі [326, 327, 465, 466]. Нещодавній мета-аналіз показав, що помірне зниження концентрації натрію в сироватці крові пов'язане з підвищеним ризиком смерті при різних патологічних станах [467]. Виявлено

взаємозв'язок між зниженим вмістом натрію в плазмі, мірою гіпонатріємії, та варіаціями генотипів COMT і CYP2D6, що, можливо, пов'язано з підвищеним вивільненням AVP і окситоцину, асоційованим із вживанням МДМА [463]. Активні дози МДМА, ймовірно, пригнічують CYP2D6 у більшості людей, як описано в Розділі 6.2.1 Фармакокінетика та метаболізм препарату у людини. Поведінкові фактори, включаючи інтенсивні фізичні вправи і надмірне споживання води без спроб замінити електроліти, а також підвищення рівня антидіуретичних гормонів AVP і окситоцину, ймовірно, сприяють виникненню цього дуже рідкісного, але серйозного стану у споживачів екстазі [468]. Жінки, як правило, більш схильні до гіпонатріємії, ніж чоловіки [469, 470], включаючи гіпонатріємію, пов'язану з екстазі або МДМА [326]. Серцева недостатність зазвичай пов'язана з гіпонатріємією, а також характеризується підвищеною концентрацією AVP [471-473].

Підвищена секреція AVP, спричинена МДМА в поєднанні з сприятливими факторами в неконтрольованих умовах, може призвести до серйозних повідомлень про гострі та стійкі несприятливі ефекти на різні органи, включаючи печінку. Особи, які вживають екстазі з попередніми захворюваннями, що можуть впливати на функцію нирок, піддаються підвищеному ризику. У відповідь на цей ризик багато споживачів схильні надмірно компенсувати його надмірним споживанням води, що призводить до дилуційної гіпонатріємії. Профілактика гіпонатріємії за допомогою обмеженого споживання електролітовмісних рідин і контрольованої температури навколишнього середовища необхідні для збереження гомеостатичного підтримання балансу рідини в організмі.

Пацієнт з інсулінозалежним цукровим діабетом вживав алкоголь та екстазі, що спричинило діабетичний кетоацидоз [391]. На розтині виявлено мікрокрововиливи в головному мозку з суб'ядерною вакуолізацією та зміни Армані-Ебштейна в ниркових канальцях. У крові виявлено низький рівень МДМА (<0,01 мг/л).

5.1.4 Гепатобіліарні порушення

Гепатобіліарні порушення, пов'язані з вживанням екстазі, призвели до чотирьох звітів про захворюваність і п'яти звітів про смертність. Один із випадків смерті стався через 1 тиждень після вживання екстазі і був схожий на гострий фульмінантний гепатит за відсутності вірусної інфекції. Цей пацієнт помер, незважаючи на спроби трансплантації печінки [395]. Смерть настала внаслідок дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, спричиненого дисфункцією тромбоцитів, пов'язаною з печінковою недостатністю. Несмертельні випадки захворюваності варіюються від гострого гепатиту, пов'язаного з щоденним вживанням п'яти-восьми таблеток екстазі протягом 3 місяців упоєднанні з алкоголем [392], до ураження печінки в поєднанні із застійною кардіоміопатією [363]. Гостра, але несмертельна печінкова недостатність виникла у 17-річного юнака, у якого також спостерігалися тахікардія і гіпертермія, який вживав кокаїн, етанол та екстазі і проходив лікування молекулярним адсорбентом; кількісне визначення або виявлення наркотиків у звіті не вказано [451]. З огляду на те, що не можна виключити полінаркоманію і попереднє порушення функції печінки, частота окремих серйозних випадків гепатотоксичності за відсутності гіпертермії є рідкісною серед серйозних повідомлень, пов'язаних із вживанням екстазі. Гепатотоксичність частіше зустрічається серед серйозних повідомлень у поєднанні з гіпертермією та гострою нирковою недостатністю.

5.1.5 Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Порушення з боку крові та лімфатичної системи, пов'язані з вживанням екстазі, призвели до трьох звітів про захворюваність і одного звіту про смерть від апластичної анемії. Смерть після апластичної анемії настала від ускладнень імуносупресивної терапії з подальшою трансплантацією алогенних стовбурових клітин через 17 місяців після першого прийому [402]. Спочатку пацієнтка скаржилася на прогресуючу слабкість та епістаксис, що виникли внаслідок щоденного вживання екстазі протягом 7 місяців

у поєднанні зі зловживанням алкоголем у великих кількостях. Подальше обстеження виявило заміщення тканини кісткового мозку жировими відкладеннями, ймовірно, через вживання алкоголю і посилене хронічним вживанням екстазі. Три звіти про захворюваність варіювалися залежно від рівня вживання екстазі від одного до чотирьох разів протягом попереднього року, причому два випадки спонтанно зникли протягом 2 місяців, а пацієнт, який не піддавався імуносупресивній терапії, одужав через 4 місяці після подальшої трансплантації кісткового мозку [402].

5.1.6 Травми, отруєння та процедурні ускладнення

У деяких людей МДМА може викликати алергічні або імунні реакції. Хоча про це рідко повідомляється в літературі, є кілька таких випадків. Один з найяскравіших випадків — набряк язичка, що виник у 31-річного чоловіка після вживання екстазі, в якому пізніше було встановлено, що він на 71% складається з МДМА [405]. Прик-тест підтвердив позитивну імунну реакцію на матеріал, і повідомлення про попереднє виникнення такої реакції у тієї ж особи [438]. Повідомлення про можливий анафілактичний шок і подальшу смерть у 13-річної дівчинки, яка мала щонайменше один попередній контакт з екстазі [406]. Її друзі повідомили, що після першого вживання у неї набрякли губи. Приблизно після 1,5 таблеток дівчинка відчула нудоту і блювоту, а згодом у неї виникли труднощі з диханням. При госпіталізації у неї була гіпотермія та гіпотонія. У крові було виявлено низький рівень МДМА ($<0,5$ мг/дл). Ні в кого з інших людей, які вживали таблетки з тієї ж партії, не було подібних випадків. Розтин виявив масивний набряк мозку, а також набряк гортані та застійні явища в легенях. Хімічні аналізи виключили гіпонатріємію. Реакція могла бути на МДМА або на домішку в таблетці. Автори звіту не повідомляють, чи проводився аналіз вмісту таблеток. Повідомлення про набряк губ у жінки з виявленим рівнем МДМА в крові (1,466 мг/л) є неоднозначним щодо причини набряку, оскільки пацієнтка могла зазнати сексуального насильства і травм під час транспортування до лікарні швидкої допомоги, і не може бути однозначно визначено як алергічна реакція [404].

5.1.7 Шлунково-кишкові розлади

Шлунково-кишкові розлади призвели до 15 звітів про захворюваність, включаючи ксеростомію, бруксизм та ерозію зубів у контексті вживання екстазі. Від 93 до 99% споживачів екстазі відчують сухість у роті або ксеростомію при високих дозах протягом 48 годин після вживання екстазі, що може призвести до ерозії емалі [419]. Під час вживання екстазі, а також під час клінічних досліджень часто повідомлялося про стискання щелепи та скрегіт зубами. Водному з досліджень знос зубів через емаль до кістки, що лежить під ними, стався у 60% споживачів екстазі проти 11% тих, хто не вживав, що було пов'язано зі стисканням щелепи, а не зі скреготінням зубами [419]. Також повідомлялося про некротичний гінгівіт і болючість у скронево-нижньощелепному суглобі.

5.1.8 Порушення з боку органів дихання, грудної клітини та середостіння

Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння призвели до 9 звітів про захворюваність і одного — про летальний випадок у зв'язку з вживанням екстазі. Єдиний летальний випадок від некрозу дихальних шляхів стався у 25-річного чоловіка, який періодично вживав екстазі шляхом інгаляцій. Пацієнт спочатку не реагував і був реанімований, але некроз дихальних шляхів через вазоконстрикцію стінок дихальних шляхів призвів до гіпоксичної зупинки серця [433]. Цей випадок не узгоджується зі звичайними побічними ефектами з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння, про які повідомлялося при пероральному прийомі екстазі. Звіт про смертність, ймовірно, пов'язаний з обраним пацієнтом шляхом введення.

5.1.9 Психічні розлади

Психічні розлади, пов'язані з вживанням екстазі, призвели до 4 звітів про захворюваність і жодного звіту про смертність. Психіатричні проблеми після неконтрольованого, немедичного вживання екстазі були зафіксовані у 22,1% з 199 звітів про випадки

з початку 1990-х до 2001 року і є поширеною причиною звернення до відділення невідкладної медичної допомоги [465]. Психіатричні симптоми включали афективні реакції, такі як дисфорія, тривога, паніка та психотичні реакції, а також випадки зі змішаними психотичними та афективними ознаками. Найпоширенішими проблемами, про які повідомлялося, були паніка, неспокій і психотичні реакції, як показав систематичний огляд і кілька епідеміологічних серій випадків [77, 474]. Механізми виникнення психічних проблем, пов'язаних з екстазі, залишаються незрозумілими, але, ймовірно, є результатом взаємодії між фармакологією та індивідуальною сприйнятливістю. Складність оцінки частоти цих явищ зростає з огляду на те, що у людей, які вирішили вживати Екстазі [475] вже існували психіатричні проблеми, а також з огляду на виявлений зв'язок між вживанням Екстазі та інших психоактивних речовин, і симптомами тривоги і депресії, про які вони повідомляли самі. Як було описано раніше, більшість випадків психологічного розладу після вживання екстазі вирішилися після надання підтримуючої допомоги [325, 330]. Тривожні реакції, пов'язані з вживанням МДМА, про які повідомлялося в контрольованих дослідженнях, з часом зникали, як правило, або в період гострої дії наркотику, або зі зменшенням його ефекту.

Попередні звіти виявили зв'язок між вживанням екстазі та симптомами депресії або тривоги [476, 477]. Мета-аналіз депресивних симптомів, про які повідомляли самі пацієнти, виявив зв'язок між вживанням екстазі та симптомами депресії, про які повідомляли самі пацієнти [478]. Однак цей зв'язок був найсильнішим у дослідженнях з невеликими вибірками, а змінні, пов'язані з вживанням наркотиків, часто були неповноцінними і не верифікованими. У багатьох дослідженнях було виявлено, що підвищення рівня тривоги або депресії, про яку повідомляли самі респонденти, тісніше пов'язане з полінаркоманією, ніж із вживанням якоїсь однієї речовини [479-482]. Два дослідження виявили рівний або сильніший зв'язок між регулярним вживанням канабісу, а не екстазі, з тривогою, депресією або іншими психологічними проблемами [483, 484]. Оцінка чоловіків, які повідомили про

вживання психоактивних речовин у великій групі, виявила, що найвищий ступінь проблем із психічним здоров'ям у респондентів, які повідомили про вживання екстазі протягом останніх 12 місяців, за ними йдуть респонденти, які повідомили про вживання стимуляторів [485]; стресові життєві події та сприйняття стресу також відрізнялися між групами. Тривога щодо втрати контролю над собою під впливом екстазі може розвинутися до такої міри, що може призвести до панічних атак. Були опубліковані звіти про випадки панічних атак у людей, які перебували під гострим впливом екстазі [486]. Повідомлялося про тривалі панічні атаки у людей після багаторазового вживання екстазі [487, 488] і в одному випадку навіть після одноразового вживання [489].

У порівнянні з контрольною групою, яка вживає полінаркотики, люди, які вживають екстазі, повідомляють, що вони більш емпатичні і виявляють більшу когнітивну емпатію при перегляді фотографій з виразними емоціями [490], і не відрізняються за ступенем реакції на соціальну ізоляцію. На ці результати можуть впливати ті ж проблеми, що й на інші ретроспективні дослідження, наприклад, наявність іншого фактора або факторів, що впливають на емпатію, а також патерни вживання наркотиків.

Нейроендокринна відповідь на пероральний прийом циталопраму не відрізнялася між споживачами екстазі, канабісу та контрольною групою [491]. Люди, які повідомляли про регулярне вживання наркотиків та екстазі, мали вищі рівні кортизолу слини ввечері, а також вищі рівні кортизолу слини в день багатозадачності [492], та вищі рівні кортизолу слини після пробудження, що не було пов'язано з префронтальним зв'язуванням SERT або симптомами депресії, про які вони повідомляли самостійно [493]. У 4-річному лонгітюдному дослідженні повідомлялося, що інші фактори, окрім вживання екстазі, включаючи жіночу стать та наявність фінансових труднощів і труднощів у стосунках, були тісніше пов'язані з симптомами депресії, про які повідомляли самі респонденти [494]. Порівняння психологічних симптомів у вибірках людей, згрупованих за рівнем вживання наркотиків, показало, що теперішні споживачі екстазі

мають нижчі бали за загальним показником вираженості симптомів, ніж споживачі полінаркоманії [495]. Таким чином, можна зробити висновок, що зв'язок між вживанням екстазі та психічними проблемами, про які респонденти повідомили самі, не є сильним, при цьому інші фактори мають рівний або сильніший вплив.

5.1.10 Розлади нервової системи

Розлади нервової системи, пов'язані з вживанням екстазі, призвели до 15 звітів про захворюваність і жодного звіту про смертність. Про труднощі з пам'яттю, що виникають одразу після вживання екстазі, повідомлялося у спорадичного споживача [413]. Труднощі з пам'яттю виникли у чоловіка, який повідомив, що вживав екстазі п'ять або шість разів, причому сплутаність свідомості і когнітивні порушення, як повідомлялося, виникли після прийому однієї таблетки на вечірці. Когнітивні функції були оцінені через 7 років. Візуалізація показала ознаки склерозу гіпокампу. Зі звіту не зрозуміло, чи вживала людина екстазі до або після цієї події. Людина страждала на гіпертонію, що викликає питання щодо можливості цереброваскулярної події. У звіті про серйозний неврологічний випадок з 0,83 нг/мл МДМА, виявленого у волоссі дівчини, у якої розвинулася енцефалопатія [412] під час хронічного низького або помірного вживання екстазі, повідомлялося про проблеми з когнітивними функціями і пам'яттю, пов'язані з неврологічним пошкодженням. Після припинення вживання через 16 місяців повідомлялося про значне ремоделювання гіпокампу, оцінене за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ). Цей висновок узгоджується з ремоделюванням дендритів гіпокампа, що спостерігалось у щурів, які отримували 20 мг/кг МДМА HCl протягом 4 днів з метою імітації хронічного вживання у людей [496], однак, клінічна картина також була схожа на герпетичну інфекцію ЦНС, тому важко пов'язати цей поодинокий випадок лише з вживанням екстазі. У двох звітах було виявлено двосторонні ураження білої кулі у споживачів екстазі під час магнітно-резонансної томографії (МРТ) або розтину, а в третьому — зміни гіпокампу, пов'язані з амнестичним синдромом, що були виявлені на

томограмах [414-416]. Через ретроспективний і нечастий характер цих повідомлень важко визначити причинно-наслідковий зв'язок.

Багато дослідників вивчали наслідки багаторазового немедичного або рекреаційного вживання екстазі у людей [69-71, 497]. Ранні дослідження мали кілька методологічних недоліків, включаючи ретроспективний дизайн і погане узгодження споживачів екстазі з відповідними контрольними групами [76, 498]. Пізніші дослідження намагалися виправити деякі з цих проблем, використовуючи ретельно підібрані групи споживачів полінаркоманії або канабісу, або покладаючись на вибірку з відносно низьким рівнем впливу психоактивних речовин, включаючи алкоголь [499-502]. Дослідники, порівнюючи середні показники вживання екстазі/МДМА у зразках, отриманих під час візуалізаційних досліджень, із середніми показниками у великому глобальному інтернет-опитуванні, виявили, що учасники візуалізаційних досліджень потрапляють у топ-5-10% за розміром звичайної дози та кількістю споживання за один раз [503]. Візуалізаційні дослідження можуть не відображати ефекти у людей, які повідомляють про середнє вживання, або у людей, які беруть участь у клінічних дослідженнях. Деякі з цих дослідників також проводили лонгitudні дослідження, порівнюючи споживачів екстазі, іноді разом з контрольною групою, у двох окремих часових точках [504-506]. Ретроспективні дослідження, в яких порівнювали споживачів екстазі з різними контрольними групами, досліджували рівень серотоніну в мозку, архітектуру та якість сну, вербальну пам'ять та виконавчу функцію. Більшість з них, але не всі, виявляють довгострокові шкідливі ефекти у вибірках людей, які вживають екстазі. Ретроспективний характер досліджень у поєднанні з браком інформації про вплив та недостатньо підібраними контрольними групами обмежує їхню інтерпретацію.

Більшість досліджень припускають, що у споживачів екстазі, які вживають екстазі у великих, але не помірних кількостях, погіршується вербальна пам'ять і зменшується кількість оціночних ділянок SERT, які оцінюються за допомогою візуалізації радіоактивно міченими лігандами в PET або однофотонної емісійної

томографії (SPECT), причому велике вживання часто визначається як 50 і більше разів або таблеток. Взяті разом, результати цих досліджень свідчать про певний ризик довгострокових наслідків у споживачів екстазі, які вживають його у великих кількостях, щодо кількості передбачуваних ділянок SERT у певних відділах мозку та показників пам'яті. Однак інтерпретація результатів змін у серотонінових рецепторах або когнітивних функціях після багаторазового вживання екстазі ускладнюється можливим впливом полінаркоманії та інших потенційних попередніх факторів у ретроспективних звітах, а також тим, що ці результати не можна легко перенести на вживання МДМА в терапевтичному або дослідницькому контексті.

5.2 Когнітивні функції та продуктивність

Багато досліджень вивчали когнітивні функції у споживачів екстазі з метою продемонструвати довгострокові наслідки передбачуваної нейротоксичності екстазі. Роджерс та його колеги провели мета-аналіз великої кількості ретроспективних досліджень споживачів екстазі та різних когнітивних функцій. Враховуючи методологічні недоліки такого типу аналізу, дослідники зробили обережний висновок, що вживання екстазі може мати значний вплив на вербальну пам'ять і менший вплив на зорову пам'ять [77].

Ретроспективні дизайни та неналежним чином підібрані вибірки продовжують з'являтися в літературі [507-509], навіть при використанні декількох контрольних груп. Два мета-аналізи пам'яті у споживачів екстазі дійшли дещо суперечливих висновків [510, 511]. Обидва виявили зв'язок між вживанням екстазі та погіршенням принаймні деяких показників пам'яті. Однак один з них повідомив, що цей зв'язок мав середній або великий розмір ефекту без впливу дози екстазі [510], тоді як інший повідомив, що зв'язок мав малий або середній розмір ефекту з впливом дози екстазі, і що вживання полінаркотиків саме по собі сприяло погіршенню когнітивних функцій [511].

У проспективному дослідженні, що порівнювало когнітивні функції людей до і через 18 місяців після початку вживання

екстазі, Шилт і його колеги виявили зв'язок між вживанням екстазі та показниками вербальної пам'яті, але не уваги або робочої пам'яті [512]. Усі показники були в межах норми; люди, які не вживали екстазі, продемонстрували більше покращення показників під час другого тестування, ніж ті, хто повідомляв про вживання екстазі. Друге проспективне дослідження вивчало робочу пам'ять у людей, які повідомляли про вживання екстазі, подібно до учасників дослідження Шильта з контрольною групою, і не виявило жодних значущих відмінностей у робочій пам'яті та вибірковій увазі [513]. Аналіз результатів переважно ретроспективних досліджень споживачів екстазі свідчить про невеликий дефіцит вербальної або робочої пам'яті [77]. Ретроспективні дослідження споживачів полінаркотиків, які вживають екстазі, та контрольних груп показали порушення глобальної передачі рухів без змін локальної передачі [514].

Не в усіх дослідженнях повідомляється, що споживачі екстазі мають гірші показники когнітивних функцій, ніж контрольна група, а методологічна критика та принаймні один коментар та огляд обговорюють внесок упередженості досліджень та публікацій у отримання результатів [515]. У кількох звітах виявлено незначні або взагалі відсутні значущі відмінності між споживачами екстазі та контрольною групою споживачів полінаркотиків у виконанні завдань, пов'язаних з когнітивними функціями [320, 513, 516-521], хоча інші дослідження продовжують виявляти стійкі відмінності, особливо у вербальній пам'яті [522-526]. На когнітивні функції може впливати регулярне вживання багатьох речовин, у тому числі алкоголю, причому екстазі є лише однією з таких речовин [527]. Кілька повідомлень виявили взаємозв'язок між когнітивними функціями та вживанням інших психоактивних речовин також або замість екстазі [516, 518, 522, 528-530]. Єдине дослідження, яке намагалося вивчити вплив вживання екстазі на когнітивні функції у людей середнього віку порівняно з молодими споживачами, не виявило більшого ступеня погіршення [531].

Мета-аналіз, який порівнював нинішніх споживачів екстазі з контрольною групою щодо візуально-просторових навичок,

показав, що нинішні споживачі гірше виконували завдання на візуальне запам'ятовування, розпізнавання та виготовлення предметів, ніж контрольна група [532], але не виявив значущого зв'язку між вживанням екстазі впродовж життя та виконанням візуально-просторових завдань. Поздовжнє дослідження, що порівнювало людей, які продовжували вживати екстазі, з тими, хто цього не робив, виявило нижчі показники миттєвої та відстроченої зорової пам'яті [533]. У другому спостереженні в тій самій вибірці повідомлялося про нижчі показники зорової пам'яті, причому на рівні маргінальної значущості і без подальшого погіршення [534]. Дослідження взаємозв'язку між елементами історії вживання екстазі та вербальною пам'яттю показало, що вживання протягом останнього року, особливо у чоловіків, було пов'язане з погіршенням вербальної пам'яті [535]. Автори припускають, що це може бути пов'язано зі статевими відмінностями у вживанні полінаркотиків. Дослідження, в якому порівнювалися результати тесту на вербальну пам'ять у 65 споживачів екстазі, які брали участь у клінічних випробуваннях МДМА, і такої ж кількості осіб, які не вживали наркотики і не мали відповідного віку і статі, але були включені в контроль з інших досліджень, не виявило значущих відмінностей між цими двома групами [536].

Характер і сила зв'язку між регулярним вживанням екстазі та будь-якими порушеннями виконавчої функції залишаються непереконливими, оскільки дослідження повідомляють про суперечливі результати [315, 501, 502, 537, 538]. Результати дослідження, опублікованого в 2014 році, не виявили відмінностей у багатозадачності [492]. Мета-аналіз, який порівнював виконавчу функцію у споживачів екстазі та контрольних осіб, які не вживали екстазі, виявив значний вплив вживання екстазі на один компонент виконавчої функції (актуалізація), відсутність впливу на інший (переключення) та змішані результати при розгляді інших компонентів (гальмування реакції та доступ до довготривалої пам'яті) [539]. Полінаркоманія, ймовірно, сприяє виявленню порушень виконавчої функції у споживачів екстазі [481, 540]. Поточні дослідження не вирішили це питання.

Взаємозв'язок між вживанням екстазі та імпульсивністю також широко вивчався, причому деякі дослідники повідомляли про більшу імпульсивність у споживачів екстазі, а інші не знаходили жодних відмінностей [70, 541]. Дослідження, що використовували як поведінкові, так і самозвітні показники імпульсивності, дійшли суперечливих висновків [520, 542, 543]. Два дослідження з використанням однієї і тієї ж міри поведінкової імпульсивності у вибірках важких споживачів екстазі отримали різні результати [520, 542]. Варто зазначити, що Кведнов та його колеги порівнювали споживачів екстазі з абстинентними споживачами канабісу та контрольною групою, яка не вживає наркотики, тоді як Ройзер та його колеги порівнювали споживачів екстазі з колишніми споживачами екстазі, споживачами полінаркотиків та контрольною групою, яка не вживає наркотики, що підвищує ймовірність того, що результати могли відрізнятись частково через вибір контрольної групи. Цілком можливо, що люди, які самостійно вживають екстазі, вже можуть мати вищий за середній рівень прагнення до відчуттів та імпульсивності. На сьогоднішній день всі такі дослідження використовували ретроспективний дизайн і не можуть виключити таку можливість, а деякі дослідження припускають, що вживання полінаркотиків може бути так само або навіть сильніше пов'язане з імпульсивністю у споживачів екстазі [544-546]. Систематичний огляд прийняття рішень, в якому розглядалися багато з цих досліджень, дійшов висновку, що поточні дослідження не дозволяють зробити висновки щодо впливу тривалого вживання екстазі на прийняття рішень [547]. Підлітки «групи ризику» щодо вживання стимуляторів, включаючи МДМА, повідомляли про більш високий рівень азартних ігор, ніж підлітки з групи ризику, які не повідомляли про вживання стимуляторів, при цьому азартні ігри вважаються можливим маркером імпульсивності [548]. Взаємозв'язок між вживанням наркотиків, у тому числі екстазі, та імпульсивністю є складним, включаючи ймовірний вплив імпульсивності та оцінки ризиків на рішення про початок та продовження вживання екстазі, що ускладнює оцінку причинно-наслідкового зв'язку.

6.0 Вплив на людину в клінічних умовах

6.1 Історія застосування в клінічних умовах

Шульгін і Ніколс першими повідомили про вплив МДМА на людину [48]. У 1970-х роках психотерапевти використовували терапію за допомогою МДМА для лікування психологічних розладів, включаючи тривожність. Легальне терапевтичне використання МДМА тривало до внесення його до Списку 1 психоактивних речовин у 1985 році [54, 58, 312]. За оцінками, 500 000 доз МДМА було введено під час терапевтичних сеансів у Північній Америці до його включення до списку [46, 312]. Кілька неконтрольованих досліджень МДМА на людях відбулися у 1980-х роках [36, 51] включаючи дослідження Гріра і Толберта, які вивчали МДМА в психотерапевтичному контексті.

Контрольовані дослідження МДМА на людях розпочалися в середині 1990-х років з ініційованого дослідником, який фінансувався MAPS, дослідження безпеки фази 1 «доза-відповідь» [40, 549]. Станом на 01 жовтня 2021 року за останні чотири десятиліття в усьому світі було проведено приблизно 78 досліджень МДМА на людях поза програмою розробки (N=1,441) (див. Додаткова таблиця 1: Короткий огляд ініційованих дослідниками випробувань з використанням МДМА). MAPS також фінансувала ініційоване дослідником пілотне клінічне дослідження Фази 2 з вивчення залежності безпеки та ефективності від дози в Іспанії, яке було достроково припинено через політичні міркування. У цьому дослідженні взяли участь шість учасників, четверо з яких отримали один сеанс терапії за допомогою МДМА без жодних проблем з безпекою та деяким зменшенням симптомів ПТСР [78].

На основі попередніх звітів про вживання МДМА, неклінічних досліджень та результатів цих досліджень, ініційованих дослідниками, спонсор розпочав у 2001 році Програму клінічного розвитку Фази 2 для розробки терапії за допомогою МДМА

для лікування хронічного ПТСР під егідою Інституту з контролю за наркотиками США (IND). Було завершено одинадцять підтримуваних спонсором досліджень терапії ПТСР за допомогою МДМА. Спонсор ініціював або планує ініціювати кілька клінічних досліджень Фази 1, принаймні одне клінічне дослідження Фази 2, включаючи дослідження в Європі, і принаймні одне клінічне дослідження Фази 3. Ці дослідження включатимуть вивчення фармакокінетики МДМА, додаткові дослідження терапії за допомогою МДМА у людей з ПТСР та клінічне дослідження Фази 2 терапії за допомогою МДМА у людей з розладами харчової поведінки (див. Таблицю 5: Короткий огляд поточних та запланованих спонсорських досліджень з МДМА). Станом на 01 жовтня 2021 року 358 осіб отримували МДМА в рамках спонсорської програми клінічних розробок за різними показаннями.

Таблиця 4: Короткий огляд завершених спонсорських досліджень з МДМА^А

Дослід- ження	NCT #	Місцезнахо- ження	Популяція	Тера- певтич- ні гру- пи (n)	МДМА НСІ Початкова доза ^В	МДМА НСІ Додаткова доза ^{В,С}	Дизайн	Вплив МДМА в будь-якій дозі ^Р	Публікації
ПТСР									
MP-1	NCT00090064	Чарльстон, Південна Кароліна	Кримінал, ветерани	1	Плацебо (n=8), 125 мг (n=15)	Плацебо, 62,5 мг	Сліпе РКТ, відкри- те дослідження Стадія 2	22	[41, 79]
MP-2	NCT00353938	Біберіст, Швейцарія	Різна	1	25 мг (n=5) 125 мг (n=9)	12,5 мг, 62,5 мг	Сліпе РКТ, відкри- те дослідження Стадія 2, Відкрите РКТ Стадія 3	14	[42]
MP-3	NCT00402298	Беер Яаков, Ізраїль	Різна	1	25 мг (n=2), 125 мг (n=3)	12,5 мг, 12,5 мг	Сліпе РКТ, запла- нована Стадія 2	5	Достроково припинено
MP-4	NCT01958593	Ванкувер, Канада	Різна	2	Плацебо (n=2), 125 мг (n=4)	Плацебо, 62,5 мг	Сліпе РКТ, відкрите дослід- ження Стадія 2	6	Достроково припинено
MP-8	NCT01211405	Чарльстон, Південна Кароліна	Ветерани, пожежники, поліцейські	1	30 мг (n=7), 75 мг (n=7), 125 мг (n=12)	15 мг, 37,5 мг, 62,5 мг	Сліпе РКТ, відкри- те дослідження Стадія 2	26	[551]
MP-9	NCT01689740	Беер Яаков, Ізраїль	Різна	5	25 мг (n=3), 125 мг (n=7) ^Е	12,5 мг, 62,5 мг	Сліпе РКТ, відкрите дослід- ження Стадія 2	10	
MP-12	NCT01793610	Боулдер, Колорадо	Різна	9	40 мг (n=6), 100 мг (n=9), 125 мг (n=13)	20 мг, 50 мг, 62,5 мг	Сліпе РКТ, відкрите дослід- ження Стадія 2	28	[551]
MP16	NCT03282123	Кілька локацій; США, Ізраїль	Різна	33	80 мг, 100 мг	40 мг, 50 мг	Відкрите дослідження	33	[86]
MP17	NCT03485287	Кілька лока- цій; Канада	Різна	4	100 мг 125 мг	50 мг, 62,5 мг	Відкрите дослідження	4	[86]

Дослід- ження	NCT #	Місцезнахо- ження	Популяція	Тера- певтич- ні гру- пи (n)	МДМА НСІ Початкова доза ^в	МДМА НСІ Додаткова доза ^{в,с}	Дизайн	Вплив МДМА в будь-якій дозі ^р	Публікації
MRVA-1	NCT02876172	Чарльстон, Південна Кароліна	Діади, в яких одна людина має ПТСР, а інша — не має	4	75 мг (1 ^я прий- ом). 100 мг (2 ^я прийом)	37,5 мг, 50 мг	Відкрите дослідження фаза 1/ фаза 2	12	[552]
MARP1	NCT03537014	Кілька лока- цій: Канада, Ізраїль, США	Різна	40	Плацебо 80 мг (1 ^я прийом). 80 або 120 мг (2-3 прийоми)	Плацебо. 40 мг, 40 мг або 60 мг	Сліпе РКТ	46	[30]
Соціальна тривожність									
MAA-1	NCT02008396	Лос-Анджелес, Каліфорнія	Дорослі з аутиз- мом та соціаль- ною тривожністю	1	Плацебо (n=4), 75-125 мг (8)	Плацебо. від 32 мг до 53 мг	Сліпе РКТ, відкри- те дослідження	12	[89]
Хвороба / тривога									
MDA-1	NCT02427568	Сан-Ансельмо, Каліфорнія	Тривога через небезпечну для життя хворобу	5	Плацебо (n=5), 125 мг (n= 13)	Плацебо, 62,5 мг	Сліпе РКТ, відкри- те дослідження, Стадія 2	18	[533]
Контроль здоров'я									
MRVA-4	NCT03181763	Атланта, Джорджія	Здорові, у віці 21-55 років, попе- редній досвід вживання	N/B	Плацебо, 100 мг	Плацебо, 50 мг	Міжсуб'єктне РКТ	17	[88]

Скорочення: NCT=ідентифікатор клінічних випробувань на сайті клінічних випробувань; n=кількість учасників.

^а Статус «Завершене дослідження» означає, що всі учасники завершили дослідження. Звіти про клінічні дослідження знаходяться на стадії підготовки.

^в Значення відображають вагу активної вільної основи МДМА, а не загальну вагу МДМА НСІ. Див. Додаткову таблицю 23: Діаграма перетворення солі МДМА в активну молекулу.

^с Протоколи досліджень включають режим роздільного дозування з початковою дозою, за якою слідує додаткова доза, що вводиться через 1,5-2 години, якщо тільки не виникають проблеми з переносимістю початкової дози або якщо учасник не відмовляється від неї.

^р На етапі завершення лікування.

^є Перші два учасники отримували відкрите дослідження (125 мг МДМА) і були включені в аналіз ефективності.

Таблиця 5: Короткий огляд поточних та запланованих спонсорських досліджень з МДМА

Дослід- ження	NCT #	Місцезнаходження	Популяція	МДМА НСІ Початкова доза ^A	МДМА НСІ Додаткова доза ^{A,B}	Статус публікації
ПТСР						
MP18	NCT04030169	Кілька локацій; Чехія, Норвегія, Нідерланди, Португалія, Німеччина, Великобританія	Різна	80 мг (1 ^я прийом). 80 або 120 мг (2 ^я , 3 ^я прийом)	40 мг. 40 мг або 60 мг	Поточне, відкрите дослідження
MARP2	NCT04077437	Кілька локацій; Канада, Різна Ізраїль, США	Різна	Плацебо. 80 мг (1 ^я прийом). 80 або 120 мг (2 ^я , 3 ^я прийом)	Плацебо. 40 мг, 40 мг або 60 мг	Поточне, сліпе
MARPUSX	NCT04714359	Кілька локацій; Канада, Різна Ізраїль, США	Різна	80 мг (1 ^я прийом). 80 або 120 мг (2 ^я , 3 ^я прийом)	40 мг, 40 мг або 60 мг	Поточне, відкрите дослідження
MPVA6	NCT04784143	Бронкс, Нью-Йорк	Різна	120 мг	40 мг	Відкрите РКТ Поточне, відкрите дослідження
MPLONG	NCT05066282	Кілька локацій; США, Канада, Ізраїль	Різна	Н/Д	Н/Д	Довгострокове спостереження; контроль Поточне
MARP3	TBD	Кілька локацій; Норве- гія, Нідерланди, Іспанія, Португалія, Німеччина, Чехія, Великобританія	Різна	Плацебо. 80 мг (1 ^я прийом). 80 або 120 мг (2 ^я , 3 ^я прийом)	Плацебо. 40 мг, 40 мг або 60 мг	Сліпе РКТ Заплановане
MPG1	TBD	TBD	Різна	100 мг	40 мг або 60 мг	Відкрите, групо- ве дослідження Заплановане
EAMP1	TBD	Кілька локацій	Різна	80 мг (1 ^я прийом). 80 або 120 мг (2 ^я , 3 ^я прийом)	40 мг, 40 мг або 60 мг	Розширений доступ; Відкрите дослідження Заплановане
MPELONG	TBD	Кілька локацій; Іспанія, Чехія, Норвегія, Велико-	Різна	Н/Д	Н/Д	Довгострокове спостереження; Заплановане

Дослід- ження	NCT #	Місцезнаходження	Популяція	МДМА НСІ Початкова доза ^А	МДМА НСІ Додаткова доза ^{А,В}	Дизайн	Статус публікації
		Британія, Нідерланди, Португалія, Німеччина				контроль	
Розлади харчової поведінки							
MED1	NCT04454684	Кілька локацій; Денвер, Колорадо (США); Кве- бек, Монреаль, Ванку- вер, Британська Колум- бія (Канада)	Нервова ано- рексія; розлад харчової поведінки	80 мг (1 ^я прийом). 40 мг, 80 або 120 мг (2 ^я , 3 ^я прийом)	40 мг, 40 мг або 60 мг	Відкрите, не рандомізова- не дослідження	Заплановане
Контроль здоров'я							
MT-1	NCT01404754	Чарльстон, Південна Кароліна, Боулдер, Колорадо, Санта-Фе, Нью-Мексико	Стажування кан- дидатів терапії з використанням МДМА	Плацебо. 120 мг	Плацебо. 60 мг	WS, повне пе- рекресне РКТ	Поточне, сліпе
MT2	NCT04073433	Кілька локацій	Стажери в тера- пії з використанням МДМА	120 мг	40 мг або 60 мг	Відкрите дослідження	Заплановане
MRKF	TBD	Ноксвіль, Теннесі	Контроль здоров'я	120 мг	Н/Д	Відкрите, пе- рекресне дослід- ження (з/без до- тримання посту)	Заплановане
MRKN	NCT03606538	Сан-Франциско, Каліфорнія	Здорові особи та учасники з помірним пору- шенням функції печінки	80 мг	Н/Д	Відкрите дослідження	Заплановане, пост-маркетинго- ве дослідження для можливого розширення

Скорочення: NCT = ідентифікатор клінічних випробувань на сайті клінічних випробувань. Н/Д = не застосовується

^А Значення відображають вагу активної вільної основи МДМА, а не загальну вагу МДМА НСІ. Див. Додаткову таблицю 23: Діаграма перетворення солі МДМА в активну молекулу.

в Протоколи досліджень включають режим роздільного дозування з початковою дозою, за якою слідує додаткова доза, що вводиться через 1,5-2 години, якщо тільки не виникнуть проблеми з переносимістю початкової дози або якщо учасник не відмовляється від неї.

6.1.1 Клінічне дослідження Фази 1

Спонсор має одне завершене (MPVA-4) та одне поточне (MT-1) клінічне дослідження Фази 1. MPVA-4 — це рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе міжгрупове клінічне дослідження Фази 1 за участю 34 здорових учасників, в якому вивчався вплив МДМА на наявність та інтенсивність реакції здригання після отримання сигналів, попередньо поєднаних з шокуєчим стимулом. Учасники отримували 100 мг МДМА HCl або плацебо і повторювали завдання, пов'язане зі здриганням, з тими самими сигналами за відсутності подразника, щоб оцінити вплив МДМА або плацебо на реакцію здригання. Це дослідження завершилося в жовтні 2020 року; результати були подані до публікації, а звіт про клінічне дослідження (CSR) знаходиться на стадії підготовки.

У поточному дослідженні MT-1 здорові добровольці, які пройшли навчання з терапії за допомогою МДМА, проходять два сеанси подвійного сліпого перехресного дослідження, отримуючи плацебо під час одного сеансу та 125 мг МДМА HCl під час іншого. Суб'єктивні ефекти, настрої і реакції також оцінюються в рамках поточного плацебо-контрольованого клінічного дослідження Фази 1 терапії з використанням МДМА за участю здорових добровольців, які пройшли навчання терапії з використанням МДМА (MT-1).

6.1.2 Клінічне дослідження Фази 2

Більшість представлених даних отримано з клінічного дослідження Фази 2 терапії ПТСР за допомогою МДМА. Також представлені дані з кількох досліджень терапії за допомогою МДМА за іншими показаннями. У цих дослідженнях МДМА вводився в розділених дозах, з початковою дозою на початку сеансу і додатковою дозою через 1,5-2 години. Додаткова доза, що вводиться приблизно на піку експозиції від початкової дози, суттєво не впливає на інтенсивність фармакодинамічних ефектів, але дає змогу довше опрацьовувати травму в контексті сеансів вживання. У дослідженнях використовувався діапазон доз

порівняння та активних доз від початкової дози 25 мг до 150 мг МДМА HCl. Найнижчою дозою була 25 мг МДМА HCl, яку використовували як плацебо або низьку дозу компаратора в дослідженнях MP-2 і MP-9. Як правило, 1-й етап був сліпим, а 2-й етап — відкритим, в якому учасники, які отримували плацебо або порівняльні дози на 1-му етапі, отримували активний МДМА. Найвища початкова доза (150 мг МДМА HCl) була запропонована обмеженій кількості учасників MP-2 в рамках «Етапу 3», відкритого дослідження для тих, хто не відповів на Етапі 1 та/або Етапі 2. Найпоширенішою схемою дозування була 125 мг МДМА HCl з подальшим призначенням додаткової дози 62,5 мг якості основного активного лікування. Додаткова доза, що вводиться приблизно на піку експозиції від початкової дози, суттєво не впливає на інтенсивність фармакодинамічних ефектів, але дає змогу довше опрацьовувати травму в контексті сеансів прийому. У спонсорованих дослідженнях МДМА або плацебо/компаратор вводять після підготовчої терапії під час двох або трьох 8-годинних сеансів прийому з інтервалом від 2 до 5 тижнів, за кожним з яких слідує щонайменше три сеанси інтегративної терапії. Ця модель лікування базується на історичному досвіді використання МДМА як доповнення до терапії. Детальніше про завершені дослідження див. у Таблиці 4, а про заплановані та поточні дослідження — у Таблиці 5.

MAPS завершила вісім сліпих рандомізованих, контрольованих і чотири відкритих клінічних дослідження Фази 2 і Фази 3 терапії ПТСР за допомогою МДМА, включно з одним розширеним дослідженням для лікування рецидиву [31]. Ці дослідження вивчали відтворюваність і стійкість результатів лікування за допомогою МДМА у людей з хронічним ПТСР, а в деяких протоколах — з ПТСР, які не відповіли принаймні на один курс терапії або принаймні на один курс фармакотерапії. Нижче наведені клінічні дослідження Фази 2 MP-1, MP-8 та MP-12, а також клінічне дослідження Фази 2 MP-16, що є вступним клінічним дослідженням Фази 2. Три менші за обсягом клінічні дослідження Фази 2 (MP-4, MP-9 та MP 17) описані нижче, але через їх розмір та відмінності у дизайні від клінічних досліджень Фази 3, вони не розглядаються в цьому документі.

6.1.2.1 Дослідження МР-1

У дослідженні МР-1 (N=23) порівнювали дві сліпі сесії прийому МДМА (125 мг початкової дози та 62,5 мг додаткової) або плацебо в учасників з хронічним, резистентним до лікування ПТСР з будь-якої причини, середній вік яких становив 40,4 (SD:7,2) років. Згодом учасникам, які приймали МДМА, було запропоновано третій сеанс прийому тієї ж самої дози МДМА. Учасникам плацебо згодом запропонували взяти участь у відкритому перехресному сегменті, де вони пройшли до трьох відкритих сеансів з МДМА. ІТТ-аналіз цього дослідження показав, що зменшення вираженості симптомів ПТСР за шкалою LAP8-IV було значно більшим у групі МДМА порівняно з групою плацебо у первинній кінцевій точці ($p=0,002$) з великим розміром ефекту (плацебо-коригований) коефіцієнт Коена $d=1,9$) з раннім початком ефективності лікування після першої сесії прийому [41]. Сім плацебо учасників, які завершили відкрите перехресне дослідження, також зазнали порівнянного зменшення вираженості симптомів ПТСР за шкалою CAPS-IV. У первинній кінцевій точці 73% учасників, які приймали активну дозу, більше не відповідали діагностичним критеріям ПТСР, порівняно з 25% учасників, які отримували плацебо. Не було виявлено суттєвих відмінностей за жодним з трьох когнітивних показників (загальний бал за шкалою RBANS, дослідження PASAT 1, дослідження PASAT 2, оцінка 30-хвилинної затримки за шкалою Рей-Остеррієта) або за результатами клінічних лабораторних оцінок безпеки до/після прийому препарату. Під час довгострокового спостереження, що оцінювалося через 17-74 (в середньому 45,4) місяці після останнього прийому МДМА в контрольному дослідженні, не було виявлено статистично значущих відмінностей між середнім балом за CAPS-IV 23,7 (SD:22,8) порівняно із середнім балом за CAPS-IV, отриманим на момент завершення дослідження 24,6 (SD:18,6) [79]. У цьому дослідженні не повідомлялося про жодні СПР. Детальна інформація з безпеки цього дослідження включена до Розділу 6.4 Безпека МДМА для людини.

6.1.2.2 Дослідження МР-8

У дослідженні МР-8 (N=26) порівнювали 3 дози МДМА (30 мг, 75 мг або 125 мг МДМА HCl - початкова доза та додаткова доза, еквівалентна половині початкової дози) у військових ветеранів, пожежників та поліцейських («служби швидкого реагування») з ПТСР, пов'язаним зі службою, середній вік яких становив 37,2 (SD: 10,3) років. Кожна група брала участь у двох сліпих сеансах дозування призначеної дози з подальшим відкритим перехресним дозуванням (три відкриті сеанси, що склалися з повної активної дози 100 мг або 125 мг початкової дози, з додатковою дозою, еквівалентною половині початкової дози). Результати цього дослідження були опубліковані у 2018 році [550]. Це дослідження показало, що інтенсивність симптомів ПТСР за шкалою CAPS-IV, виражене як середнє значення (SD) у первинній кінцевій точці, у групах 75 мг (-58,3 (SD:9,8)) та 125 мг (-44,3 (SD:28,7)) значно зменшилася ($p < 0,001$) порівняно з групою 30 мг (-11,4 (SD: 12,7)) [550].

У цьому дослідженні було зафіксовано одну ПР: в одного учасника спостерігалось збільшення частоти шлуночкових екстрасистол, форми серцевої аритмії, в день третього і останнього прийому 125 мг МДМА HCl. Для більш детальної інформації див. Розділ 6.4.1.5 Серйозні побічні реакції. Детальна інформація з безпеки цього дослідження міститься в Розділі 6.4 Безпека МДМА для людини.

6.1.2.3 Дослідження МР-12

У дослідженні МР-12 (N=28) порівнювали 3 дози МДМА (початкова доза 40 мг, 100 мг або 125 мг МДМА HCl та додаткова доза, еквівалентна половині початкової дози) в учасників з ПТСР з будь-якої причини, середній вік яких становив 42,0 (SD: 12,9) років. Кожна група брала участь у двох сліпих сеансах дозування призначеної дози з подальшим відкритим перехресним дослідженням (три відкритих сеанси в групі низьких доз або один відкритий сеанс у двох інших групах активних доз, що склалися з повної активної дози 100 мг або 125 мг МДМА HCl початкової дози, з додатковою дозою, еквівалентною

половині початкової дози). Результати цього дослідження були опубліковані у 2018 році [551]. У цьому дослідженні було виявлено, що в групі пацієнтів, які отримували лікування, зниження балів за шкалою CAPS-IV ПТСР, виражене як середнє значення (SD), у первинній кінцевій точці становило -26,3 (29,5) при застосуванні 125 мг, -24,4 (24,2) для 100 мг та -11,5 (21,2) для 40 мг, хоча статистично значуще зниження ($p=0,03$) було продемонстровано лише в наборі протоколів для дози 125 мг порівняно з дозою 40 мг [551]. Детальна інформація з безпеки цього дослідження міститься в Розділі 6.4 Безпека МДМА для людини.

6.1.2.4 Дослідження MP16

Дослідження MP16 ($N=33$) проводилося як клінічне дослідження Фази 2 відкритого дослідження терапії ПТСР за допомогою МДМА на різних локаціях. МДМА (80 мг або 120 мг МДМА HCl) з додатковою дозою, що дорівнює половині початкової дози) вводився протягом трьох терапевтичних сесій з немедикаментозною підготовчою та інтегративною сесіями. Метою цього було забезпечити супервізію для нещодавно навчених терапевтичних команд перед участю у Фазі 3 випробувань. Тридцять три учасники завершили ці дослідження. Результати MP16 та ще одного багатоцентрового клінічного дослідження (MP17) продемонстрували, що спостережувана відповідь на терапію за допомогою МДМА може бути масштабована та відтворена нещодавно підготовленими терапевтичними командами на різних сайтах. Результати цього дослідження були опубліковані у 2021 році [86]. MP16 також включало субдослідження за участю пілотних учасників, які поверталися додому після сеансів терапії з використанням МДМА без ночівлі після візиту. У первинній кінцевій точці середня зміна загального балу тяжкості за CAPS-5 порівняно з базовим рівнем становила 30,5 (SD: 14,1), при цьому 90,6% учасників повідомили про клінічно значуще зниження загального балу тяжкості за CAPS-5, а 75% учасників більше не відповідали діагностичним критеріям ПТСР. Початок ефективності лікування вимірювався через три-п'ять тижнів після першого прийому

препарату: у 21 (63,6%) учасника спостерігалось клінічно значуще зниження загального рівня тяжкості за шкалою CAPS-5, одинадцять (33,3%) учасників не відповідали діагностичним критеріям ПТСР, а два (6,1%) учасники перебували в стані ремісії (загальний рівень тяжкості за шкалою CAPS-5 менше 11 балів і діагноз ПТСР знято). Пілотна підгрупа без ночівлі складалася з чотирьох учасників, які продемонстрували аналогічне покращення як первинних, так і вторинних результатів. Порівнюючи небажані явища між групами з ночівлею та без ночівлі, виявилось, що в групі з ночівлею спостерігався більший відсоток втоми, скутості м'язів та безсоння. Однак порівняння між групами ускладнене через малий розмір вибірки (N=4) у групі без ночівлі. Загалом, у групі без ночівлі не було більшого відсотка ПР порівняно з групою з ночівлею, і значущих відмінностей між досліджуваними групами не спостерігалось. Детальна інформація з безпеки цього дослідження міститься в Розділі 6.4 Безпека МДМА для людини.

6.1.2.5 Інші клінічні дослідження Фази 2

Спонсор також завершив три міжнародні клінічні дослідження Фази 2. Дослідження MP-4 (N=6), проведене в Канаді, порівнювало плацебо з початковою дозою 125 мг МДМА HCl, з додатковою дозою, еквівалентною половині початкової дози, в учасників із середнім віком $47,7 \pm 6,0$ років. Дослідження MP-9 (N=10), проведене в Ізраїлі, порівнювало початкову дозу 25 мг до 125 мг МДМА HCl з додатковою дозою, еквівалентною половині початкової дози, в учасників із середнім віком $36,7 \pm 8,0$ років. Дослідження MP17 (N=4), паралельне канадське дослідження до описаного вище американського дослідження MP16, проводилося на двох сайтах у Фазі 2 відкритого дослідження терапії ПТСР за допомогою МДМА. Початкова доза 100 мг або 125 мг МДМА HCl, з додатковою дозою, що дорівнює половині початкової дози, призначалася протягом трьох сеансів терапії з немедикаментозною підготовочою та інтегративною сесіями. Подібно до MP16, однією з цілей цього дослідження було забезпечення нагляду за нещодавно

підготовленими терапевтичними групами перед участю у клінічному дослідженні Фази 3.

Спонсор додатково завершив відкрите дослідження комбінації терапії з використанням МДМА та когнітивно-поведінкової сумісної терапії в шести діадах, які включали учасника з ПТСР та учасника без ПТСР, а також учасника з розладом стосунків (MPVA-1, N=12).

6.1.3 Клінічне дослідження Фази 3

6.1.3.1 Дослідження MAPP1

Дослідження MAPP1 — це ключове клінічне дослідження Фази 3, що проводиться для підтримки запланованих заявок на отримання маркетингового дозволу на застосування терапії з використанням МДМА для лікування ПТСР. У це багатоцентрове дослідження було включено 131 учасника, рандомізовано 91, і лікували 90 учасників, які отримували МДМА (N=46) або плацебо (N=44) з ідентичною терапією. Режим дозування — розділена одноразова доза 120 мг МДМА HCl (80 мг початкова + 40 мг додаткова) на першому прийомі та підвищення дози до 180 мг МДМА HCl (120 мг початкова + 60 мг додаткова) на другому та третьому прийомах. Додаткову дозу та підвищення дози не давали, якщо початкова доза не переносилася або учасник відмовлявся від неї. Набір в MAPP1 розпочався в листопаді 2018 року, а дослідження було завершено в жовтні 2020 року. Це дослідження включало аналогічне субдослідження, в якому учасники пілотного проєкту поверталися додому після сеансів замісної терапії з використанням МДМА (і не залишалися на ніч після візиту).

Демографічні та вихідні характеристики учасників дослідження MAPP1 суттєво не відрізнялися за расою, етнічною приналежністю, статтю, віком, дисоціативним підтипом ПТСР, інвалідністю та оцінкою за шкалою CAPS-5 в обох гілках дослідження. Середній вік становив 41 рік (SD: 11,9). Більшість учасників були приписані до жіночої статі при народженні (65,6%) і були білими (76,7%), див. Таблицю 6: Демографічні дані учасників дослідження MAPP1 щодо терапії з МДМА. Середня тривалість ПТСР становила

(SD: 11,5) років, а 21,1% учасників мали дисоціативний підтип ПТСР. В середньому учасники мали тяжкий ПТСР з функціональними порушеннями, про що свідчить середній бал загальної тяжкості за базовою шкалою CAPS-5 44,1 (SD: 6,04) та середній бал за шкалою SDS 7,1 (SD: 1,9). Суїцидальні думки в анамнезі були дуже поширеними серед учасників цього дослідження (92,2%). Більшість учасників (97. 8%) вже пробували попередньо варіанти терапії, найпоширенішими з яких були когнітивно-поведінкова терапія (КПТ), десенсибілізація та репроцесинг за допомогою рухів очей (EMDR), та групова терапія. До початку дослідження 17,8% респондентів приймали сертралін і 6,7% — пароксетин для лікування ПТСР.

Таблиця 6: Демографічні дані учасників дослідження MAPP1 щодо терапії з МДМА

Демографічні дані	Плацебо 0 мг	Сліпі 80-180 мг МДМА HCl	Всього
Учасники в кожній дозовій групі	44	46	90
	Сер. значення (SD)	Сер. значення (SD)	Сер. значення (SD)
Вік (років)	38,2 (10,4)	43,5 (12,9)	41,0 (11,9)
	N (%)	N (%)	N (%)
Стать, визначена при народженні			
Чоловіча	12 (27,3)	19 (41,3)	31 (34,4)
Жіноча ^А	32 (72,7)	27 (58,7)	59 (65,6)
Етнічна приналежність			
Латиноамериканці	3 (6,8)	5 (10,9)	8 (8,9)
Не латиноамериканці	40 (90,9)	41 (89,1)	81 (90,0)
Раса			
Американський індіанець або корінний житель Аляски	0 (0,0)	3 (6,5)	3 (3,3)
Азіати	5 (11,4)	2 (4,3)	7 (7,8)
Чорношкірий або афроамериканець	2 (4,5)	0 (0,0)	2 (2,2)
Уродженець Гаваїв або інших тихоокеанських островів	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Білий	30 (68,2)	39 (84,8)	69 (76,7)
Кілька видів	6 (13,6)	2 (4,3)	8 (8,9)

^А Дві учасниці, включені в групу МДМА для жінок при народженні, визначили свою стать як небінарну.

Загалом 90 учасників були рандомізовані, пройшли сесію дозування 1 і отримали початкову дозу 80 мг МДМА HCl. З них 97,8% (88 з 90) прийняли додаткову дозу 40 мг. Під час 2-го прийому 98,8 % (83 з 84) учасників збільшили дозу до 120 мг МДМА HCl, і 97,6 % (82 з 84) з них отримали додаткову дозу 60 мг. Під час сеансу дозування 3 96,2% (76 з 79) учасників отримали підвищену дозу 120 мг і додаткову дозу 60 мг. Один учасник з групи плацебо з терапією отримав початкову дозу 80 мг та додаткову дозу 100 мг під час третьої сесії дозування через помилку в дозуванні на місці.

У первинній кінцевій точці, від вихідного рівня до двох місяців після трьох сліпих сеансів дозування, спостерігалася значно більша середня зміна загального балу тяжкості за CAPS-5 у групі терапії з використанням МДМА зі зниженням на 24,4 (SD: 11,6) порівняно з групою терапії в парі з неактивним плацебо (плацебо), в якій бали за CAPS-5 знизилися на 13,9 (SD: 11,5), $p < 0,0001$, $d = 0,91$. У групі МДМА 88% учасників повідомили про клінічно значуще зниження загальної тяжкості за CAPS-5 і 67% учасників більше не відповідали діагностичним критеріям ПТСР, порівняно з групою плацебо, де 62% повідомили про клінічно значуще зниження загальної тяжкості за CAPS-5 і 32% більше не відповідали діагностичним критеріям ПТСР. Цей висновок був підтверджений позитивним результатом вторинної ефективності щодо зменшення функціональних порушень, оцінених клініцистами. У первинній кінцевій точці спостерігалася значно більша середня зміна балів за шкалою SDS у групі МДМА — зниження на 3,1 (SD: 2,6) порівняно з групою плацебо — зниження на 2,0 (SD: 2,4), $p = 0,0116$, $d = 0,43$. Не було виявлено жодних нових сигналів безпеки в MAPRP1, включаючи відсутність збільшення повідомлень про побічні ефекти, що представляють особливий інтерес в категоріях суїцидальних думок або поведінки, серцево-судинних захворювань або потенціалу зловживання в групі МДМА в порівнянні з терапією плацебо в контрольній групі.

Таблиця 7: Таблиця впливу MAPP1

Доза МДМА HCl ^А	Терапія за допомогою МДМА (N=46)	Плацебо з терапією (N=44)	Всього (N=90)
Сеанс дозування 1	46	44	90
N Прийнята початкова доза (80 мг)	46 (100)	44 (100)	44 (90)
N Прийнята повторна доза (40 мг)	45 (97,8)	43 (97,7)	88 (97,8)
Сеанс дозування 2	43	41	84
N Прийнята початкова доза (80 мг)	1 (2,3)	0 (0,0)	1(1,1)
N Прийнята початкова доза (120 мг)	42 (97,7)	41 (100,0)	83 (98,8)
N Прийнята початкова доза (40 мг)	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,2)
N Прийнята початкова доза (60 мг)	42 (97,7)	40 (97,6)	82 (97,6)
Сеанс дозування 3	42	37	79
N Прийнята початкова доза (80 мг)	1 (2,4)	2 (5,4)	3 (3,8)
N Прийнята початкова доза (120 мг)	41 (97,6)	35 (94,6)	76 (96,2)
N Прийнята початкова доза (40 мг)	1 (2,4)	1 (2,7)	2 (2,5)
N Прийнята початкова доза (60 мг)	41 (97,6)	35 (94,6)	76 (96,2)
N Прийнята початкова доза (100 мг)	0	1 (2,7)	1 (1,3)

^А Див. Додаткова таблиця 23: Діаграма перетворення солі МДМА в активну молекулу.

Детальна інформація про безпеку цього дослідження міститься в Розділі 6,4 Безпека МДМА для людини.

6.1.4 Клінічне дослідження Фази 2 для виявлення ознак відсутності ПТСР

Спонсор завершив одне клінічне Фази 2, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе дослідження терапії за допомогою МДМА у дорослих людей з аутизмом із соціальною тривожністю (МДМА-1, N=12), яке продемонструвало поліпшення симптомів соціальної тривожності у дорослих людей з аутизмом після терапії за допомогою МДМА [89]. Спонсор також завершив одне дослідження терапії за допомогою МДМА у людей, які відчувають тривогу перед загрозою для життя (МДМА-1, N=18), яке продемонструвало, що МДМА добре переноситься, але відмінності за шкалою тривожності «стан-характер» не досягли статистичної значущості, незважаючи на значний розмір ефекту [90].

Спонсор планує розпочати дослідження терапії за допомогою МДМА у людей з розладами харчової поведінки (MED-1). Воно проходитиме на двох локаціях у Канаді та на одній у США, і ньому візьмуть участь 12 осіб з нервовою анорексією та шість з розладом харчової поведінки.

6.2 Фармакологія у людини

Вплив на людей, представлений в наступних розділах, включає результати як спонсорованих клінічних досліджень у популяціях пацієнтів, так і досліджень, проведених у контрольованих лабораторних умовах за участю здорових добровольців без спонсорської підтримки. Результати широкомасштабних досліджень фармакології та механізму дії на людях будуть представлені на додаток до інформації, яку вимагає FDA для підтвердження профілю безпеки МДМА.

Поширені побічні реакції МДМА, про які повідомлялося в неспонсорських клінічних дослідженнях Фази 1 за участю здорових добровольців, включають підвищення артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, підвищену тривожність або дисфорию, а також розширення зіниць [12-15]. Деякі повідомлення вказували на зниження, а не підвищення настороженості [12]. Інші поширені ПР, про які повідомлялося в контрольованих дослідженнях МДМА, включають зниження апетиту, запаморочення, стиснення щелепи, бруксизм (скрегіт зубами), порушення уваги, погіршення ходи або рівноваги, сухість у роті та спрагу. Учасники деяких досліджень також повідомляли або демонстрували зміни в когнітивних процесах, такі як збільшення швидкості мислення або блокування думок, полегшення уяви або пригадування [17], та незвичайні думки або ідеї [14]. Інші менш поширені явища включають парестезії (незвичні відчуття в тілі), такі як поколювання або відчуття жару чи холоду. МДМА може викликати тривогу у здорових добровольців [14, 15, 17]. Ці ефекти є тимчасовими і зникають, коли дія наркотику слабшає.

Одне дослідження показало, що жінки частіше повідомляють про ці явища, ніж чоловіки [15], тоді як інше дослідження

не підтвердило статевих відмінностей у повідомленні про ПР [554].

Спонсор проведе фармакокінетичні дослідження на людях для оцінки впливу помірної печінкової недостатності та впливу їжі або дієти на метаболізм МДМА паралельно з клінічними випробуваннями Фази 3 для лікування ПТСР. Нижче наведено опис фармакодинаміки або фармакокінетики МДМА з наявної опублікованої літератури. Починаючи з початку та середини 1990-х років, кілька дослідницьких груп проводили дослідження фармакодинаміки та фармакокінетики МДМА [15, 18, 22, 81, 253, 264, 555-557] без отримання спонсорської підтримки.

6.2.1 Фармакокінетика та метаболізм препарату у людини

Максимальний запропонований клінічний режим дозування складається з трьох розділених одноразових доз рацемічного МДМА з інтервалом приблизно в місяць, з початковою дозою 80 мг або 120 мг та наступною додатковою дозою 40 мг або 60 мг, що вводяться через 1,5-2 години після початкової дози до досягнення $C_{\max}$. Середні (%CV) $C_{\max}$ та AUC для 125 мг МДМА HCl [232] становлять $223,5 \pm 38,5$ нг/мл ($N=136$), а середня AUC: $948 \pm 172,9$ нг*год/мл ($N=136$). Клінічний режим дозування не досягає стаціонарного стану, оскільки передбачуване використання становить до 3 експозицій одноразового прийому з перервою між прийомами щонайменше 2 тижні.

Початок дії МДМА відбувається через 30-60 хвилин після перорального прийому 75-125 мг [12, 13]. пікові ефекти з'являються через 75-120 хвилин після прийому препарату [11, 14-16], а тривалість дії від 3 до 6 годин, причому більшість ефектів повертаються до вихідного або близького до вихідного рівня через 6 годин після останнього прийому препарату [14, 15, 17]. Тривалість ефектів, про які повідомляють респонденти, може збільшуватися зі збільшенням дози МДМА [11]. У дослідженні повторних доз початкова доза 50 мг МДМА HCl, за якою через дві години слідує друга доза 100 мг МДМА HCl, суттєво не подовжує тривалість вимірюваних фізіологічних або суб'єктивних ефектів

порівняно з одноразовим прийомом 100 мг МДМА HCl [265]. Період напіввиведення МДМА, введеного перорально, у людини становить від 7 до 9 годин, цей період незначно подовжується з 10,41 до 10,48 години, якщо додаткова доза вводиться через 2 години після прийому початкової дози [265]. МДМА та його метаболіти були виявлені у зразках ротової рідини у значно вищих концентраціях, ніж у плазмі, протягом 24-48 годин для перших і 12-47 годин для других після перорального прийому 1-1,6 мг/кг МДМА HCl [558].

Потенціал МДМА бути інгібітором або субстратом людських транспортерів був оцінений у валідованій системі *in vitro*. Це дослідження взаємодії *in vitro* продемонструвало, що МДМА: не є субстратом для BCRP, MDR1, OATP1B1 і OATP1B3; не є інгібітором BCRP, BSEP, MDR1, OATP1B1 і OATP1B3 у концентраціях до 500 μM ; і не є інгібітором MATE2-K, OAT1 і OAT3 у концентраціях до 50 μM .

In vitro МДМА є інгібітором MATE 1 (IC_{50} 6,90 μM), hOCT1 (IC_{50} 2,15 μM) та hOCT2 (IC_{50} 1,91 μM). Для того, щоб передбачити, чи має препарат потенціал для інгібування цих транспортерів, значення незв'язаної $C_{\text{max}}/\text{IC}_{50}$ повинно бути більшим за 0,1 [559]. Попередні дані показують, що незв'язана фракція МДМА в плазмі крові людини становить 49% при терапевтично активній концентрації (200 нг/мл) [560] а середнє значення S_{max} становить $223,5 \pm 38,5$ нг/мл при використанні 125 мг МДМА HCl [232]. Виходячи з цих результатів, незв'язана S_{max} була оцінена на рівні 0,48 μM .

- Для MATE1 за цієї концентрації значення $\text{IC}_{\text{max}}/\text{IC}_{50}$ для незв'язаного MATE1 становить $<0,1$, а IC_{50} не перевищує в 50 разів незв'язану C_{max} , що свідчить про те, що МДМА навряд чи інгібує MATE1 *in vivo*.
- Як для hOCT1, так і для hOCT2 значення незв'язаної $C_{\text{max}}/\text{IC}_{50}$ було $>0,1$ (hOCT1=0,22 і hOCT2=0,25), що свідчить про потенціал інгібування. Печінковий вхідний C_{max} для МДМА не оцінювався *in vivo*. Однак, оскільки 1) відносне пригнічення hOCT1 та OCT2 становить менше 25%; 2) hOCT2 становить менше 25%, виходячи з незв'язаних значень $C_{\text{max}}/$

IC₅₀, МДМА метаболізується кількома метаболічними шляхами; і 3) МДМА вводиться одноразово з інтервалом 3-5 тижнів між прийомами, взаємодія на основі транспортерів навряд чи буде клінічно значущою.

6.2.1.1 Поглинання

МДМА не досліджували на людях при внутрішньовенному введенні. Таким чином, абсолютна або відносна біодоступність невідома. У дозі 75 мг МДМА швидко всмоктується в організмі людини, при пероральному застосуванні T_{max} становить 1,8±0,4 години. У вищих пероральних дозах 125 мг спостерігався дещо довший T_{max} - 2,4±1,0 години [18].

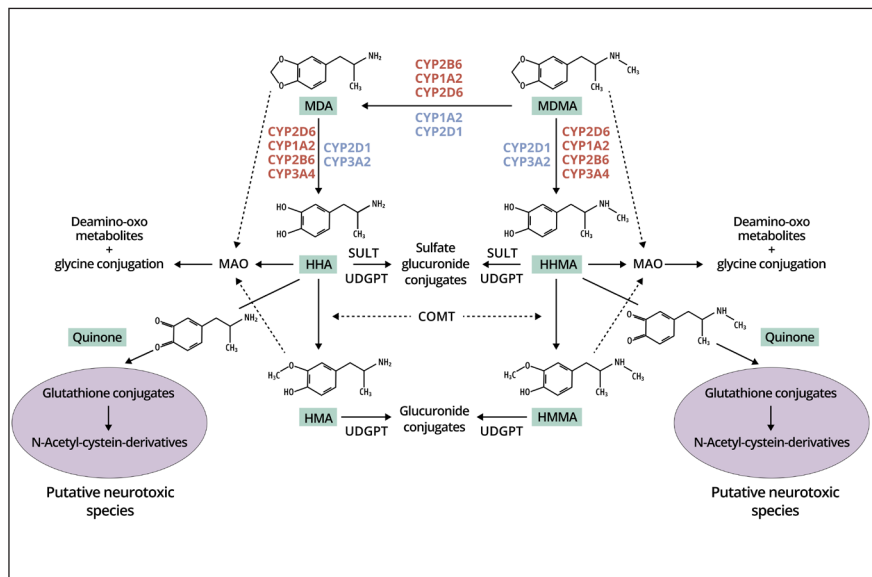
6.2.1.2 Розповсюдження

Встановлено, що МДМА частково зв'язується з білками плазми крові людини. Незв'язана фракція МДМА в плазмі крові людини становила 49% при терапевтично активній концентрації (200 нг/мл) [560]. Об'єм розподілу МДМА у людей в дозі 1 мг/кг становив 5,5±1,1 л/кг (діапазон доз на основі маси тіла 43 мг-106 мг) [253]. Об'єм розподілу МДМА у людей при дозі 1,6 мг/кг становив 5,5±1,3 л/кг (діапазон доз, заснований на вазі 69 мг-150 мг) [253].

6.2.1.3 Метаболізм

Метаболізм МДМА в печінці залежить від дози і має нелінійну фармакокінетику. МДМА метаболізується шляхом Н-деметилювання до єдиного активного метаболіту МДА кількома ферментами, включаючи CYP2D6 (>30%), CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19 і CYP2B6, за яким слідує COMT. Вихідна сполука та МДА далі піддаються О-деметилюванню до ННМА та ННА відповідно. Як ННМА, так і ННА згодом О-метилюються переважно до НММА та НМА. Ці чотири метаболіти, особливо НММА і НМА, виводяться з сечею у вигляді кон'югованих глюкуронідних або сульфатних метаболітів. Метаболіти МДМА в узагальненому вигляді представлені на Рисунку 2 [561-566].

Рисунок 2: Метаболізм МДМА в організмі людини



Метаболізм МДМА в організмі людини (червоним кольором) порівняно з метаболізмом у щурів (синім кольором). Відтворено з дозволу Р. де ла Торре [252].

Ймовірно, що активні дози МДМА пригнічують функцію CYP2D6, як це було показано при вивченні впливу МДМА на метаболізм декстрометорфану. Пригнічення CYP2D6 під впливом МДМА було вперше продемонстровано на фізіологічній моделі, отриманій на основі даних, зібраних після перорального застосування у людей [567]. О'Матуна та його колеги представили докази того, що активність CYP2D6 може повністю відновитися лише через 10 днів після вживання МДМА [568, 569]. Проаналізувавши свої дані та літературу з фармакокінетики МДМА, де ла Торре та його колеги дійшли висновку, що варіації генотипу CYP2D6 не є клінічно значущими, частково через те, що фермент пригнічується у більшості людей після введення активної дози [264]. Однак, об'єднаний аналіз 10 клінічних досліджень за участю здорових добровольців (n=194), які вивчали предикторні змінні фізіологічної та психологічної

реакції на МДМА, показав, що вища активність ферменту CYP2D6 прогнозує нижчі концентрації МДМА в плазмі крові, після поправки на дозу на масу тіла [570]. МДМА може спричиняти підвищення активності ферменту CYP1A2, про що свідчить порівняння метаболізму кофеїну до і після вживання МДМА [571]. Результати підтверджують енантіоселективний нелінійний метаболізм МДМА та його метаболітів, виміряний у крові та сечі [572-574]. CYP2D6 може бути залучений до стереоселективного метаболізму МДМА, але клінічно незначною мірою [574].

Порівняння фармакокінетичних та фармакодинамічних взаємозв'язків для МДМА виявляє гостру фармакодинамічну толерантність. Незважаючи на період напіввиведення МДМА від 7 до 9 годин і постійні високі рівні препарату в крові, більшість фармакодинамічних ефектів початкової дози швидко повертаються до вихідного рівня протягом 4-6 годин [557]. Дослідження, в якому порівнювалися ефекти одноразового прийому 100 мг з початковим прийомом 50 мг з наступним прийомом через 2 години ще 100 мг (режим дозування, подібний, але не ідентичний до режиму дозування між початковою та додатковою дозою МДМА в спонсорських дослідженнях), показало більш високі пікові рівні МДМА в плазмі крові, ніж можна було очікувати, і більш низькі рівні метаболітів МДМА—НММА і НМА, але інші фармакодинамічні ефекти не були змінені [265]. Початкова доза, схоже, насичує або інгібує метаболічний шлях, опосередкований CYP2D6, що призводить до того, що додаткова доза утворює метаболіти з меншою швидкістю, ніж очікувалося, і збільшує експозицію до вихідного препарату (див. Рисунок 2). У дослідженні, в якому порівнювали ефекти одноразового прийому 100 мг з початковим прийомом 50 мг з наступним прийомом через дві години 100 мг, концентрація МДМА в плазмі крові зросла більше, ніж очікувалося, виходячи з пропорційності доз: $C_{\max}$ +12,8% і AUC +16,2%. Концентрація неактивного метаболіту НММА знизилася в плазмі на $C_{\max}$ -38,2% і AUC -29,8%, що було більше, ніж можна було б очікувати, виходячи з пропорційності дози. Ці висновки підтверджуються дослідженням плазматичних концентрацій МДМА після прийому двох доз

по 100 мг з інтервалом у чотири години [575]. Концентрації МДМА в плазмі збільшилися на $C_{\max}$ +23,1% і AUC 17,1%, а концентрація активного метаболіту МДА збільшилася в плазмі на $C_{\max}$ +14,2% і AUC +10,3%, що також було більше, ніж можна було б очікувати, виходячи з пропорційності дози, ймовірно, через метаболічне аутоінгібування CYP2D6. Ці дані свідчать про те, що інтенсивність більшості суб'єктивних і фізіологічних ефектів МДМА не зазнає значного впливу додаткових доз у спонсорованих дослідженнях через гостру толерантність до його прототипових ефектів [575].

Ця гостра толерантність може бути викликана функціональним виснаженням накопиченого серотоніну, що перешкоджає подальшому вивільненню, незважаючи на те, що МДМА все ще присутній [557], або є наслідком того, що транспортування МДМА у внутрішньоклітинні простори є насиченим через обмежену транспортну здатність [106]. Крім того, оборотне інгібування триптофангідроксилази, як це спостерігається у гризунів [262], або інтерналізація транспортерів зворотного захоплення серотоніну з плазматичної мембрани, що призводить до меншого вивільнення серотоніну [74], може підтримувати самообмежувальні ефекти МДМА. З іншого боку, хоча SERT може інтерналізуватися, дані свідчать про те, що накопичення позаклітинного серотоніну, стимульоване МДМА, впливає на обіг SERT шляхом увічнення експресії SERT на поверхні клітин, але, навпаки, сприяє інтерналізації DAT та NET [106, 576].

6.2.1.4 Усунення

Хоча вважається, що печінковий шлях є основним шляхом метаболізму в людини, де метаболізується від 50% до 75% вихідної сполуки, на нирковий кліренс припадає від 8% до 11% елімінації МДМА та його метаболітів. Після прийому 1,0 мг/кг МДМА HCl більша частина виводилася з сечею у вигляді неактивних метаболітів НММА сульфату (13%), потім DHMA 3-сульфату (9%) і глюкуроніду НММА (5%), і лише 8% - у вигляді вихідної сполуки МДМА [253]. Після прийому 1,6 мг/кг МДМА HCl більша частина виводилася з сечею у вигляді неактивних метаболітів — сульфату НММА (10%), далі йшли

3-сульфат DHMA (9%) і глюкуронід NMMA (4%), і лише 11% — у вигляді вихідної сполуки MDMA. Дослідження метаболізму 100 мг MDMA HCl показали аналогічні показники виведення [253, 577-581].

Метаболіти виводяться переважно у вигляді глюкуронідних та сульфатних кон'югатів [563, 582, 583] з деякими доказами стереоселективного метаболізму глюкуронідних та сульфатних метаболітів [582]. Екскреція метаболіту NMMA із сечею після прийому 100 мг MDMA HCl у чотирьох чоловіків становила $91,8 \pm 23,8$ моль і 17,7% відновлення [581]. На відміну від цього, виведення з сечею основного метаболіту NMMA після 100 мг становило 40% [584]. Виведення MDMA та MDA з сечею було вищим, коли другу дозу 100 мг MDMA HCl вводили через 24 години після початкової дози 100 мг MDMA HCl, порівняно з одноразовим прийомом [577]. В одному дослідженні екскреція метаболіту NMMA із сечею перевищувала екскрецію MDMA на 33 години після прийому дози 1,6 мг/кг MDMA HCl [585].

Нирковий кліренс (CL) залежно від дози введенного MDMA HCl становив $12,8 \pm 5,6$ л/год при дозі 75 мг, $20,4 \pm 12,3$ л/год при дозі 100 мг, $13,0 \pm 5,4$ л/год при дозі 125 мг та $5,2 \pm 11,3$ л/год при дозі 150 мг [18]. Пероральний кліренс (CL/F) залежно від дози введенного MDMA становив $0,62 \pm 0,19$ л/год/кг при дозі 1,0 мг/кг (діапазон доз за масою тіла 43 мг-106 мг) і $0,48 \pm 0,11$ л/год/кг при дозі 1,6 мг/кг (діапазон доз за масою тіла 69 мг-150 мг) [253].

На сьогоднішній день немає відомих клінічних досліджень, які б визначали кількісну екскрецію MDMA в грудне молоко у людей.

6.2.1.5 Фармакогенетика

Вплив варіацій генотипів ферментів CYP2C19, CYP2B6 і CYP1A2 на метаболізм 75 і 125 мг MDMA HCl в об'єднаній вибірці 139 учасників показав, що варіанти з менш функціональними версіями CYP2C19 і CYP2B6 демонстрували +15% $C_{\max}$ для MDMA, +50% $C_{\max}$ для MDA і від -50 до 70% $C_{\max}$ для NMMA. Двоє учасників з варіантами CYP2C19 з поганим метаболізмом мали більшу серцево-судинну реакцію на MDMA, а курці тютюну з індукційбельним CYP1A2 демонстрували вищу конверсію MDMA в MDA [586]. Ці результати

демонструють компенсаторні механізми, які включають внесок декількох ферментів, коли CYP2D6 інгібується через метаболічний комплекс з МДМА. Об'єднаний аналіз 10 клінічних досліджень (n=194), що вивчали прогностичні змінні фізіологічної та психологічної реакції на МДМА у здорових добровольців, показав, що вища активність ферменту CYP2D6 передбачала нижчі концентрації МДМА в плазмі після поправки на дозу на масу тіла [570]. Пара досліджень *in vitro*, що моделювали метаболізм у клітинах печінки людини і клітинах комах, показали, що CYP2D6 може мати функціональну гетерогенність або варіації у відповідь на субстрати, і що менше 50% CYP2D6 може бути пригнічено МДМА, і дійшли висновку, що здатність МДМА пригнічувати CYP2D6 може бути переоціненою [587]. Моделі *in vitro* не узгоджуються з тривалим зниженням активності, виявленим у людей.

Фермент COMT і моноаміноксидаза також можуть бути залучені до метаболізму МДМА [584]. Принаймні одна варіація генотипу COMT може впливати на швидкість елімінації МДМА (Ke) та систолічний артеріальний тиск (CAT) після прийому МДМА [588]. Як інгібітор зворотного захоплення моноамінів, що призводить до вивільнення моноамінів та інгібує моноаміноксидазу-A [111], поєднання МДМА з препаратами інгібіторів моноаміноксидази становить ризик провокування серотонінового синдрому та підвищення симпатичної активності. Летальні випадки траплялися, очевидно, в результаті поєднання препаратів інгібіторів MAO з МДМА [112, 113]. З цієї причини прийом препаратів інгібіторів MAO зменшується щонайменше на п'ять періодів напіввиведення препарату та активних метаболітів, плюс 1 тиждень для стабілізації симптомів у дослідженнях, що проводяться за підтримки спонсорів.

Дослідження суб'єктивних, фізіологічних і фармакокінетичних ефектів варіацій генів, пов'язаних із серотоніною системою, у вибірці з 124 учасників мало на меті вивчити відмінності в рівнях у плазмі крові після прийому 125 мг МДМА HCl [589]. Хоча вони виявили незначне підвищення кумулятивних рівнів МДМА (AUC) в одному варіанті рецептора 5-HT_{1A} і дуже незначне зниження C_{max} рівня МДМА у варіанті рецептора

5HT_{1B}, жоден з ефектів не був визнаний значущим після поправки на кількість тестів.

Варіації генів, пов'язаних із синтезом серотоніну і трьох серотонінових рецепторів (5HT_{1A}, 5HT_{1B} і 5HT_{2A}), а також SERT, мали дуже незначну різницю в життєво важливих показниках або суб'єктивних ефектах 125 мг МДМА HCl у дослідженні за участю 124 здорових осіб [589]. Варіанти генів рецептора 5HT_{2A}, SERT і триптофангідроксилази-1 впливали на суб'єктивні ефекти, але ці ефекти перестали бути значущими після поправки на кількість тестів. Об'єднаний аналіз вибірки 132 здорових учасників, які отримували 125 мг МДМА HCl у плацебо-контрольованих дослідженнях, показав, що варіації в гені рецептора окситоцину (rs1042778TT) свідчать про більше відчуття довіри після вживання МДМА, але варіації генів рецепторів окситоцину не впливали на когнітивну або емоційну емпатію [590].

6.2.1.6 Фармакокінетична взаємодія лікарських засобів

Завершено дослідження сумісного застосування з МДМА після попереднього лікування ліками, що інгібують CYP2D6: пароксетином [591] та бупропіоном [592]. Крім того, завершено дослідження взаємодії з метилфенідатом [557] та декстрометорфаном [569]. МДМА зворотно інгібує CYP2D6 і знижує активність CYP3A4, при цьому функція CYP2D6 нормалізується через 10 днів. МДМА підвищує активність CYP1A2, виміряну за допомогою тесту з кофеїном, на 20-40%, коли CYP2D6 насичений або пригнічений [569]. У зв'язку з відомими ефектами пригнічення МДМА CYP2D6, дослідження взаємодії препарату з інгібіторами CYP2D6 детально представлені нижче. Додаткові фармакокінетичні параметри, отримані в ході досліджень взаємодії лікарських засобів, наведені в Додатковій таблиці 22: Ключові моменти клінічної фармакології та кардіологічної безпеки МДМА.

Пароксетин — це СІЗЗС, схвалений для лікування ПТСР, і пацієнти, зацікавлені в терапії за допомогою МДМА, швидше завсе, перебуватимуть на підтримуючому лікуванні цим препаратом. У рандомізованому, подвійному сліпому, перехресному, плацебо-

контрольованому дослідженні за участю здорових добровольців чоловічої статі, які були екстенсивними метаболізаторами CYP2D6 (N=7), пароксетин, який приймали протягом 3 днів перед прийомом МДМА, призводив до значного збільшення площі під кривою «концентрація-час» МДМА в плазмі крові від 0 до 27 годин (AUC_{27}) на +23%, AUC від нуля до нескінченності (AUC_{∞}) — на +27%, а також до значного збільшення максимальної концентрації МДМА у плазмі крові (C_{max}) — на +17% без значної різниці у показнику T_{max} МДМА [591]. Фармакокінетичні параметри, пов'язані з усуненням МДМА, показали значне зниження плазматичного кліренсу на -29%, ниркового кліренсу на -19% і печінкового кліренсу на -32%. Період напіввиведення збільшився з 8,3 до 9,9 години. Виявлено зниження C_{max} ННМА, метаболіту МДМА, на 21%, без суттєвих відмінностей в AUC_{27} , AUC_{∞} , K_e та періоді напіввиведення. ННМА показав зниження концентрації в плазмі зі зменшенням AUC_{27} на -28%, AUC_{∞} на -20% і C_{max} на -46%. Активний метаболіт МДА, який утворюється в результаті мінорного метаболізму, показав збільшення C_{max} на +17% і AUC_{27} на +16%. Після попереднього лікування пароксетином виведення з сечею (0-45 годин) вихідної сполуки МДМА збільшилося на 11%; виведення з сечею ННМА та НММА було на 27% та 16% нижчим, відповідно, порівняно з плацебо. Співвідношення значень C_{max} пароксетину та його метаболіту на 1-й та 3-й день продемонструвало триразове зниження, без відмінностей у T_{max} . Оскільки ці підвищення не були клінічно значущими, спонсор робить висновок, що лікарська взаємодія з раніше схваленими препаратами для лікування ПТСР, які також є інгібіторами CYP2D6, такими як пароксетин, буде прийнятною з точки зору безпеки для сумісного застосування з МДМА, хоча деякі суб'єктивні ефекти, викликані МДМА, можуть бути зворотними або послабленими [591].

Оскільки МДМА є інгібітором зворотного захоплення моноамінів, що призводить до вивільнення моноамінів та інгібує моноаміноксидазу-А [111], поєднання МДМА з інгібітором MAO може становити ризик провокування серотонінового синдрому та підвищення симпатичної активності, про що повідомлялося у чотирьох випадках смерті, пов'язаних з одночасним

вживанням МДМА та інгібітора MAO моклобеміду [112]. Однак нещодавнє дослідження *in vitro*, яке вивчало IC₅₀ МДМА та МДА відносно серотоніну (24,7 μ M та >8,5 μ M відповідно) та дофаміну (19,2 μ M і >8,4 μ M, відповідно) дійшли висновку, що інгібуючий потенціал (<20 %) навряд чи є релевантним при значеннях у плазмі крові, які спостерігаються у людей, та які, за оцінками, знаходяться в діапазоні 1 μ M [593].

Бупропіон — це інгібітор зворотного захоплення норадреналіну дофаміну, схвалений для лікування глибокої депресії та відмови від куріння, і пацієнти, зацікавлені в терапії за допомогою МДМА, можуть перебувати на підтримуючому лікуванні цим препаратом. Бупропіон інгібує CYP2D6, а також конкурентно інгібує CYP2B6, який метаболізує бупропіон до гідроксибупропіон. 125 мг МДМА HCl застосовували після 1 тижня попереднього лікування бупропіоном у подвійному сліпому, плацебо-контрольованому, перехресному дослідженні за участю 16 здорових добровольців з екстенсивним метаболізмом CYP2D6 (N=13) та проміжним метаболізмом (N=3). Попереднє лікування бупропіоном збільшувало C_{max} МДМА на +14% (p<0,01), AUC₂₄ на +33% (p<0,001) та подовжувало його t_{1/2} на +24% (p<0,01). На відміну від цього, попередня обробка бупропіоном знижувала C_{max} МДА на -15% (p<0,01) і зменшувала AUC₂₄ на -12%, але це не досягало значущості [592]. При повторному аналізі результатів за допомогою стереоселективних методів [574], попередня обробка бупропіоном збільшувала C_{max} R-МДМА на +9% і AUC від 0 до 24 годин (AUC₂₄) на +25%. Попередня обробка бупропіоном збільшувала C_{max} S-МДМА на +16% та AUC₂₄ на +38%. На противагу цьому, попередня обробка бупропіоном знижувала C_{max} R-МДА на -27% та AUC₂₄ на -26%, а також C_{max} S-МДА на -24% та AUC₂₄ на -20%. Попередня обробка бупропіоном знижувала C_{max} та AUC₂₄ стереоізомерів неактивних метаболітів, залежних від CYP2D6, приблизно на -40%. Зміни, які спостерігалися у проміжних метаболізаторів, були порівнянними з екстенсивними метаболізаторами, хоча вибірка проміжних метаболізаторів була невеликою (N=3). Хоча спостерігалися зміни стереоселективності на основі активності CYP2D6, вони навряд

чи мають клінічне значення. Кінетика стереоізомерів бупропіону та гідроксибупропіону не змінювалася при одночасному застосуванні з МДМА. Оскільки ці підвищення не мали клінічного значення, спонсор робить висновок, що лікарська взаємодія з несеротонінергічними препаратами, які також є інгібіторами CYP2D6, такими як бупропіон, може бути прийнятною з точки зору безпеки при сумісному застосуванні з МДМА.

6.2.2 Фармакодинаміка

6.2.2.1 Первинна фармакодинаміка

МДМА сприяє вивільненню та гальмує зворотне захоплення моноамінових нейромедіаторів, а також безпосередньо зв'язує або опосередковано активує рецептори наступного рівня, з дією на серотонінову систему, ймовірно, відповідальну за більшість суб'єктивних та фізіологічних ефектів у людини. МДМА асоціюється зі змінами в деяких нейрогормонах, а також з деякими з цих дій, ймовірно, відповідальних за деякі зміни в суб'єктивних і фізіологічних ефектах.

Зазвичай у дослідженнях на людях використовували дози від 1 до 2 мг/кг, а в терапевтичних дослідженнях застосовували фіксоване дозування, а не коригували дозування на основі мг/кг, щоб досягти більш узгодженої суб'єктивної реакції між окремими людьми. Фармакокінетика МДМА в організмі людини була охарактеризована у зразках крові та сечі при пероральному прийомі до 150 мг МДМА HCl [18]. МДМА є потрійним інгібітором зворотного захоплення моноамінів, і подібні психоактивні речовини цього класу виявляють потужну антидепресивну активність з потенційно сприятливим профілем безпеки [19, 20]. МДМА одночасно сприяє вивільненню, інгібує зворотне захоплення та подовжує тривалість перебування серотоніну, норадреналіну та дофаміну в синаптичній щілині, збільшуючи серотонінергічну, норадренергічну та дофамінергічну нейротрансмісію. МДМА має самообмежувальні суб'єктивні та фізіологічні ефекти, як описано вище.

На додаток до нейроендокринних і норадреналін-

опосередкованих ефектів, МДМА може впливати на подібні місця зв'язування на SERT, як і вже схвалені ліки від ПТСР Паксил і Золофт, які є СІЗЗС. Як і СІЗЗС Прозак, МДМА також інгібує MAO-A, щоб подовжити присутність серотоніну в синаптичній щілині [111]. Дослідження попереднього лікування або спільного застосування СІЗЗС з МДМА свідчать про те, що ця комбінація є безпечною в контрольованих умовах і що вона послаблює більшість ефектів МДМА. СІЗЗС послаблюють або усувають більшість суб'єктивних, фізіологічних та імунологічних ефектів МДМА, ймовірно, через конкуренцію за місця зв'язування на SERT, що може перешкоджати транспортно-опосередкованому вивільненню серотоніну [82, 594-597] (див. Додаткова таблиця 1: Короткий огляд ініційованих дослідниками випробувань з використанням МДМА). Додатковий вплив кожного СІЗЗС, окрім пригнічення зворотного захоплення, на генерування, вивільнення та деградацію серотоніну, ймовірно, є причиною розбіжностей у результатах спільного прийому СІЗЗС.

Роль вивільнення серотоніну на потенційно терапевтичні ефекти терапії за допомогою МДМА ще належить дослідити, однак зниження почуття товариськості та близькості до інших після попереднього прийому пароксетину свідчить про те, що вивільнення серотоніну, принаймні частково, пов'язане з просоціальними ефектами, які вважаються терапевтично значущими [82]. Ці суб'єктивні ефекти переважно зумовлені прямою або опосередкованою дією на 5HT_{2A}-рецептори [84, 190, 598], щонайменше в одному дослідженні зроблено висновок, що вплив МДМА на позитивний настрій принаймні частково зумовлений активацією рецептора 5HT_{2A} [84]. Отримані дані свідчать про те, що рецептор 5HT_{1A} був частково залучений до створення суб'єктивних ефектів МДМА [84, 188-190]. Дослідження з використанням збагаченого рецепторами картування функціональної зв'язності мозку (більш детально описане нижче) показало, що зміни функціональної зв'язності на картах, збагачених 5HT_{2A}-рецепторами, були пов'язані зі збільшенням кількості повідомлень про наявність духовного досвіду [599].

Дослідження MDMA на людях свідчать, що вивільнення норадреналіну також сприяє фармакодинамічним, фізіологічним і психологічним ефектам MDMA [225, 226, 228, 600, 601], з норадренергічними антагоністами, що послаблюють вплив MDMA на артеріальний тиск і настрій (див. Додаткова таблиця 1: Короткий огляд ініційованих дослідниками випробувань з використанням MDMA).

Більшість психостимулюючих та просоціальних або «ентактогенних» суб'єктивних ефектів MDMA блокуються після прийому подвійного SNRI дулоксетину [228, 601], і ці ефекти можуть бути пов'язані зі змінами в нейрогормонах, таких як окситоцин і копептин [601, 602]. Оскільки NET несподівано має більшу спорідненість до дофаміну, ніж DAT, він переважно виводить дофамін у ділянках мозку, де є більша концентрація NET, наприклад, у лобовій корі [603].

Деякі ефекти MDMA стосовно настрою і тривожності людини можна пояснити вивільненням дофаміну, виходячи з того, що попереднє лікування галоперидолом, антагоністом дофамінових рецепторів з частковою селективністю до підтипу рецепторів D2, знижувало викликаний MDMA позитивний настрій і підвищувало тривожність, хоча сам галоперидол був пов'язаний з дисфорією [604]. Дослідження, що порівнюють MDMA з дофамінергічними та адренергічними препаратами метилфенідатом і бупропіоном, свідчать про те, що вивільнення дофаміну та пригнічення його поглинання відіграють незначну роль, якщо взагалі відіграють, у виникненні ефектів MDMA [605]. MDMA, на відміну від метилфенідату, підвищував довіру, відкритість (відкритість до нового) та близькість до інших, а бупропіон подовжував перебіг суб'єктивних ефектів, не зменшуючи і не посилюючи їх [592].

6.2.2.2 Вторинна фармакодинаміка

MDMA спричиняє значне підвищення рівня нейрогормону окситоцину, нейрогормону, пов'язаного з довірою та приналежністю, [81, 606-608], що вперше було виявлено в натуралістичному дослідженні, в якому повідомлялося

про підвищений рівень окситоцину у відвідувачів клубів з виявленими рівнями МДМА в крові порівняно з відвідувачами клубів без виявлених рівнів МДМА [468]. і підтверджено в сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях [81]. Однак дослідження, які порівнювали збільшення емпатії або просоціальних ефектів МДМА з інтраназальним окситоцином, не виявили ознак того, що ці дві речовини викликають подібні ефекти, причому МДМА викликає більше почуття товариськості та емоційної емпатії, ніж окситоцин [53, 609]. Використовуючи піндолол для блокування рецепторів 5-HT_{1A}, які опосередковують ефекти окситоцину, Куйперс та його колеги визначили, що МДМА підвищує емоційну емпатію, тоді як окситоцин не справляє подібного впливу на показники емпатії та соціальної взаємодії [609]. Об'єднані дані шести плацебо-контрольованих внутрішньо-суб'єктивних досліджень за участю 118 учасників підтвердили збільшення емоційної емпатії без збільшення когнітивної емпатії [608]. Однак інтерпретація цих результатів була обмеженою, оскільки Куйперс і колеги [608, 609] не вимірювали внутрішньосуб'єктивну кореляцію суб'єктивних ефектів з кількома рівнями окситоцину після прийому МДМА, як це зробили Дюмон та його колеги у своєму клінічному дослідженні, що показало позитивну внутрішньосуб'єктивну кореляцію після прийому МДМА для окситоцину та просоціальних ефектів [81].

МДМА гостро підвищує концентрацію кортизолу, пролактину та адренкортикотропного гормону в залежності від дози [13, 14, 52, 83, 227, 549, 577, 610-613], тоді як рівень гормону росту не змінюється до 125 мг МДМА HCl [13]. Перехресне дослідження, що порівнювало ефекти МДМА та метилфенідату, показало, що МДМА підвищує рівень кортизолу в сироватці крові, тоді як метилфенідат такого ефекту не має [613]. Підвищення кортизолу та пролактину досягає піку приблизно через 2 години після введення МДМА [13, 549]. Друга доза 100 мг МДМА HCl, введена через 4 години після початкової дози 100 мг, викликає друге підвищення кортизолу в інтервалі, коли рівень кортизолу знижується [614], а доза 100 мг МДМА HCl, введена через 24 години після початкової дози, стимулює більше вивільнення кортизолу, але не пролактину [577].

Дози 0,5 і 1,5 мг/кг МДМА HCl підвищували рівень кортизолу за стресових умов порівняно з менш стресовими [615].

МДМА може впливати на рівень інших гормонів. У дослідженні впливу 0,5 та 1,5 мг/кг МДМА HCl у восьми осіб спостерігалася тенденція до підвищення рівня гормону дегідроепіандростерону (DHEA) після 0,5 мг/кг МДМА HCl та значне підвищення після 1,5 мг/кг МДМА HCl, причому пікові рівні спостерігалися через 2-3 години після вживання препарату [14]. Ці дані свідчать про зв'язок між вивільненням серотоніну та підвищенням рівня кортизолу в сироватці крові. Два дослідження виявили, що МДМА підвищує AVP [236, 601]. Жодне з досліджень не повідомляло про аналіз або висновки щодо будь-якого взаємозв'язку між рівнями AVP та суб'єктивними, емоційними або соціальними ефектами МДМА.

Дослідження, в якому застосовувався високопродуктивний метод виявлення з використанням рідинної хромато-графії/мас-спектрометрії для оцінки змін у хімічних маркерах («метаболомі») після прийому 100 мг МДМА HCl у 16 здорових добровольців, виявило підвищення рівня кортизолу, прегенолону та кальцитріолу, метаболіту вітаміну D, через 4 години після прийому МДМА [610]. Бокслер і його колеги виявили порівнянне підвищення кількох факторів (гідроксиейкозатетраєнової кислоти, дигідроксиейкозатетраєнової кислоти та октадекадієнової кислоти), пов'язаних з медіацією запалення, і інтерпретували це як ознаки запального процесу.

Дослідження із застосуванням збагаченого рецепторами картування та функціонального зв'язку у вибірці з 20 чоловіків показало, що 100 мг МДМА HCl активували ділянки мозку, які, як припускають, мають високу щільність 5HT_{1A} або високий рівень щільності SERT. Незважаючи на те, що не вдалося виявити значних змін у функціональному зв'язку після МДМА в ділянках мозку з високим вмістом рецепторів 5HT_{2A}, Діпаскуале та його колеги повідомили, що активність, яка спостерігалася в цих ділянках після МДМА, була пов'язана з повідомленнями про духовний досвід [599]. Це дослідження також виявило

зв'язок між часовим перебігом ефектів МДМА та змінами функціональної зв'язності в ділянках мозку, пов'язаних із щільністю 5HT_{1A}-рецепторів, і повідомило про зниження функціональної зв'язності в кількох ділянках кори, включаючи специфічні ділянки скроневої та лобової кори, а також острівця, різко після прийому МДМА. Інше дослідження функціональної зв'язності після введення 100 мг здоровим добровольцям показало зниження зв'язності мережі в правій інсулі/салієнсовій мережі [616], причому зниження зв'язності було пов'язане зі змінами суб'єктивних оцінок тривожності та тілесних відчуттів.

6.2.3 Фізіологічні ефекти

Фізіологічні ефекти з опублікованих літературних джерел представлені в наступних підрозділах; дані, отримані в ході клінічних досліджень Фази 2 і Фази 3, спонсорованих MAPS, включені в Розділ 6.4 Безпека МДМА для людини.

6.2.3.1 Центральна нервова система

Ранні дослідження МДМА у здорових добровольців за допомогою PET виявили зниження активності лівої амігдали та підвищення лобової активності [617]. Подальші дослідження на здорових добровольцях виявили ознаки зниження активності в R амігдалі та гіпокампі, зменшення зв'язку медіальної префронтальної кори з гіпокампом та зменшення зв'язку правої острівцевої/салієнсної мережі [616] (див. Додаткова таблиця 1: Короткий огляд ініційованих дослідниками випробувань з використанням МДМА). Зниження активності амігдали може свідчити про зниження реакції на потенційні загрози [618]. МДМА (100 мг МДМА HCl) підвищував суб'єктивні оцінки позитивного настрою у відповідь на позитивні спогади та знижував негативну реакцію на негативні спогади. Послаблення активності в лівій передній скроневій ділянці було виявлено після прийому МДМА під час відтворення найгірших спогадів [26].

Під час виконання завдання, яке вимагало утримувати в пам'яті візуальну цільову підказку, зорову увагу та гальмування реакції,

візуалізація мозку виявила зміни в тім'яній активності після прийому 75 мг МДМА HCl, на відміну від прийому плацебо [619]. МДМА підвищував активність у лобових ділянках і знижував активність у потиличних ділянках, як це було виміряно за допомогою функціональної МРТ (фМРТ) [620]. Зниження мозкового кровотоку в стані спокою в правій амігдалі та гіпокампі після прийому МДМА було пов'язане з більшою інтенсивністю суб'єктивних ефектів, про які учасники повідомляли самі [621]. Учасники, які отримували МДМА, демонстрували подібну мозкову активність під час читання або кодування списку слів, що свідчить про те, що вони докладали однакових зусиль для виконання обох завдань.

Вплив на поведінку

МДМА підвищує позитивний настрій і тривожність [12, 14-16] за показниками зміни свідомості та суб'єктивних ефектів. Люди, які отримують активні дози МДМА, визначені як 75-125 мг МДМА HCl, відчують ейфорію, позитивний настрій, бадьорість і позитивно переживають дереалізацію, що узгоджується з ранніми ретроспективними повідомленнями, але також повідомляють про тривогу, напругу і дисфорію, та занепокоєння через втрату контролю над собою [12, 14-16, 554] (див. Таблицю 32 і Таблицю 33 для більш детальної інформації). Існують докази того, що позитивний настрій і тривожність зростали зі збільшенням дози [12, 14, 80, 622]. Здорові люди повідомляли про більшу міжособистісну близькість з іншими [17, 80-83, 597]. Невідомо, чи підвищення позитивного та негативного настрою відбувалося одночасно або в різний час протягом усього періоду дії МДМА; дані двох різних груп свідчать про те, що піки негативного настрою можуть передувати пікам позитивного настрою [16, 604].

Люди повідомляли про відчуття тривоги або негативну дереалізацію під впливом МДМА, включаючи підвищену тривожність, пов'язану з втратою контролю, а також виникненням переслідуючих або заблокованих думок [12, 15, 17]. Більше інформації про вплив МДМА на афект можна знайти в Розділі 6.4.5 Потенціал зловживань.

Дослідження особистості, проведене до і після отримання

терапії за допомогою МДМА в рамках спонсорського дослідження (MP-1), показало підвищену відкритість до нового досвіду, пов'язаного з МДМА, у порівнянні з плацебо [623], результати подібні до тих, про які повідомлялося в дослідженнях людей, що отримували класичний психоделічний препарат псилоцибін [624, 625]. Невротизм зменшився як у групах МДМА, так і в групах плацебо, ймовірно, як функція супутньої психотерапії. Вагнер та його колеги також виявили, що зміни у відкритості до нового, на відміну від невротизму, були пов'язані зі зменшенням симптомів ПТСР [623].

МДМА може впливати на виявлення та сприйнятливість до вираження емоцій. Результати досліджень свідчать про те, що МДМА може змінювати спосіб обробки емоційної міміки або реакцію на неї. МДМА підвищував точність розпізнавання виразів позитивного настрою і був менш точним у розпізнаванні виразів негативного настрою [83], а також зменшував реакцію амігдали на гнівні обличчя, що свідчить про можливу зміну реакції на вираження гніву [38]. Незважаючи на суперечливі результати натуралістичного дослідження, контрольоване дослідження показало, що МДМА погіршує виявлення виразів страху [626]. Дослідження фМРТ показало, що 0,75 і 1,5 мг/кг МДМА HCl знижували сигналізацію в амігдалі у відповідь на гнівні обличчя порівняно з плацебо, не змінюючи реакцію на обличчя, що демонструють страх [38]. МДМА знижував неприязнь до звуків, пов'язаних з негативними емоціями [627]. Крім того, всупереч результатам раннього натуралістичного дослідження, описаного вище, є деякі докази того, що МДМА може спричинити вибіркові складнощі у розпізнаванні облич, що виражають страх [53, 557].

Щонайменше чотири дослідницькі групи опублікували відповідні результати досліджень на здорових добровольцях, які вивчали вплив МДМА на соціальне пізнання за допомогою декількох експериментальних парадигм, що оцінюють активність мозку під час епізодичного відновлення пам'яті та внесок окситоцину і кортизолу в гострі ефекти МДМА [38, 616, 620, 628, 629]. Результати включають зниження реактивності на змодельовану

соціальну ізоляцію, зниження негативної емоційної реакції на самостійно вибрані «найгірші» спогади, збільшення використання мови, пов'язаної з міжособистісною близькістю, підвищення емоційної емпатії та підвищення сприйняття емпатії партнера (див. Додаткова таблиця 1: Короткий огляд ініційованих дослідниками випробувань з використанням МДМА). У сукупності ці дослідження підтверджують, що МДМА має унікальні психологічні ефекти, відмінні від психостимуляторів, які можуть бути корисними в поєднанні з терапією.

МДМА у здорових учасників робить соціальну активність більш привабливою [630], людей більш щедрими по відношенню до друзів [631], і більш готовими довіряти незнайомцям у «грі на довіру». Замість того, щоб підвищувати довіру без розбору, довіра надавалась лише тим, хто заслуговує на довіру [628]. Дослідження на здорових контрольних групах, які порівнювали дози від 0,75 до 1 мг/кг і від 1,5 до 2 мг/кг, припускають, що вища доза мала більший просоціальний ефект, ніж нижча, тоді як нижча доза, можливо, збільшувала самотність, про яку повідомляли самі учасники, і використання мови, пов'язаної з емпатією [28, 29, 632, 633].

У дослідженні Беді та його колег МДМА викликав зміни в семантичному змісті мовлення, виміряні за допомогою програмного забезпечення для вивчення природної мови [27]. Близькість мови до понять «друг», «підтримка», «інтимність», «взаєморозуміння» та «емпатія» була підвищена порівняно з плацебо в групі МДМА, що може мати певне значення для використання МДМА в терапії. МДМА не впливав на загальну структуру мовлення учасників, і ці висновки були підтверджені в додатковій вибірці з використанням іншого методу аналізу. У дослідженні Беді та його колег повідомлялося про більш активне використання соціальних слів і слів, що описують емоції [634]. Систематичне вивчення висловлювань (дискурсу) учасників дослідження MAPS MP-1, проведене незалежним дослідником, виявило більшу увагу і турботу про терапевтів та інших людей в учасників, які отримували МДМА, порівняно з неактивним плацебо [635].

Сенсомоторні рефлекторні реакції

МДМА не має гострого впливу на відповіді на завдання, що вимагають уваги та реакції на візуальні стимули або візуально представлені слова [17, 617], але було показано, що він перешкоджає виконанню тесту на підстановку цифр-символів — показника уваги, психомоторної швидкості та зорової пам'яті [12]. Доза 75 мг покращувала швидкість візуального відстеження, але погіршувала оцінку положення заблокованого (закритого) об'єкта в дослідженні гострого впливу на навички, що використовуються для керування автомобілем [636], хоча і не впливала на моніторинг продуктивності [637]. Згодом у рамках дослідницького консорціуму «Водіння під впливом психоактивних речовин, алкоголю та медикаментів» (DRUID), що фінансується грантом Європейського Союзу, було проведено низку досліджень, у яких ретельно вивчався вплив МДМА на здатність відстежувати ситуацію на дорозі та слідувати за автомобілем як у стані стимуляції, так і в звичайному дорожньому русі. Одноразовий прийом 25 мг, 50 мг, 75 мг або 100 мг МДМА HCl не спричиняв жодних ефектів, пов'язаних з дозою або концентрацією, на ефективність водіння і був визнаний загалом безпечним для водіння в терапевтичних дозах без втрати сну або алкогольного сп'яніння [638-642]. В одному з цих досліджень тести на водіння проводили через 3-5 годин після прийому 75 мг МДМА HCl. Суб'єкти повернулися на наступний день для повторення тестів на водіння між 27 і 29 годинами після прийому МДМА. Хоча зміни в когнітивних функціях і психомоторних навичках відбувалися під час пікових ефектів препарату, вони не були виявлені на наступний день. Гострі ефекти, такі як надмірна обережність і погіршення позиційної пам'яті, підтримують утримання від водіння або використання важкої техніки [643] під час сеансів дозування.

МДМА викликає незначні зміни у зоровому або слуховому сприйнятті, включаючи зміни яскравості або кольорів, звуки здаються ближчими або віддаленими, прості візуальні спотворення [11, 12, 14, 15], та зміну сприйняття часу [14, 16, 17]. Учасники також відчували зміну сприйняття часу та зміну сенсу або значущості сприйняття після вживання МДМА. Існує мало ознак того, що МДМА

спричиняє будь-які сильні зміни в самосвідомості або контролі над досвідом [14].

Жінки повідомляли, що відчували всі суб'єктивні ефекти МДМА більш інтенсивно, ніж чоловіки, але особливо ті, що пов'язані зі змінами сприйняття [15, 188, 598]. Вплив МДМА на сприйняття не вивчався в спонсорованих дослідженнях.

Температура тіла

Гроб та його колеги зазначили, що в дослідженні безпеки Фази 1 було виявлено, що МДМА спричиняв значне підвищення температури тіла у деяких здорових добровольців [549]. Однак це підвищення було швидкоплинним і терпимим у контрольованих клінічних умовах. Дослідження, проведені іншими дослідниками, показали, що дози від 1,5 до 2 мг/кг МДМА HCl викликали незначне підвищення температури тіла, яке не було клінічно значущим [15, 232, 595, 598] і на це підвищення не впливала температура навколишнього середовища [215]. Крім того, 2 мг/кг спричиняло незначне, але статистично значуще підвищення температури тіла із середнім підвищенням на 0,6°C за прохолодної (18°C) та теплої (30°C) температури навколишнього середовища [215]. Додаткова доза, вдвічі більша за початкову дозу МДМА, підвищувала температуру тіла, але не більше, ніж очікувалося після кумулятивної дози [265].

Термогенні ефекти МДМА відрізняються від злорякисної гіпертермії і опосередковані норадренергічною сигналізацією, яка сприяє периферичним ефектам МДМА, впливаючи на шкірну вазоконстрикцію кровотоку і стимуляцію теплопродукції, і послаблюється ліками, що блокують норадреналін. Учасники клінічних досліджень не займаються активними фізичними вправами і сидять або лежать протягом усього часу дії ліків. Можливо, що погіршення тепловіддачі в гарячому середовищі, посилення теплоутворення під час фізичних навантажень, взаємодія серотонінергічних психоактивних речовин і потенційне порушення механізмів центральної терморегуляції сприяють виникненню гіперпірексії (температура тіла >41 °C) у людей, які приймають екстазі в неконтрольованих умовах.

У порівнянні з плацебо, результати дослідження 74 осіб, які приймали МДМА в пероральних дозах від 70 до 150 мг МДМА HCl (1,35-1,8 мг/кг), показали, що у чоловіків температура тіла підвищувалася сильніше, ніж у жінок, коли їм давали дозу МДМА в мг/кг [15]. Подальші дослідження не підтвердили цю статеву різницю [38, 570]. У звіті на вибірці з 17 чоловіків і жінок повідомляється про вищу температуру в ротовій порожнині у жінок [588]. До поправки на кількість тестів у дослідженні впливу генотипів, пов'язаних із серотоніном, на МДМА, повідомлялося про вищу температуру тіла у людей з варіантом гена TRH-2, але ці результати перестали бути значущими після застосування поправок [589]. Огляд клінічних плацебо-контрольованих лабораторних досліджень, проведених без спонсорської підтримки, показав, що спосіб вимірювання впливає на варіабельність результатів температури тіла, причому оральна і барабанна, але не пахвова температура часто піднімається вище 38°C в межах помірної гіпертермії при 125 мг МДМА HCl.

6.2.3.2 Серцево-судинна система

МДМА викликає симпатоміметичні ефекти, які включають підвищення кров'яного тиску і частоти серцевих скорочень, вперше зафіксовані Даунінгом [36] і відтворені іншими дослідницькими групами в США і Європі [11, 13-15, 37-39, 232]. Також було виявлено, що МДМА зменшує дихальну синусову аритмію, природну зміну частоти серцевих скорочень протягом кожного дихального циклу [644]. Серцево-судинні ефекти МДМА зазвичай вперше проявляються через 30-45 хвилин після прийому [36], досягають піку між 1-2 годинами після прийому [16, 37], слабшають через 3-5 годин після прийому. У чоловіків, які отримували таку саму дозу МДМА (мг/кг), що й жінки, спостерігалось значно більше підвищення артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у дослідженні, яке узагальнило та об'єднало дані низки досліджень МДМА за участю людей [15]. У цих дослідженнях не повідомлялося про дискомфорт або підвищений дистрес, що супроводжував серцево-судинні реакції.

Підвищення артеріального тиску вище 140/90 мм рт.ст. спостерігалось приблизно у 5% учасників досліджень, які отримували разову дозу щонайменше 100 мг МДМА HCl у клінічному дослідженні Фази 1 [13, 17]. Пейро та його колеги спостерігали підвищення артеріального тиску вище 150/90 мм рт.ст. у всіх 10 учасників, які отримували 50 мг, а потім 100 мг МДМА HCl через 2 години [265] (див. Додаткова таблиця 1: Короткий огляд ініційованих дослідниками випробувань з використанням МДМА). У порівнянні з 100 мг МДМА HCl і плацебо, які вводили з інтервалом 4 години, дві дози по 100 мг з інтервалом 4 години значно підвищували САТ, тоді як інші фізіологічні ефекти не були суттєво підвищені порівняно з показниками, що спостерігалися після одноразового прийому дози. Жодна з цих осіб не потребувала клінічного втручання, а артеріальний тиск повернувся до норми, коли дія препарату зменшилася [13, 17, 265].

В ініційованому дослідником дослідженні безпеки та переносимості терапії за допомогою МДМА для лікування розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю, після детоксикації [645], дослідники повідомляють, що в одного учасника з контрольованою гіпертензією спостерігалось транзиторне аномальне підвищення артеріального тиску (САТ/ДАТ 183/118 мм рт. ст.) через дві години після початкової дози 125 мг МДМА HCl, що пояснювалось тим, що учасник забув прийняти ліки від гіпертензії. Додаткову дозу було відмінено, стан учасника був безсимптомним і не потребував медичного втручання. Учасник прийняв ліки від гіпертонії перед наступною другою дозою і не відчув аномальних змін артеріального тиску. Цей незалежний звіт підтримує стратегію спонсора щодо пом'якшення наслідків, яка полягає в тому, щоб учасники продовжували приймати ліки від гіпертонії під час лікування за допомогою МДМА-терапії.

Антагоніст α 1- і бета-адренергічних рецепторів карведилол здатний знижувати викликане МДМА підвищення артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і температури тіла при прийомі за 1 годину до прийому МДМА, не впливаючи на суб'єктивні

ефекти МДМА, що вказує на те, що вивільнення норадреналіну в першу чергу відповідає за серцево-судинні ефекти МДМА [227]. Інші супутні антигіпертензивні препарати або змінюють деякі з ефектів МДМА [626], або суттєво не знижують викликане МДМА підвищення артеріального тиску [225].

6.2.3.3 Печінкова система та інші лабораторні показники

Дослідження функції печінки приблизно через 1 місяць після вживання МДМА у 166 учасників, більшість з яких раніше не вживали МДМА, не виявило жодних постнаркотичних змін [232]. У перших двох спонсорованих клінічних дослідженнях Фази 2 (МР-1, МР-2) оцінювали функцію печінки після завершення двох або трьох сліпих сеансів дозування. Значення, які відрізнялися від встановлених вікових норм, оцінювалися на предмет клінічної значущості. У подальших дослідженнях, що підтримувалися спонсорами, лабораторні оцінки функції печінки після сеансів дозування не проводилися, і в цих дослідженнях не повідомлялося про жодні ПР, пов'язані з функцією печінки.

Таблиця 8: Перелік усіх аномальних клінічно значущих змін лабораторних показників у двох учасників МР-2

Лабораторне значення	Аномальне значення тесту	Значення на базовому рівні	Нормальне значення/діапазон	Доза МДМА HCl
Білірубін	2,8	2,2	<2.5 мг/дл	125 мг
ШОЕ	32	2,4	<10 мм	125 мг

Два учасники дослідження МР-2 повідомили про два клінічно значущі відхилення від норми лабораторних показників. Одним з них було підвищення білірубіну в особи з сімейним анамнезом підвищеного білірубіну (ймовірно, синдром Жильбера), доброякісного захворювання печінки, при якому печінка не може належним чином переробляти білірубін, причому підвищення відбулося після відкритого лікування початковою дозою від 125 мг до 150 мг МДМА HCl. Сімейний анамнез помірно підвищеного білірубіну вважається індикатором синдрому Жильбера. Рівень білірубіну може свідчити про зниження

функції печінки, але печінкові ферменти на той час були в нормі, що підтверджує інтерпретацію, що рівень білірубину був дещо підвищеним порівняно з вихідним рівнем через спадкові фактори. Інший аномальний лабораторний показник — підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), що є маркером запалення, а не специфічним маркером функції печінки, — був виявлений у пацієнтки з раком молочної залози в анамнезі. Це значення було зафіксовано через 3 місяці після останнього прийому МДМА як не пов'язана з ним ПР.

Таблиця 9: Середні значення ALT на початковому рівні та через 2 місяці після двох сеансів дозування в учасників МР-1

Часовий проміжок	Плацебо	МДМА HCl (125 мг)
Базовий показник	25,6 (13,4) N=8	22,75 (12,89) N=12 ^a
Первинна кінцева точка Після двох сеансів дозування	26,4 (13,5) N=8	19,7(12,7) N=13

^a У дослідженнях, проведених після досліджень МР-1 та МР-2, печінкові панелі або інші лабораторні тести не проводилися.

Клінічно значущих змін функції печінки в досліді МР-1 не спостерігалось. Показники лабораторних аналізів були в межах норми в дослідженні МР-1. У ході клінічних досліджень Фази 1, проведених поза межами спонсорської підтримки, які передбачали введення МДМА здоровим добровольцям, не було опубліковано жодних результатів щодо показників функції печінки після прийому МДМА. В цих дослідженнях не повідомлялося про несприятливий вплив на печінку.

6.2.3.4 Ниркова система

Серцево-судинні ефекти, що корелюють з AVP в крові, були виявлені у жінок гостро після прийому 125 мг МДМА HCl [601], і цей результат був відтворений в іншому дослідженні, в якому повідомлялося, що 47,5 мг МДМА HCl викликав гостре підвищення AVP і невелике зниження натрію в плазмі крові в той час доби, коли не очікувалося, що він зміниться, у вибірці,

що складалася з чоловіків [236].

Вивільнення норадреналіну, індуковане МДМА, призводить до непрямой активації системи AVP, ймовірно, стимулюючи секрецію копептину (CTproAVP), 39-амінокислотного глікопептиду, який є С-кінцевою частиною попередника пре-проAVP, що безпосередньо впливає на AVP. Серцева недостатність зазвичай асоціюється з гіпонатріємією, а також характеризується підвищеними концентраціями базального AVP і CTproAVP у людей [471]. Внутрішньосерцевий тиск, внутрішньоартеріальний тиск, ангіотензин II, біль та адренергічні ($\alpha 2$) подразники центральної нервової системи також можуть впливати на секрецію AVP [459]. Підвищена концентрація CTproAVP була описана в декількох дослідженнях як сильний предиктор смертності у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і гострою серцевою недостатністю [460].

6.2.3.5 Імунна система

Різні групи вивчали імунологічні ефекти МДМА в лабораторних умовах, а дослідження на чоловіках, проведені іспанськими вченими, показали, що 100 мг МДМА HCl має імуносупресивну та протизапальну дію [596, 614, 646-648]. Результати включали зниження кількості клітин CD4, зменшення співвідношення CD4/CD8, послаблення проліферації лімфоцитів у відповідь на мітоген та збільшення кількості природних кілерів (NK), причому ефекти зменшувалися, але все ще виявлялися через 24 години після введення препарату. Ці дослідники також виявили, що МДМА зменшує вироблення прозапальних цитокінів (див. Додаткова таблиця 1: Короткий огляд ініційованих дослідниками випробувань з використанням МДМА). Загалом, МДМА знижував концентрацію Th1-цитокінів, включаючи IL-2, і збільшував кількість Th2-цитокінів, включаючи IL-4, виміряних у крові. Зміни подібної величини і тривалості раніше відзначалися після вживання інших психоактивних речовин, таких як алкоголь або кокаїн [647, 648]. Цікаво, що мета-аналіз і мета-регресія 20 досліджень, які вивчали маркери запалення при ПТСР, виявили

зв'язок зі збільшенням IL-6, IL-1, TNF- та INF-, що відповідає хронічному запаленню низького ступеня [276]. Будь-який вплив МДМА на ці імунні маркери ще належить дослідити.

Імунологічні зміни, що спостерігалися після початкової дози МДМА, були посилені другою дозою ідентичного розміру, введеною через 4 або 24 години після початкової дози [614, 649]. З огляду на ці дані, можливо, що введення меншої додаткової дози через 1,5-2,5 години після першої дози може дещо посилити імунологічні ефекти, спричинені початковою дозою МДМА.

На сьогоднішній день клінічне значення цих імунологічних даних не встановлено, і в дослідженнях ПТСР не було виявлено жодних повідомлень про збільшення кількості інфекцій, пов'язаних з прийомом МДМА.

6.2.3.6 Репродуктивна система

Дані про вплив МДМА на організм людини під час вагітності обмежені. Кілька епідеміологічних досліджень намагалися вивчити це питання і отримали неоднозначні результати [650-652]. Опитування 96 жінок у Великій Британії у 2012 році про вживання наркотиків під час вагітності виявило зв'язок між рівнем пренатального вживання екстазі та затримкою розвитку дитини у віці 12 місяців: у немовлят, які вживали екстазі, спостерігалася затримка розумового та моторного розвитку, але не мовного та емоційного розвитку [653]. Ці результати повторилися в опитуванні 2016 року 96 матерів, які повідомили про більш інтенсивне вживання екстазі ($1,3 \pm 1,4$ таблетки на тиждень) під час вагітності. Немовлята мали затримку моторного розвитку у віці від 4 місяців до 2 років, яка не була пов'язана з іншими факторами, пов'язаними з наркотиками або способом життя [654]. Підозри щодо тератогенності для людини або дані, що підтверджують генотоксичний потенціал, відсутні, а неклінічні дослідження репродуктивної токсичності, що стосуються ранніх термінів вагітності людини, були завершені і продемонстрували результати, які не викликають серйозних підозр щодо тератогенності/фетотоксичності для людини.

6.2.3.7 Пізнання та продуктивність

Дослідження оцінювали гострий вплив МДМА на сприйняття та пізнання одразу після вживання МДМА, зазвичай у дозах від 75 до 125 мг МДМА HCl (або від 0,5 до 1,5 мг/кг). У цих дослідженнях гострі суб'єктивні ефекти досягали піку через 90-120 хвилин після перорального прийому і поверталися до рівня, що передував прийому препарату, через 3-6 годин [17, 633, 636]. Підгострі ефекти, оцінені в контрольованих і натуралістичних дослідженнях, виникали через 1-3 дні після прийому препарату, але зникали через 7-14 днів [14, 545, 655]. Дослідження варіацій генів, пов'язаних із серотоніном, в об'єднаній вибірці показало, що люди з варіантом гена 5HT_{2A} повідомили, що відчувають більше «хорошого ефекту від наркотиків», «довіри», «піднесеного настрою» і «мрійливості», а люди з варіантом гена 5HT_{1A} повідомили про вищий «хороший ефект від наркотиків», «близькість до інших» і нижчі оцінки «поганого ефекту від наркотиків» [589]. Люди з варіантом гена SERT повідомляли про більший «страх» і «депресію» після вживання МДМА.

Друга доза МДМА через 2 години після першої не посилювала суб'єктивні ефекти понад початкову дозу, що було інтерпретовано Пейро та його колегами як свідчення толерантності до цих ефектів [265]. Коли дві дози по 100 мг вводили з інтервалом у 4 години, більшість суб'єктивних ефектів були порівнянними з ефектами після одноразової дози, незважаючи на подвоєну кількість МДМА в плазмі [575]. Примітно, що друга доза в цьому дослідженні була ідентичною першій дозі, на відміну від спонсорованих досліджень, де друга доза була вдвічі меншою від початкової. Більш детальну інформацію про суб'єктивні ефекти див. у Розділі 6.2.3 Фізіологічні ефекти.

Більш ранні результати, отримані на об'єднаній групі наркозалежних учасників, свідчать про відмінності в інтенсивності суб'єктивних ефектів, причому жінки повідомляли про більшу інтенсивність усіх суб'єктивних ефектів, а особливо ефектів сприйняття [15]. Однак ті ж самі дослідники провели більший об'єднаний аналіз 10 клінічних досліджень (n=194), що вивчали

предикторні змінні фізіологічної та психологічної реакції на МДМА у здорових добровольців, і повідомили, що після коригування на масу тіла стать більше не була предиктором концентрації в плазмі або суб'єктивних ефектів [570]. Використовуючи одновимірний аналіз, після коригування дози на масу тіла, дослідження показало, що учасники з вищими балами за особистісною рисою «відкритість до нового», прогнозували більшу «близькість», сильніше зниження «загальної інактивації», а також вищі показники відчуття «океанської безмежності» та «візіонерської реструктуризації», тоді як учасники з вищими показниками за особистісною рисою «невротизм» або «тривожність» були більш схильні до неприємних або тривожних реакцій. Окремі аналізи об'єднаних вибірок також не підтвердили ці статеві ефекти [554].

Аналіз змін у вираженості симптомів ПТСР та змін у особистісних рисах «відкритість до нового» та «невротизм» після терапії за допомогою МДМА, виявило значне збільшення відкритості до нового в групі терапії за допомогою МДМА порівняно з терапевтичною групою з плацебо [656]. Відкритість до нового, а не невротизм, модерувала зв'язок між лікуванням МДМА та зменшенням симптомів ПТСР, що вказує на те, що відкритість до нового може бути потенційним механізмом терапевтичних змін. Оскільки риса особистості «відкритість нового до досвіду» була зареєстрована як предикторна змінна позитивного досвіду вживання МДМА [570], автори припускають, що ці результати підтверджують модель лікування за допомогою сеансів з декількома дозами. Оскільки учасники з більшою ймовірністю стають більш відкритими до досвіду після кожного сеансу, учасники з ПТСР можуть отримати більшу користь від наступних сеансів прийому, що виправдовує 3-сеансовий пакет лікування МДМА.

Вплив МДМА на сприйняття не вивчався в рамках спонсорованих досліджень. Вплив МДМА на сприйняття є результатом прямої або опосередкованої дії на 5HT_{2A}-рецептори; спільне застосування антагоніста 5HT_{2A} кетансерину зменшувало зареєстровані зміни сприйняття, а також усувало незначне підвищення температури тіла після прийому

1,5 мг/кг МДМА HCl [598], тоді як спільне застосування з антагоністом 5HT_{1A} піндололом не впливало на зміну сприйняття [188].

6.3 Ефективність МДМА в різних групах населення

6.3.1 ПТСР

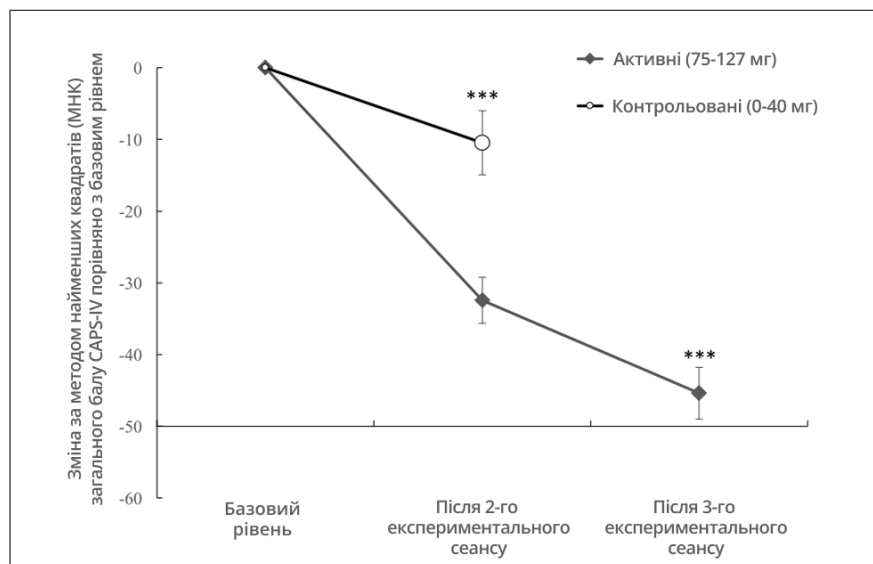
У поєднанні з терапією, МДМА дозволяє людям зіткнутися з емоційно насиченими спогадами, думками чи почуттями та обміркувати їх, і, можливо, через зміни в настрої та сприйнятті, підвищити емпатію та співчуття до інших і до себе [41, 51, 78]. У субдослідженні MP-8 шкалу самоспівчуття [657] застосовували до та через 2 місяці після терапії з використанням МДМА. Попередні результати цього невеликого субдослідження (N=7) були багатообіцяючими; учасники мали низький рівень самоспівчуття із середнім загальним балом $2,4 \pm 0,63$ до початку дослідження і зазнали зростання до помірного рівня самоспівчуття із середнім загальним балом $2,8 \pm 0,84$. У цій оцінці зросла доброта до себе і почуття загальної людяності, тоді як самозасудження і почуття ізоляції в середньому знизилися в межах досліджуваного контингенту.

Дані про ефективність клінічного дослідження Фази 2

У завершених спонсорських клінічних дослідженнях Фази 2 терапії за допомогою МДМА використовувалися визнані золоті стандарти оцінки стану або симптомів, що застосовуються клініцистами. Первинним показником ефективності в перших шести клінічних дослідженнях Фази 2 терапії за допомогою МДМА була Шкала ПТСР, що застосовується лікарем (CAPS-IV) відповідно до DSM-IV, яка являє собою встановлене напівструктуроване інтерв'ю, проведене підготовленим лікарем [658-660]. Загальний показник тяжкості CAPS-IV включає в себе показники частоти та інтенсивності для трьох областей симптомів: повторне переживання, уникнення та гіперактивність. Незалежний експерт, який не бачить учасників під час жодного з сеансів

терапії, проводить опитування CAPS-IV під час базового візиту та в первинній кінцевій точці (через 1 або 2 місяці після сліпого сеансу терапії за допомогою MDMA). Вторинні кінцеві точки включають оцінку через 1-2 місяці після третього прийому препарату та через 12 місяців після останнього курсу лікування.

Рисунок 3: Середні значення за методом найменших квадратів для оцінки змін у CAPS-IV від вихідного рівня до після 3-го сеансу дозування



На Рисунок 3 показано об'єднані середні бали за шкалою загальної тяжкості CAPS-IV для спонсорованих досліджень (MP-1, MP-2, MP-4, MP-8, MP-9, MP-12), отримані в результаті порівняння активної дози (від 75 мг до 125 мг MDMA HCl) та дози плацебо (40 мг MDMA HCl) у первинній кінцевій точці через 1-2 місяці після другого прийому препарату та через 1-2 місяці після третього прийому препарату (кінець першої стадії) [31]. Незважаючи на незначні відмінності в дизайні досліджень, включаючи тривалість часу після другого прийому до оцінки результатів (від 3 до 8 тижнів) і мову CAPS (англійська

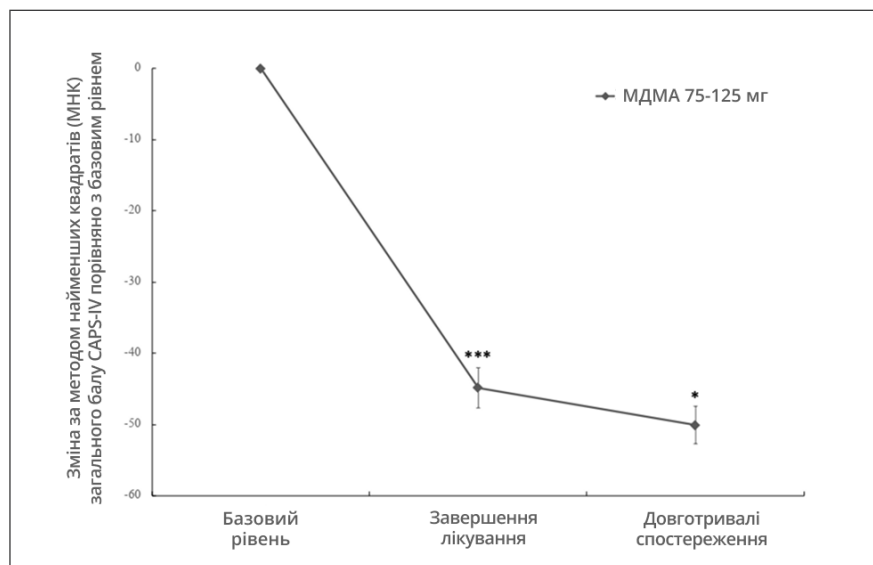
або перекладена), ці результати демонструють відтворюваність і узагальнюваність у численних міжнародних дослідженнях терапії за допомогою МДМА в лікуванні хронічного ПТСР. Групи плацебо та групи порівняння переходять до 2-ї стадії після досягнення первинної кінцевої точки; тому в цих групах CAPS не застосовували наприкінці 1-ї стадії. Групи активних доз (100 мг та 125 мг МДМА HCl) не переходили, тому дані для кінцевих точок Стадії 2 відсутні.

У всіх дослідженнях спостерігається тенденція до зниження показників CAPS-IV у первинній кінцевій точці після двох сеансів терапії за допомогою МДМА. Результати первинної кінцевої точки після активних початкових доз від 75 мг до 125 мг МДМА HCl з додатковою половинною дозою, що вводиться через 1,5-2,5 години, виявляються нижчими, ніж результати плацебо або порівняльної дози після двох сеансів прийому. Результати двомісячного спостереження наприкінці першої стадії після третьої сесії дозування в сліпому або відкритому режимі демонструють подальше зниження середнього балу за шкалою CAPS.

У всіх дослідженнях показники CAPS-IV мали тенденцію до зниження у вторинній кінцевій точці після двох відкритих сеансів терапії з використанням МДМА, що узгоджується з результатами 1-го етапу. Результати вторинної кінцевої точки у перехресній групі, яка отримувала активну дозу від 100 мг до 125 мг МДМА HCl після прийому дози компаратора або плацебо на Стадії 1, знаходяться в діапазоні результатів учасників, які отримували активні дози на Стадії 1. На момент завершення лікування (кінець 1 або 2 стадії, фінальна оцінка) показники тяжкості за CAPS-IV знизилися на 44,8 бала (SD 2,82), розмір ефекту d Коена становив 1,58 [33]. Тяжкість симптомів залишилася практично такою ж, як і на момент завершення лікування, при оцінці принаймні через 12 місяців, причому показники знизилися ще на 5,2 бала, що свідчить про стійке зменшення симптомів після терапії за допомогою МДМА (Рисунок 4). Кількість учасників, які більше не відповідали критеріям ПТСР, зростала від завершення лікування (56,0%) до довгострокового спостереження (67,0%) [33]. Однак відсутність

контрольної групи під час 12-місячного спостереження обмежує інтерпретацію цих результатів і вимагає подальшого дослідження.

Рисунок 4: Середні значення за методом найменших квадратів зміни CAPS-IV від вихідного рівня до довгострокового спостереження



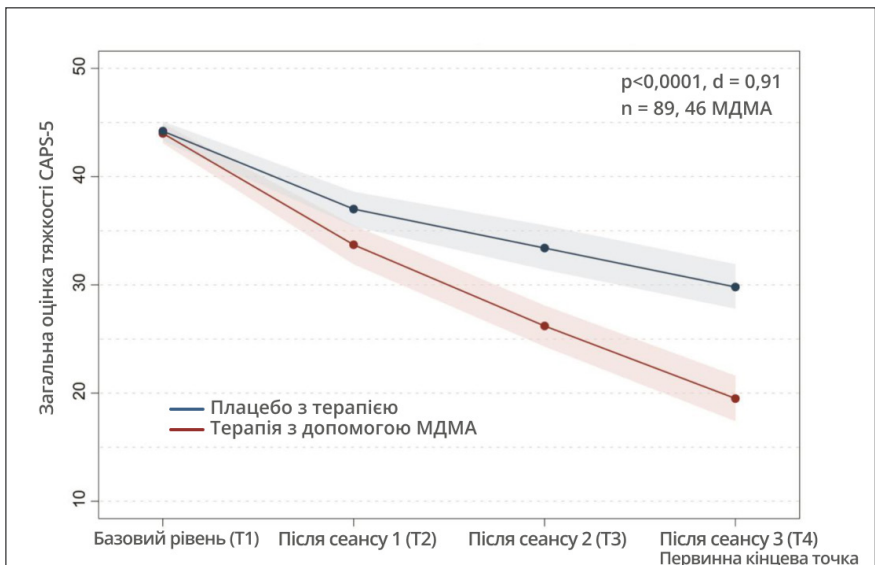
Після завершення цих досліджень спонсор оцінив симптоми ПТСР за допомогою CAPS-5, розробленого з урахуванням діагностичних критеріїв ПТСР, наведених у DSM-5. Як і CAPS-IV, оновлений CAPS-5 являє собою структуроване інтерв'ю, яке проводить незалежний сліпий експерт, який не був присутній під час жодної терапевтичної сесії. Загальна кількість балів за CAPS-5 варіюється від 0 до 80 [661]. CAPS-5 використовувався в завершених клінічних дослідженнях Фази 2 MPVA-1, MP 16 і MP 17, в завершеному клінічному дослідженні Фази 3 MAPP1, а також у майбутніх запланованих дослідженнях терапії за допомогою МДМА у людей з ПТСР.

Дані про ефективність клінічного дослідження Фази 3

Дані щодо ефективності, отримані в ході ключового

клінічного дослідження Фази 3, MAPP1, були позитивними і підтверджують висновки клінічних досліджень Фази 2. МДМА як доповнення до підтримуючої терапії виявився статистично кращим засобом для лікування ПТСР за шкалою CAPS-5 від базової до первинної кінцевої точки через 8 тижнів після трьох сліпих сеансів дозування порівняно з терапією в парі з неактивним плацебо ($p < 0,0001$, $d = 0,91$) [30]. Об'єднані середні бали загальної тяжкості за CAPS-5 для MAPP1 показані на Рисунку 5, як показано в порівнянні терапії за допомогою МДМА та плацебо у групах терапії на початковому рівні (T1); через три тижні після першого прийому препарату (T2); через три тижні після другого прийому препарату (T3); і в первинній кінцевій точці, через вісім тижнів після третього прийому препарату (T4).

Рисунок 5: Зміна середнього балу CAPS-5 від базового до первинного результату

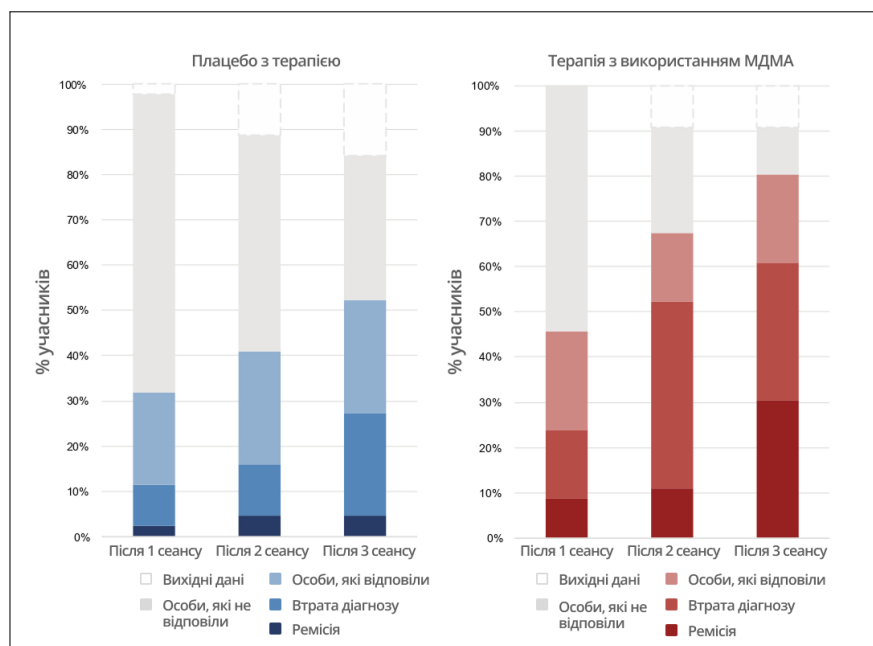


Відтворено за матеріалами Nature

Аналіз респондентів показав, що в первинній кінцевій точці

88% учасників групи MDMA-асистованої терапії мали клінічно значуще поліпшення, визначене як зниження на >10 балів за шкалою CAPS-5, порівняно з 62% учасників групи плацебо. Крім того, 67% учасників групи MDMA-асистованої терапії більше не відповідали діагностичним критеріям ПТСР, порівняно з 32% у групі плацебо, 33% учасників групи MDMA-асистованої терапії вважалися такими, що перебувають у ремісії, з загальним балом тяжкості за шкалою CAPS-5 менше 11 і втратою діагнозу ПТСР, порівняно з 5% учасників групи плацебо, див. Рисунок 6.

Рисунок 6: Реакція на лікування та ремісія у групах лікування



Відміна визначається як дострокове припинення лікування після рандомізації; пацієнти, які не відповіли, не показали клінічно значущого поліпшення, що визначається як зниження на <10 балів за CAPS-5; пацієнти, які відповіли, показали клінічно значуще поліпшення, що визначається як зниження

на >10 балів за CAPS-5; втрата діагнозу визначається специфічним діагностичним показником за CAPS-5; ремісія визначається як втрата діагнозу і загальний бал за CAPS-5 <11 балів. Взято з журналу Nature Medicine [30].

Тривале подальше дослідження серед учасників 3 фази, які були рандомізовані для отримання МДМА або плацебо з терапією в основному дослідженні, триває з метою оцінки стійкості отриманих результатів. Про ці результати буде повідомлено після завершення дослідження.

6.3.2 Соціальна тривожність у дорослих з аутизмом

Основним інструментом дослідження соціальної тривожності у людей з аутизмом є шкала соціальної тривожності Лібовіца (LSAS). Цей сліпий для спостерігача вимір є визнаним клінічним показником соціальної тривожності, який оцінює страх та уникнення в різних ситуаціях. LSAS складається з 24 пунктів, кожен з яких оцінюється за чотирибальною шкалою (від 0 до 3), з підшкалами для страху перед виконанням, уникнення виконання, соціального страху та соціального уникнення.

Дані були проаналізовані, і результати з'явилися в наступній публікації [89]. Покращення показників за шкалою LSAS від базового візиту до первинної кінцевої точки було значно більшим у групі МДМА порівняно з групою плацебо ($P=0,037$), а розмір ефекту d Коена, плацебо-віднятий, був дуже великим ($d=1,4$, ДІ: $-0,074$, $2,874$). Зміна балів за шкалою LSAS від базового візиту до 6-місячного спостереження показала подібні позитивні результати ($P=0,036$) з розміром ефекту d Коена $1,1$ (ДІ: $-0,307$, $2,527$). Дані з безпеки та ефективності дослідження були опубліковані [89].

6.3.3 Тривога, пов'язана з небезпечною для життя хворобою

MAPS вивчає вплив терапії за допомогою МДМА на людей, які відчувають тривогу перед обличчям потенційно небезпечної для життя хвороби. Рукопис, що містить результати дослідження, був опублікований у журналі Scientific

Reports у листопаді 2020 року. Учасники з тривогою через небезпечні для життя захворювання були рандомізовані для отримання MDMA (125 мг MDMA HCl) або плацебо у поєднанні з двома восьмигодинними терапевтичними сесіями. У первинній кінцевій точці група MDMA мала більше середнє значення (SD) зниження балів за опитувальником тривожності за шкалою State-Trait Anxiety Inventory (STAI) -23,5 (SD: 12,3), що свідчить про меншу тривожність, порівняно з групою плацебо -8,8 (SD: 14,7); проте різниця між групами не була статистично значущою [90].

6.3.4 Розлад внаслідок вживання алкоголю

У відкритому дослідженні, ініційованому дослідником, вивчали безпеку та переносимість терапії з використанням MDMA для лікування розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю (AUD), після детоксикації, у рамках відкритого дослідження [645]. Учасники з AUD (N=14) після детоксикації пройшли курс відновлювальної терапії, що складався з десяти сеансів протягом восьми тижнів і включав два сеанси, на яких учасники отримували початкову дозу 125 мг MDMA HCl, а потім додаткову дозу 62,5 мг MDMA HCl у поєднанні з восьмигодинними терапевтичними сеансами. Не було зафіксовано жодних нових сигналів безпеки або неочікуваних ПР. Середній рівень споживання алкоголю знизився з 130,6 одиниць на тиждень до детоксикації до 18,7 одиниць на тиждень через дев'ять місяців після детоксикації, що свідчить про зміну поведінки щодо вживання алкоголю. Ці дані надають початкову підтримку безпечності та переносимості терапії з використанням MDMA для лікування AUD після детоксикації.

6.4 Безпека MDMA для людини

Усі дані з безпеки, підтверджені спонсорами (побічні реакції, спонтанні реакції, показники під час сеансів дозування, а також суїцидальні думки та поведінка), представлені в цьому БД до 01 жовтня 2021 р., якщо не зазначено інше. Для отримання додаткової інформації про завершені, поточні

та заплановані спонсоровані дослідження, будь ласка, ознайомтесь з Таблицею 4 і Таблицею 5.

У цих дослідженнях безпека розглядалася і ретельно контролювалася за допомогою декількох заходів. У всіх дослідженнях збирали дані про життєво важливі показники, супутні препарати, непередбачувані та очікувані ПР. Суїцидальні думки та поведінку формально оцінювали за допомогою Колумбійської шкали оцінки тяжкості суїцидальних намірів (C-SSRS) у всіх дослідженнях, окрім досліджень МР-1 та МР-2. У трьох завершених дослідженнях (МР-1, МР-12, МР-4) вимірювали когнітивні функції до і після лікування. Психологічний дистрес під час терапевтичних сеансів оцінювали в більшості клінічних досліджень Фази 2 за допомогою однопунктової шкали суб'єктивних одиниць дистресу (SUD).

Часткові дані з безпеки з клінічного дослідження Фази 1 МТ-1 за участю здорових добровольців не представлені в цьому звіті, оскільки дані залишаються сліпими. На сьогоднішній день медичне втручання при ПР під час цього дослідження не було необхідним.

Найпоширеніші реакції, об'єднані в клінічних дослідженнях Фази 2, в яких ці реакції були зібрані, були транзиторними і зменшувалися з часом, оскільки препарат метаболізувався під час сеансів лікування і виводився протягом наступних 24 годин, причому більшість реакцій зникали протягом декількох днів і до 1 тижня після прийому препарату. Загалом, у всіх групах лікування найчастіше повідомлялося про спонтанні реакції або небажані явища, такі як тривожність, головний біль і втома. У групах активних доз МДМА учасники повідомляли про такі спонтанні реакції, як сухість у роті, діарея, важкість у ногах, порушення судження та ністагм; жодна з них не була серйозною, і всі вони минали на 7-й день після прийому препарату. В цих клінічних дослідженнях Фази 2 найчастіше повідомлялося про такі тяжкі реакції: тривога, нудота, безсоння та стиснення щелепи (див. Таблиці 10-13 та Додаткові таблиці 17-21). У групах активних доз МДМА 10% учасників повідомили, що наступні реакції не зникли через 7 днів після прийому препарату: тривога,

втом, труднощі з концентрацією уваги, підвищена дратівливість, безсоння і поганий настрій.

В ході клінічного дослідження Фази 3 MAPPP1 найпоширенішими небажаними явищами, що виникали в 2 рази частіше в групі терапії МДМА порівняно з групою плацебо з терапією, були м'язова скутість (63,0% МДМА порівняно з 11,4% плацебо), зниження апетиту (52,2% МДМА, проти 11,4% плацебо), нудота (30,4% МДМА, проти 11,4% плацебо), гіпергідроз (19,6% МДМА, проти 2,3% плацебо), відчуття холоду (19,6% МДМА, проти 6,8% плацебо), неспокій (15,2% МДМА, проти 0% плацебо), мідріаз (15,2% МДМА, проти 0% плацебо), постуральне запаморочення (13,0% МДМА, проти 4,5% плацебо), бруксизм (13,0% МДМА, проти 2,3% плацебо), ністагм (13,0% МДМА, проти 0% плацебо), підвищення артеріального тиску (10,9% МДМА, проти 0% плацебо), відчуття тремтіння (10,9% МДМА, проти 0% плацебо), некардіальний біль у грудях (10,9% МДМА, проти 2,3% плацебо), сухість у роті (10,9% МДМА, проти 4,5% плацебо), затуманення зору (8,7% МДМА, проти 2,3% плацебо), полакіурія (8,7% МДМА, проти 2,3% плацебо), нав'язливі думки (8,7% МДМА, проти 0% плацебо), блювання (8,7% МДМА, проти 0% плацебо), стрес (8,7% МДМА, проти 0% плацебо), скелетно-м'язовий біль (8,7% МДМА, проти 0% плацебо), пірексія (6,5% МДМА, проти 2,3% плацебо), озноб (6,5% МДМА, проти 0% плацебо), вживання психоактивних речовин (6,5% МДМА, проти 0% плацебо), імперативні позиви до сечовипускання (6,5% МДМА, проти 0% плацебо), м'язові посмикування (6,5% МДМА, проти 0% плацебо), сонливість (6,5% МДМА, проти 0% плацебо) та нервовність (6,5% МДМА, проти 0% плацебо).

Період напіввиведення доз МДМА, що використовувалися в цих дослідженнях, становив від 7 до 9 годин, і більшість побічних ефектів були транзиторними і зникали протягом 2-3 днів після метаболізму та виведення МДМА. Реакції, що спостерігалися в ході клінічних досліджень Фази 2 та Фази 3, також збігалися з існуючими станами в анамнезі, пов'язаними з ПТСР (депресія, соматичні симптоми, безсоння, тривога), що могло вплинути

на частоту подій, які спостерігалися під час клінічних досліджень терапії за допомогою МДМА.

6.4.1 Побічні реакції

6.4.1.1 Реакції, про які найчастіше повідомлялося у дослідженнях ранньої фази

Найпоширеніші ПР МДМА, про які повідомлялося в неспонсорських клінічних дослідженнях Фази 1 за участю здорових добровольців, включають підвищення артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, підвищену тривожність або дисфорію, а також розширення зіниць [12-15]. Деякі повідомлення вказували на зниження, а не підвищення настороженості [12]. Інші поширені ПР, про які повідомлялося в контрольованих дослідженнях МДМА, включають зниження апетиту, запаморочення, стиснення щелепи, бруксизм (скрегіт зубами), порушення уваги, погіршення ходи або рівноваги, сухість у роті та спрагу. Учасники деяких досліджень також повідомляли або демонстрували зміни в когнітивних процесах, такі як збільшення швидкості мислення або блокування думок, полегшення уяви або пригадування, а також незвичайні думки або ідеї [14]. Інші менш поширені явища включають парестезію (незвичні відчуття в тілі), такі як поколювання або відчуття жару чи холоду. МДМА може викликати тривогу у здорових добровольців [14, 15, 17]. Ці ефекти є тимчасовими і зникають, коли дія наркотику слабшає. Одне дослідження показало, що жінки частіше повідомляють про ці явища, ніж чоловіки [15], тоді як інше дослідження не підтвердило статевих відмінностей у повідомленні про ПР [554].

6.4.1.2 Спонтанні реакції, про які повідомлялося у дослідженнях ранньої фази

Для розробки переліку поширених побічних реакцій на МДМА, або спонтанних реакцій, про які найчастіше повідомлялося в клінічних дослідженнях Фази 1, опублікованих

між 1986 та 2012 роками, було використано дані щодо щоденної частоти виникнення, тривалості та тяжкості [14, 17, 36, 51, 78, 225, 228, 594, 598, 600, 604, 617]. На основі звітів було визначено 24 реакції, які необхідно було відстежувати в ході спонсорованих досліджень МР-1 і МР-2, а три реакції були додані після вивчення даних першого спонсорованого дослідження у вибірці з ПТСР (МР-1). Дослідники відзначили, що учасники МР-1 повідомляли про більшу частоту діареї та м'язової скутості, які були додані до списку, а подальше спостереження призвело до додавання порушення судження. Оскільки період напіввиведення активних доз МДМА становить від 7 до 9 годин, найважливіше було збирати реакції в день прийому препарату та протягом наступних 7 днів після кожного прийому. Підгрупа ПР, про які повідомлялося спонтанно, включала: тривогу, пригнічений настрій, безсоння, нав'язливі роздуми, неспокій, дратівливість, головний біль, порушення уваги, запаморочення, парастезії, порушення суджень, гіперсомнію, нудоту, діарею, втому, астенію, відчуття холоду, м'язову напругу, зниження апетиту, гіпергідроз, порушення ходи, сухість у роті, спрагу, відчуття важкості, сонливість і ністагм.

У підтримуваних спонсорами клінічних дослідженнях Фази 2 дослідники реєстрували будь-які спонтанні (небажані) повідомлення про загальні реакції в день кожного прийому препарату та протягом 7 днів після нього. У всіх дослідженнях застосовувалася однакова система кодування ступеня тяжкості ПР, заснована на обмеженні повсякденних функцій. У Таблиці 10 та Таблиці 11 нижче наведено дані досліджень, що вивчали терапію ПТСР за допомогою МДМА (МР-1, МР-2, МР-4, МР-8, МР-9 і МР-12), соціальну тривожність у дорослих людей з аутизмом (МАО-1) (див. Додаткову таблицю 17), і тривожність, пов'язану знебезпечною для життя хворобою (МАО-1) (див. Додаткову таблицю 18 та Додаткову таблицю 19). Для всіх клінічних досліджень, проведених після МР-12, небажані явища збиралися після включення в дослідження, а реакції, про які повідомлялося спонтанно, не збиралися.

Спонтанні реакції у клінічному дослідженні Фази 2 ПТСР

У Таблиці 10 наведено відносну частоту спонтанних реакцій, про які повідомлялося під час сеансів дозування, для досліджень MP-1, MP-2, MP-4, MP-8, MP-9 та MP-12 (N=105). SRR були зібрані за допомогою ПР у дослідженнях MP16, MP17 та фази 3. У групі плацебо (N=10) учасники найчастіше повідомляли про тривогу (n=9), безсоння (n=9), головний біль (n=8) та втому; тяжкі SRR включали тривогу (n=7). У суб'єктів, які отримували від 25 мг до 40 мг МДМА HCl (N=21), найчастіше повідомлялося про головний біль (n=14), втому (n=1), тривогу (n=8) та м'язову напругу (n=7); тяжкі ПР включали тривогу (n=1), безсоння (n=1), відсутність апетиту (n=1) та потребу в більшій кількості сну (n=1). У суб'єктів, які отримували сліпу дозу від 75 мг до 125 мг МДМА HCl (N=74), часто повідомлялося про такі SRR, як тривожність (n=52), стиснення щелепи (n=46), головний біль (n=38), втома (n=36) та відсутність апетиту (n=35); тяжкі SRR включали тривогу (n=5), нудоту (n=4), стиснення щелепи (n=4), запаморочення (n=2), втому (n=2), підвищену дратівливість (n=1), безсоння (n=1), відсутність апетиту (n=1), поганий настрій (n=1) і неспокій (n=1). Аналогічно, в учасників, які отримували від 100 мг до 150 мг МДМА HCl (N=78), найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як стиснення щелепи (n=47), тривожність (n=38), відсутність апетиту (n=38), головний біль (n=35) та втомлюваність (n=33); а тяжкі SRR включали тривогу (n=8), безсоння (n=5), стиснення щелепи (n=3), головний біль (n=2), нудоту (n=2), підвищену дратівливість (n=1), відсутність апетиту (n=1) і чутливість до холоду (n=1).

Загалом, у групах плацебо та лікування активними дозами найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як тривожність, головний біль та втомлюваність. У групі плацебо не повідомлялося про декілька SRR, але про них повідомлялося в групах активного сліпого лікування від 75 мг до 125 мг МДМА HCl або відкритого лікування від 100 мг до 150 мг МДМА HCl: сухість у роті, діарея, важкість у ногах, порушення судження та ністагм; жодне з цих явищ не було віднесено до категорії тяжких. Усі ці побічні реакції були усунені протягом 7-денного спостереження після сеансів дозування

(Таблиця 10). Щодо інших SRR у групах активних доз МДМА, то ті, що не зникли протягом 7-денного спостереження після прийому препарату у 10% учасників, включали тривогу (25,7% сліпих, 17,9% відкритих), втому (12,2% сліпих, 10,3% відкритих), труднощі з концентрацією уваги (9,5% сліпих), підвищену дратівливість (10,8% сліпих), безсоння (10,8% сліпих) і знижений настрій (17,6% сліпих). У групі плацебо (плацебо) було значно менше учасників, що обмежує пряме порівняння з групами активних доз МДМА. Тим не менше, з 10 учасників значна частина групи плацебо також повідомляла про тривогу, втому та безсоння протягом 7-денного спостереження. Решта SRR, які не були вирішені протягом 7-денного спостереження і які могли бути пов'язані з активним прийомом МДМА, включали труднощі з концентрацією уваги, підвищену дратівливість і поганий настрій. Необхідні дослідження з більшими та більш збалансованими розмірами вибірок для прямого порівняння з групами плацебо та активної дози МДМА, щоб з'ясувати, чи виникали SRR під час та/або після сеансів прийому. Тим часом, клінічні заходи вживаються для ретельного моніторингу всіх невирішених SRR протягом усього періоду лікування, а пізніше оцінюються під час довгострокового спостереження.

Таблиця 10: Відносна частота спонтанних реакцій будь-якого ступеня тяжкості, про які повідомлялося під час сеансів прийому препарату, у спонсорованих клінічних дослідженнях ПТСР Фази 2 терапії за допомогою МДМА МР-1, МР-2, МР-4, МР-9, МР-8, МР-12 (N=105)

Доза	Сліпе плацебо (N=10) N (%)	Сліпе 25-40 мг МДМА НСІ (N=21) N (%)	Сліпе 75-125 мг МДМА НСІ (N=74) N (%)	Відкрите 100-150 мг МДМА НСІ (N=78) N (%)
Тривожність	9 (90,0)	8 (38,1)	52 (70,3)	38 (48,7)
Сильно	4 (40,0)	1 (4,8)	5 (6,8)	8 (10,3)
Діарея ^a	—	—	—	3 (3,8)
Сильно	—	—	—	—
Труднощі з концен-тра-цією уваги	1 (10,0)	3 (14,3)	16 (21,6)	14 (17,9)
Сильно	—	—	—	—

Доза	Сліпе плацебо (N=10) N (%)	Сліпе 25-40 мг МДМА HCl (N=21) N (%)	Сліпе 75-125 мг МДМА HCl (N=74) N (%)	Відкрите 100-150 мг МДМА HCl (N=78) N (%)
Запаморочення Сильно	2 (20,0) —	4 (19,0) —	29 (39,2) 2 (2,7)	23 (29,5) —
Сонливість Сильно	2 (20,0) —	2 (9,5) —	10 (13,5)	8 (10,3) —
Сухість у роті Сильно	— —	5 (23,8) —	15 (20,3) —	20 (25,6) —
Втома Сильно	7 (70,0) —	11 (52,4) —	36 (48,6) 2 (2,7)	33 (42,3) —
Головний біль Сильно	8 (80,0) —	14 (66,7) —	38 (51,4) —	35 (44,9) 2 (2,6)
Важкість у ногах Сильно	— —	— —	9 (12,2) —	5 (6,4) —
Порушення ходи/рівноваги Сильно	1 (10,0) —	3 (14,3) —	18 (24,3) —	17 (21,8) —
Порушення мислення ^a Сильно	— —	— —	— —	1 (1,3) —
Підвищена дратівливість Сильно	3 (30,0) —	1 (4,8) —	7 (9,5) 1 (1,4)	5 (6,4) 1 (1,3)
Безсоння Сильно	9 (90,0) —	3 (14,3) 1 (4,8)	21 (28,4) 1 (1,4)	22 (28,2) 5 (6,4)
Стискання щелепи Сильно	3 (30,0) —	3 (14,3) —	46 (62,2) 4 (5,4)	47 (60,3) 3 (3,8)
Відсутність апетиту Сильно	2 (20,0) —	5 (23,8) 1 (4,8)	35 (47,3) 1 (1,4)	38 (48,7) 1 (1,3)
Пригнічений настрій Сильно	2 (20,0) —	2 (9,5) —	18 (24,3) 1 (1,4)	7 (9,0) —
М'язова напруга ^a Сильно	2 (20,0) —	7 (33,3) —	27 (36,5) —	29 (37,2) —
Нудота Сильно	3 (30,0) —	4 (19,0) —	29 (39,2) 4 (5,4)	29 (37,2) 2 (2,6)
Потреба у більшій кіль- кості сну Сильно	3 (30,0) —	4 (19,0) 1 (4,8)	7 (9,5) —	2 (2,6) —
Ністагм Сильно	— —	— —	10 (13,5) —	10 (12,8) —

Доза	Сліпе плацебо (N=10) N (%)	Сліпе 25-40 мг МДМА HCl (N=21) N (%)	Сліпе 75-125 мг МДМА HCl (N=74) N (%)	Відкрите 100-150 мг МДМА HCl (N=78) N (%)
Парестезія	—	1 (4,8)	9 (12,2)	7 (9,0)
Сильно	—	—	—	—
Потовиділення	1 (10,0)	2 (9,5)	24 (32,4)	26 (33,3)
Сильно	—	—	—	—
Неспокій	2 (20,0)	5 (23,8)	26 (35,1)	26 (33,3)
Сильно	—	—	1 (1,4)	—
Тривалі роздуми	1 (10,0)	3 (14,3)	11 (14,9)	5 (6,4)
Сильно	—	—	—	—
Чутливість до холоду	2 (20,0)	5 (23,8)	28 (37,8)	22 (28,2)
Сильно	—	—	—	1 (1,3)
Спрага	1 (10,0)	2 (9,5)	18 (24,3)	16 (20,5)
Сильно	—	—	—	—
Слабкість	1 (10,0)	—	7 (9,5)	7 (9,0)
Сильно	—	—	—	—

^a Діарея, порушення мислення та м'язова напруга були додані до переліку реакцій на основі спостережень, отриманих у ранніх дослідженнях.

Таблиця 11: Відносна частота спонтанних реакцій, про які повідомлялося під час телефонного контакту на 1-7 день після прийому препарату у спонсорованих клінічних дослідженнях ПТСР Фази 2 терапії за допомогою МДМА МР-1, МР-2, МР-4, МР-8, МР-9, МР-12

Стан після прийому МДМА НСІ мг	День 1 N (%)	День 2 N (%)	День 3 N (%)	День 4 N (%)	День 5 N (%)	День 6 N (%)	День 7 ^А N (%)
Тривожність							
Сліпе плацебо (N=10)	7 (70,0)	6 (60,0)	5 (50,0)	6 (60,0)	6 (60,0)	6 (60,0)	5 (50,0)
25-40 мг Сліпе (N=21)	2 (9,5)	7 (33,3)	7 (33,3)	7 (33,3)	7 (33,3)	5 (23,8)	2 (9,5)
75-125 мг Сліпе (N=74)	23 (31,1)	33 (44,6)	36 (48,6)	25 (33,8)	28 (37,8)	32 (43,2)	19 (25,7)
Відкрите 100-150 мг (N=78)	19 (24,4)	25 (32,1)	31 (39,7)	28 (35,9)	31 (39,7)	22 (28,2)	14 (17,9)
Діарея ^В							
Сліпе плацебо (N=2)	—	—	—	—	—	—	—
25-40 мг Сліпе (N=16)	—	—	—	1 (6,3)	1 (6,3)	1 (6,3)	1 (6,3)
75-125 мг Сліпе (N=50)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	—	1 (2,0)	—
Відкрите 100-150 мг (N=62)	—	—	—	—	—	—	—
Труднощі з концентрацією уваги							
Сліпе плацебо (N=10)	3 (30,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	4 (40,0)	1 (10,0)
25-40 мг Сліпе (N=21)	2 (9,5)	3 (14,3)	2 (9,5)	—	1 (4,8)	—	—
75-125 мг Сліпе (N=74)	8 (10,8)	7 (9,5)	11 (14,9)	8 (10,8)	10 (13,5)	9 (12,2)	7 (9,5)
Відкрите 100-150 мг (N=78)	6 (7,7)	6 (7,7)	4 (5,1)	4 (5,1)	3 (3,8)	3 (3,8)	—
Запаморочення							
Сліпе плацебо (N=10)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	—	1 (10,0)	—	—
25-40 мг Сліпе (N=21)	2 (9,5)	1 (4,8)	1 (4,8)	1 (4,8)	—	—	—
75-125 мг Сліпе (N=74)	6 (8,1)	8 (10,8)	7 (9,5)	6 (8,1)	5 (6,8)	6 (8,1)	3 (4,1)

Стан після прийому МДМА НСІ мг	День 1 N (%)	День 2 N (%2)	День 3 N (%)	День 4 N (%)	День 5 N (%)	День 6 N (%)	День 7 ^A N (%)
Відкрите 100-150 мг (N=78)	4 (5,1)	—	2 (2,6)	2 (2,6)	2 (2,6)	2 (2,6)	1 (1,3)
Сонливість							
Сліпе плацебо (N=10)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	—	1 (10,0)	—	—
25-40 мг Сліпе (N=21)	2 (9,5)	1 (4,8)	—	—	—	—	—
75-125 мг Сліпе (N=74)	1 (1,4)	—	2 (2,7)	1 (1,4)	—	1 (1,4)	1 (1,4)
Відкрите 100-150 мг (N=78)	4 (5,1)	4 (5,1)	2 (2,6)	1 (1,3)	—	—	—
Сухість у роті							
Сліпе плацебо (N=10)	—	—	—	—	—	—	—
25-40 мг Сліпе (N=21)	—	1 (4,8)	—	—	—	—	—
75-125 мг Сліпе (N=74)	7 (9,5)	1 (1,4)	4 (5,4)	1 (1,4)	—	1 (1,4)	—
Відкрите 100-150 мг (N=78)	4 (5,1)	3 (3,8)	—	—	—	1 (1,3)	—
Втом							
Сліпе плацебо (N=10)	6 (60,0)	4 (40,0)	4 (40,0)	6 (60,0)	7 (70,0)	5 (50,0)	4 (40,0)
25-40 мг Сліпе (N=21)	12 (57,1)	8 (38,1)	6 (28,6)	5 (23,8)	5 (23,8)	5 (23,8)	5 (23,8)
75-125 мг Сліпе (N=74)	46 (62,2)	34 (45,9)	29 (39,2)	24 (32,4)	23 (31,1)	23 (31,1)	9 (12,2)
Відкрите 100-150 мг (N=78)	36 (46,2)	38 (48,7)	34 (43,6)	22 (28,2)	20 (25,6)	13 (16,7)	8 (10,3)
Головний біль							
Сліпе плацебо (N=10)	5 (50,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	—	—	—
25-40 мг Сліпе (N=21)	8 (38,1)	3 (14,3)	2 (9,5)	2 (9,5)	2 (9,5)	2 (9,5)	2 (9,5)
75-125 мг Сліпе (N=74)	19 (25,7)	10 (13,5)	7 (9,5)	9 (12,2)	7 (9,5)	8 (10,8)	3 (4,1)
Відкрите 100-150 мг (N=78)	23 (29,5)	9 (11,5)	3 (3,8)	4 (5,1)	5 (6,4)	5 (6,4)	—
Важкість у ногах							

Стан після прийому МДМА НСІ мг	День 1 N (%)	День 2 N (%)	День 3 N (%)	День 4 N (%)	День 5 N (%)	День 6 N (%)	День 7 ^A N (%)
Сліпе плацебо (N=10)	—	—	—	—	—	—	—
25-40 мг Сліпе (N=21)	—	—	—	—	—	1 (4,8)	—
75-125 мг Сліпе (N=74)	3 (4,1)	1 (1,4)	—	—	—	1 (1,4)	—
Відкрите 100-150 мг (N=78)	—	1 (1,3)	2 (2,6)	—	—	—	—
Сильне порушення ходи/рівноваги							
Сліпе плацебо (N=10)	—	—	1 (10,0)	—	—	—	—
25-40 мг Сліпе (N=21)	—	---	—	—	—	—	—
75-125 мг Сліпе (N=74)	4 (5,4)	—	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	2 (2,7)	—
Відкрите 100-150 мг (N=78)	2 (2,6)	—	—	—	—	—	—
Порушення мислення							
Сліпе плацебо (N=2)	—	—	—	—	—	—	—
25-40 мг Сліпе (N=16)	1 (6,3)	1 (6,3)	1 (6,3)	—	—	—	—
75-125 мг Сліпе (N=50)	—	—	—	—	—	—	—
Відкрите 100-150 мг (N=62)	—	—	—	—	—	—	—
Підвищена дратівливість							
Сліпе плацебо (N=10)	2 (20,0)	2 (20,0)	3 (30,0)	2 (20,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	—
25-40 мг Сліпе (N=21)	3 (14,3)	3 (14,3)	3 (14,3)	2 (9,5)	2 (9,5)	1 (4,8)	—
75-125 мг Сліпе (N=74)	12 (16,2)	13 (17,6)	14 (18,9)	11 (14,9)	11 (14,9)	15 (20,3)	8 (10,8)
Відкрите 100-150 мг (N=78)	3 (3,8)	4 (5,1)	5 (6,4)	12 (15,4)	6 (7,7)	7 (9,0)	1 (1,3)
Безсоння							
Сліпе плацебо (N=10)	5 (50,0)	3 (30,0)	5 (50,0)	4 (40,0)	5 (50,0)	7 (70,0)	4 (40,0)
25-40 мг Сліпе (N=21)	8 (38,1)	8 (38,1)	6 (28,6)	5 (23,8)	4 (19,0)	7 (33,3)	2 (9,5)

Стан після прийому МДМА НСІ мг	День 1 N (%)	День 2 N (%)	День 3 N (%)	День 4 N (%)	День 5 N (%)	День 6 N (%)	День 7 ^А N (%)
75-125 мг Сліпе (N=74)	37 (50,0)	20 (27,0)	21 (28,4)	16 (21,6)	19 (25,7)	13 (17,6)	8 (10,8)
Відкрите 100-150 мг (N=78)	19 (24,4)	16 (20,5)	17 (21,8)	15 (19,2)	11 (14,1)	10 (12,8)	6 (7,7)
Стискання щелепи							
Сліпе плацебо (N=10)	2 (20,0)	—	—	—	—	—	—
25-40 мг Сліпе (N=21)	—	2 (9,5)	1 (4,8)	2 (9,5)	2 (9,5)	1 (4,8)	1 (4,8)
75-125 мг Сліпе (N=74)	19 (25,7)	11 (14,9)	2 (2,7)	6 (8,1)	5 (6,8)	3 (4,1)	5 (6,8)
Відкрите 100-150 мг (N=78)	14 (17,9)	6 (7,7)	3 (3,8)	5 (6,4)	3 (3,8)	2 (2,6)	3 (3,8)
Відсутність апетиту							
Сліпе плацебо (N=10)	—	—	—	—	—	—	—
25-40 мг Сліпе (N=21)	5 (23,8)	3 (14,3)	3 (14,3)	1 (4,8)	1 (4,8)	1 (4,8)	—
75-125 мг Сліпе (N=74)	21 (28,4)	17 (23,0)	11 (14,9)	10 (13,5)	7 (9,5)	9 (12,2)	6 (8,1)
Відкрите 100-150 мг (N=78)	20 (25,6)	10 (12,8)	8 (10,3)	5 (6,4)	6 (7,7)	3 (3,8)	2 (2,6)
Пригнічений настрій							
Сліпе плацебо (N=10)	2 (20,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	4 (40,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	1 (10,0)
25-40 мг Сліпе (N=21)	4 (19,0)	5 (23,8)	5 (23,8)	4 (19,0)	5 (23,8)	4 (19,0)	4 (19,0)
75-125 мг Сліпе (N=74)	20 (27,0)	25 (33,8)	22 (29,7)	24 (32,4)	20 (27,0)	14 (18,9)	13 (17,6)
Відкрите 100-150 мг (N=78)	13 (16,7)	17 (21,8)	12 (15,4)	12 (15,4)	13 (16,7)	4 (5,1)	3 (3,8)
М'язова напруга ^В							
Сліпе плацебо (N=2)	—	—	—	—	—	—	—
25-40 мг Сліпе (N=16)	4 (25,0)	2 (12,5)	2 (12,5)	2 (12,5)	2 (12,5)	2 (12,5)	2 (12,5)
75-125 мг Сліпе (N=50)	4 (8,0)	3 (6,0)	—	—	1 (2,0)	2 (4,0)	—
Відкрите 100-150 мг (N=62)	—	—	—	—	—	—	—

Стан після прийому МДМА НСІ мг	День 1 N (%)	День 2 N (%)	День 3 N (%)	День 4 N (%)	День 5 N (%)	День 6 N (%)	День 7 ^A N (%)
Нудота							
Сліпе плацебо (N=10)	4 (40,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	—	1 (10,0)	—	—
25-40 мг Сліпе (N=21)	2 (9,5)	3 (14,3)	3 (14,3)	1 (4,8)	1 (4,8)	—	—
75-125 мг Сліпе (N=74)	16 (21,6)	13 (17,6)	10 (13,5)	6 (8,1)	7 (9,5)	5 (6,8)	4 (5,4)
Відкрите 100-150 мг (N=78)	12 (15,4)	4 (5,1)	10 (12,8)	6 (7,7)	6 (7,7)	1 (1,3)	1 (1,3)
Потреба у більшій кількості сну							
Сліпе плацебо (N=10)	3 (30,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	2 (20,0)
25-40 мг Сліпе (N=21)	4 (19,0)	5 (23,8)	3 (14,3)	5 (23,8)	4 (19,0)	5 (23,8)	4 (19,0)
75-125 мг Сліпе (N=74)	18 (24,3)	25 (33,8)	13 (17,6)	15 (20,3)	9 (12,2)	8 (10,8)	4 (5,4)
Відкрите 100-150 мг (N=78)	22 (28,2)	20 (25,6)	19 (24,4)	15 (19,2)	15 (19,2)	12 (15,4)	7 (9,0)
Ністагм							
Сліпе плацебо (N=10)	—	—	—	—	—	—	—
25-40 мг Сліпе (N=21)	—	—	—	—	—	—	—
75-125 мг Сліпе (N=74)	—	—	—	—	—	—	—
Відкрите 100-150 мг (N=78)	—	—	—	—	—	—	—
Парестезія							
Сліпе плацебо (N=10)	—	—	—	—	—	—	—
25-40 мг Сліпе (N=21)	—	—	—	—	—	—	—
75-125 мг Сліпе (N=74)	1 (1,4)	1 (1,4)	—	1 (1,4)	—	1 (1,4)	1 (1,4)
Відкрите 100-150 мг (N=78)	—	1 (1,3)	2 (2,6)	1 (1,3)	1 (1,3)	—	—
Потовиділення							
Сліпе плацебо (N=10)	2 (20,0)	—	—	—	—	—	—

Стан після прийому МДМА НСІ мг	День 1 N (%)	День 2 N (%)	День 3 N (%)	День 4 N (%)	День 5 N (%)	День 6 N (%)	День 7 ^A N (%)
25-40 мг Сліне (N=21)	1 (4,8)	—	1 (4,8)	—	—	—	—
75-125 мг Сліне (N=74)	3 (4,1)	—	1 (1,4)	—	—	—	—
Відкрите 100-150 мг (N=78)	3 (3,8)	4 (5,1)	1 (1,3)	—	1 (1,3)	1 (1,3)	—
Неспокій							
Сліне плацебо (N=10)	—	—	—	—	—	—	—
25-40 мг Сліне (N=21)	3 (14,3)	1 (4,8)	1 (4,8)	—	2 (9,5)	1 (4,8)	—
75-125 мг Сліне (N=74)	8 (10,8)	6 (8,1)	4 (5,4)	6 (8,1)	5 (6,8)	7 (9,5)	3 (4,1)
Відкрите 100-150 мг (N=78)	1 (1,3)	2 (2,6)	2 (2,6)	3 (3,8)	2 (2,6)	—	—
Роздуми							
Сліне плацебо (N=10)	3 (30,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	—	—	1 (10,0)	1 (10,0)
25-40 мг Сліне (N=21)	2 (9,5)	1 (4,8)	3 (14,3)	3 (14,3)	2 (9,5)	1 (4,8)	1 (4,8)
75-125 мг Сліне (N=74)	7 (9,5)	11 (14,9)	12 (16,2)	5 (6,8)	8 (10,8)	10 (13,5)	6 (8,1)
Відкрите 100-150 мг (N=78)	6 (7,7)	6 (7,7)	7 (9,0)	2 (2,6)	3 (3,8)	2 (2,6)	1 (1,3)
Чутливість до холоду							
Сліне плацебо (N=10)	—	—	—	—	—	—	—
25-40 мг Сліне (N=21)	2 (9,5)	—	—	—	1 (4,8)	1 (4,8)	—
75-125 мг Сліне (N=74)	3 (4,1)	3 (4,1)	3 (4,1)	3 (4,1)	1 (1-4)	1 (1-4)	—
Відкрите 100-150 мг (N=78)	4 (5,1)	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (2,6)	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)
Спрага							
Сліне плацебо (N=10)	—	—	—	—	—	—	—
25-40 мг Сліне (N=21)	1 (4,8)	—	—	—	—	—	—
75-125 мг Сліне (N=74)	5 (6,8)	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	—	—	—

Стан після прийому МДМА НСІ мг	День 1 N (%)	День 2 N (%)	День 3 N (%)	День 4 N (%)	День 5 N (%)	День 6 N (%)	День 7 ^A N (%)
Відкрите 100-150 мг (N=78)	—	1 (1,3)	—	—	—	—	—
Слабкість							
Сліпе плацебо (N=10)	—	—	—	—	—	—	—
25-40 мг Сліпе (N=21)	1 (4,8)	2 (9,5)	—	—	—	—	—
75-125 мг Сліпе (N=74)	3 (4,1)	7 (9,5)	4 (5,4)	2 (2,7)	4 (5,4)	2 (2,7)	2 (2,7)
Відкрите 100-150 мг (N=78)	9 (11,5)	1 (1,3)	4 (5,1)	1 (1,3)	—	1 (1,3)	—

^AТяжкі реакції на 7-й день = 25-40 мг МДМА НСІ: втома (n=2, 9,5%), безсоння (n=2, 9,5%); 75-125 мг МДМА НСІ: тривога (n=1, 1,4%), пригнічений настрій (n=2, 2,7%), м'язова напруга (n=1, 1,4%), нудота (n=1, 1,4%). Включення до списку на 7-й день не обов'язково означає, що ці симптоми були наявні або тяжкі в попередні дні.

в Діарея, порушення мислення та м'язова напруга були додані до переліку реакцій на основі спостережень з ранніх досліджень

У клінічному дослідженні Фази 1/Фази 2 MPVA-1 серед шести діад, що склалися з одного учасника з діагнозом ПТСР та їхніх близьких, яких це стосується (CSO), найпоширенішими спонтанними реакціями, про які повідомлялося під час сеансів прийому препарату, були відсутність апетиту (83,3% учасників з ПТСР та 83,3% учасників CSO), тривожність (83,3% учасників з ПТСР та 6,7% учасників CSO), головний біль (83,3% учасників з ПТСР та 50,0% учасників CSO) та стиснення щелепи (50,0% учасників з ПТСР та 66,7% учасників CSO). Протягом 7 днів після сеансів відкритого дозування щонайменше половина учасників з ПТСР та CSO повідомляли про втому (до 100,0%), головний біль (до 83,3%), відсутність апетиту (до 83,3%), тривожність (до 66,7%), безсоння (до 66,7%) та нудоту (до 50,0%). Втома (50,0%) була найпоширенішою реакцією, яка тривала до 7-го дня, але тільки серед учасників з ПТСР. Про тривогу (33,3%), відсутність апетиту (33,3%) і нудоту (33,3%) також повідомляли на 7-й день, і знову ж таки, лише учасники з ПТСР. Загалом, мало хто з учасників повідомляв про будь-які реакції пізніше ніж впродовж тижня, що свідчить про те, що більшість реакцій були короткочасними і самообмежувальними.

Таким чином, у клінічному дослідженні Фази 2 більшість реакцій у дослідженнях ПТСР не були довготривалими і не давали підстав для клінічного занепокоєння. Підвищення рівня тривожності та поганий сон контролювали в усіх групах доз за допомогою низьких доз бензодіазепінів короткої дії або снодійних препаратів за необхідності, відповідно до клінічного висновку лікаря, який проводив дослідження. Побічні реакції зазвичай спостерігалися під час прийому препарату, більшість з них були транзиторними і зменшувалися в міру метаболізму та виведення препарату протягом 24 годин, а більшість реакцій зникали протягом декількох днів і до 1 тижня після прийому препарату. Враховуючи доброякісний профіль безпеки та позитивний сигнал ефективності, спонсор дійшов висновку, що аналіз ризиків та переваг терапії з використанням МДМА для лікування ПТСР свідчить на користь продовження Програми клінічного розвитку цього методу лікування.

Спонтанні реакції при тривозі, пов'язаній з небезпечною для життя хворобою

Реакції, про які повідомлялося спонтанно, були зібрані у вибірці з 18 учасників клінічного дослідження МДА-1 Фази 2 MAPS під час сліпих та відкритих сеансів із застосуванням неактивного плацебо або активної дози 125 мг МДМА HCl та додаткової половинної дози. Поширеність реакцій відображається на основі кількості учасників, які повідомили про реакцію принаймні один раз (Додаткова таблиця 18).

Найпоширенішими реакціями, про які повідомлялося в групах активних доз, були стискання щелепи (84,6% 125 мг у сліпих сеансах порівняно з 20,0% у сеансах неактивного плацебо), спрага (84,6% 125 мг у сліпих сеансах порівняно з 40,0% у сеансах неактивного плацебо), потовиділення (69,2% 125 мг у сеансах МДМА порівняно з відсутністю плацебо), сухість у роті (69,2% 125 мг у сліпих сеансах МДМА порівняно з 20,0% при застосуванні плацебо) та головний біль (61,5% 125 мг у сеансах МДМА порівняно з 20,0% при застосуванні плацебо). Єдиною реакцією з тяжким ступенем тяжкості для учасників дослідження МДА-1 було єдине повідомлення про діарею, зафіксовану на другий день прийому препарату (день 2) при застосуванні 125 мг на Стадії 2, що, як припускають, було пов'язано з прийомом препарату. Через часову близькість до прийому препарату не можна виключити зв'язок з препаратом. Через дуже малий розмір вибірки важко зробити однозначні висновки щодо частоти спонтанних реакцій, про які повідомлялося у цій вибірці.

Порівнюючи активну дозу сеансу наосліп з плацебо протягом 7-денного вікна безпеки (Додаткова таблиця 19) найчастіше повідомлялося про такі реакції, як втома (до 92,3% в активній дозі порівняно з 40,0% для неактивного плацебо), безсоння (до 46,2% при застосуванні активної дози порівняно з 40,0% при застосуванні неактивного плацебо), потреба у більшій кількості сну (до 46,2% при застосуванні активної дози порівняно з 20,0% при застосуванні неактивного плацебо) та сонливість (до 30,8% при застосуванні активної дози порівняно

з 20,0% при застосуванні неактивного плацебо). Протягом 7-денного періоду спостереження після прийому препарату учасники найчастіше повідомляли про головний біль (до 46,2% при прийомі активної дози порівняно з 40,0% при прийомі неактивного плацебо) та тривожність (до 30,8% учасників, які приймали активну дозу, порівняно з 40,0% при прийомі неактивного плацебо). У більшості випадків кількість спонтанних реакцій, про які повідомлялося, зменшувалася протягом декількох днів після контакту.

Таким чином, спонтанні реакції, про які повідомлялося в цій невеликій вибірці учасників з тривогою, пов'язаною із захворюванням, що загрожує життю, які отримували 125 мг МДМА HCl, були подібні до реакцій, про які повідомлялося в учасників з ПТСР. Більшість цих реакцій минали на 7-й день після прийому препарату і були майже повністю легкої або помірної інтенсивності, і лише в одному випадку повідомлялося про важку реакцію (діарея).

Спонтанні реакції при соціальній тривожності у дорослих з аутизмом

Спонтанно повідомлені реакції були зібрані у вибірці з 12 осіб в рамках дослідження MAPS MAA-1 (Додаткова таблиця 17). Учасники цього дослідження отримували неактивне плацебо або зростаючі активні дози, перша сесія становила 75 мг або 100 мг МДМА HCl, а друга сесія - 100 мг або 125 мг МДМА HCl; учасники 2-ї стадії отримували 75 мг на сесії 1 і 125 мг на сесії 2. У цьому дослідженні не вводили додаткову дозу. Поширеність реакцій відображається на основі кількості учасників, які повідомили про реакцію принаймні один раз.

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як тривожність (75,0% серед тих, хто отримував активну дозу під час сліпих сеансів та 25,0% серед тих, хто отримував активну дозу під час відкритих сеансів, порівняно з 25,0% серед тих, хто отримував неактивне плацебо), відсутність апетиту (37,5% серед тих, хто отримував активну дозу під час сліпих сеансів, та 75,0% тих, хто отримував активну дозу під час відкритих сеансів, порівняно з 25% серед тих, хто отримував неактивне плацебо), та труднощі

з концентрацією уваги (62,5% серед тих, хто отримував активну дозу під час сліпих сеансів, та 50% тих, хто отримував активну дозу під час відкритих сеансів, порівняно з 25% серед тих, хто отримував неактивне плацебо). Крім того, щонайменше 50% учасників, які приймали активну дозу під час сліпих сеансів або активну дозу під час відкритих сеансів, повідомили про втому (порівняно з 25,0% неактивного плацебо), головний біль (порівняно з 25,0% неактивного плацебо), м'язову напругу (порівняно з 25,0% неактивного плацебо), потовиділення (порівняно з 0% неактивного плацебо), роздуми (порівняно з 0% неактивного плацебо) та чутливість до холоду (порівняно з 0% неактивного плацебо). Єдиною серйозною спонтанною реакцією в цій вибірці було повідомлення про головний біль в учасника групи активної дози в перший день прийому.

Найпоширенішими повідомленнями про ПР серед учасників з розладами аутистичного спектру та соціальною тривожністю протягом 7 днів після прийому препарату були втома (до 75,0% у групах активної дози порівняно з 50,0% у групі неактивного плацебо) (Додаткова таблиця 17). Пригнічений настрій (до 50,0% у групах активної дози порівняно з 50,0% у групі неактивного плацебо), головний біль (до 37,5% у групах активної дози порівняно з 25,0% у групі неактивного плацебо), труднощі з концентрацією уваги (до 37,5% у групах активної дози порівняно з 0% у групі неактивного плацебо), та відсутність апетиту (до 37,5% у групах активної дози порівняно з 0% у групі неактивного плацебо). Ця вибірка повідомила про меншу кількість реакцій протягом 7-денного періоду, ніж учасники з ПТСР; повідомлень про діарею, порушення ходи або нудоту не було. Однак вибірка складалася з 12 учасників, і використовувалася дещо нижча доза (75 мг МДМА HCl) в сліпих і відкритих сеансах. Спонтанні реакції, про які повідомлялося після прийому від 75 мг до 125 мг МДМА HCl у дорослих учасників з аутизмом та соціальною тривожністю, також були легкими, помірними та минуцими, що було схоже на інші дослідження, проведені для лікування за різними показаннями.

Короткий огляд спонтанних реакцій за показаннями

Підсумовуючи, можна сказати, що гострі та підгострі реакції

на МДМА, про які найчастіше повідомляють, зазвичай добре переносяться і рідко виникають після 24-годинного періоду після вживання препарату. Повідомлення про реакції стають дедалі рідшими після третього дня контакту.

6.4.1.3 Короткий огляд побічних реакцій

Побічні реакції у клінічному дослідженні Фази 2 ПТСР

Частота виникнення ПР серед учасників з ПТСР, які отримували МДМА в будь-якій дозі, в клінічних дослідженнях Фази 2, що фінансуються MAPS та проводяться під егідою АНД США, підсумована в Таблиці 12. Ці дослідження включали МР-4, МР-8, МР-9, МР-12, МР-16, МР-17 та МРВА-1. Побічні реакції збирали протягом усього періоду лікування та після лікування (до 12-місячного довгострокового спостереження). У Таблиці 12 наведено поширеність усіх побічних реакцій незалежно від оцінки дослідника щодо зв'язку між ними.

У цій вибірці учасники найчастіше повідомляли про тривогу та втому в усіх групах лікування. Про тривогу повідомляли 20,0% (n=2) учасників групи плацебо, 14,3% (n=2) учасників групи 25-40 мг МДМА HCl, 17,6% (n=13) учасників групи 75-125 мг МДМА HCl та 19,7% (n=23) учасників відкритої групи 80-150 мг МДМА HCl; про втому повідомляли 20,0% (n=2), 19,0% (n=4), 8,1% (n=6) та 13,7% (n=16) учасників відповідно. Під час довгострокового спостереження було зареєстровано 3 повідомлення про тривожність (3,1%) і жодного повідомлення про втому, що вказує на те, що втома і більшість повідомлень про тривожність виникли під час лікування. У групах порівняння та активної дози МДМА >5% всіх учасників повідомили про головний біль: 9,5% (2 з 21 учасника) у групі сліпих сеансів 25-40 мг МДМА HCl, 6,8% у групі сліпих сеансів 75-125 мг МДМА HCl (5 з 74 учасників) і 23,1% (27 з 117 учасників) у групі відкритих сеансів 80-150 мг МДМА HCl; у групі плацебо не було повідомлень про головний біль. Однак розміри вибірок як у групі плацебо, так і в групах сліпих сеансів 25-40 мг МДМА HCl були відносно невеликими, щоб адекватно порівняти їх з групами активного МДМА. Тому залишається незрозумілим, чи може виникнення

головного болю бути пов'язане з лікуванням МДМА. Втім, повідомлень про головний біль у всіх групах лікування під час довгострокового спостереження не було.

Понад 5% учасників як сліпої, так і відкритої групи активної дози МДМА повідомили про м'язову напругу (9,5% проти 17,1%, відповідно) і нудоту (5,4% проти 12,8%, відповідно). Було лише одне повідомлення про м'язову напругу в групі плацебо і жодних інших повідомлень про нудоту в інших групах лікування. Жоден учасник не повідомив про головний біль або нудоту під час довгострокового спостереження. Найпоширенішою ПР у групі сліпих пацієнтів, які отримували 75-125 мг МДМА HCl, була дратівливість (5,4%). Для порівняння, було лише одне повідомлення про дратівливість у групі відкритого прийому 80-150 мг МДМА HCl (0,9%). Під час довгострокового спостереження не було повідомлень про дратівливість. На противагу цьому, у групі відкритого застосування дози 80-150 мг МДМА HCl спостерігалось кілька ПР, які були більш поширеними у порівнянні з групою 75-125 мг МДМА HCl; ці ПР включали інфекцію верхніх дихальних шляхів (7,7% проти 1,4% відповідно), зниження апетиту (6,8% проти 1,4% відповідно) та безсоння (14,5% проти 2,7% відповідно). ПР, які були абсолютно унікальними для групи відкритого застосування 80-150 мг МДМА HCl, включали прискорене серцебиття (5,1%), міалгію (6,8%), ністагм (6,8%) та суїцидальні думки (10,3%). Жодне з цих ПР не було зареєстровано під час довгострокового спостереження.

Основними відмінностями між активними сліпими та відкритими сеансами були відсутність засліплення препаратом та тривалість лікування. Зокрема, на той час, коли учасники отримували відкрите дозування, вони вже пройшли кілька сеансів терапії до початку активного лікування. Цілком можливо, що наявність як неактивних, так і відкритих сеансів активної терапії з використанням МДМА, порівняно з 2-3 сеансами в групі сліпого активного лікування МДМА, призвела до більшої кількості випадків ПР. Наприклад, терапія передбачає переосмислення травматичного досвіду, і протягом кількох місяців це могло викликати симптоми, пов'язані з настроєм, такі як зниження

апетиту, безсоння та/або суїцидальні думки. Стрес і виснаження, спричинені тривалим лікуванням, могли підірвати імунну систему учасників, що підвищило ризик виникнення таких захворювань, як інфекції верхніх дихальних шляхів. Таким чином, ПР, характерні для групи відкритого прийому 80-150 мг МДМА HCl, швидше за все, були наслідком тривалого лікування, а не вживання активної дози МДМА.

Таблиця 12: Побічні реакції за класами органів системи організму (MedDRA 17.1) будь-якого ступеня тяжкості серед учасників з ПТСР у спонсорованих клінічних дослідженнях Фази 2 терапії за допомогою МДМА

SOC	Термін, переважний для побічної реакції	Плацебо 0 мг	Сліпе 25-40 мг МДМА HCl	Сліпе 75-125 мг МДМА HCl	Відкрите 80-150 мг МДМА HCl	Довго- строкове спостере- ження ^A
Суб'єкти в кожній дозовій групі		10	21	74	117 ^B	97
Учасники, які повідомили про принаймні 1 ПР		9	11	55	96	10
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Серцеві розлади						
Прискорене серцебиття		—	—	—	6 (5,1)	—
Синусова тахікардія		—	—	1 (1,4)		—
Шлуночкові екстрасистоли		—	—		1 (0,9)	—
Захворювання вуха та лабіринтит						
Дискомфорт у вухах		—	—	—	1 (0,9)	—
Шум у вухах		—	1 (4,8)	1 (1,4)	1 (0,9)	—
Ендокринні розлади						
Гіпотеріоз		—	1 (4,8)	1 (1,4)	—	1 (1,0)
Захворювання очей						
Порушення сприйняття глибини зору		—	—	—	1 (0,9)	
Сухість очей		—	—	1 (0,9)	—	—
Очний дискомфорт		—	—	—	—	—
Світлобоязнь		—	—	—	1 (0,9)	—
Нечіткість зору		—	—	1 (1,4)	—	—
Порушення зору		—	—	5 (6,8)	—	—

SOC	Термін, переважний для побічної реакції	Плацебо 0 мг	Сліпе 25-40 мг МДМА HCl	Сліпе 75-125 мг МДМА HCl	Відкрите 80-150 мг МДМА HCl	Довгострокове спостереження ^A
	Помутніння склистого тіла	—	—	1 (1,4)	—	—
Шлунково-кишкові розлади						
	Дискомфорт у животі	—	—	—	5 (4,3)	—
	Біль у животі	—	—	2 (2,7)	—	—
	Біль у животі, верхня частина	1 (10,0)	—	—	—	—
	Анальна тріщина	—	—	—	—	—
	Афтозні виразки	—	—	—	—	—
	Запор	—	—	1 (1,4)	—	—
	Діарея	—	1 (4,8)	4 (5,4)	4 (3,4)	—
	Діспепсія	—	—	1 (1,4)	1 (0,9)	—
	Сухість у роті	—	—	—	2 (1,7)	—
	Відрижка	—	—	—	1 (0,9)	—
	Харчове отруєння	—	—	—	1 (0,9)	—
	Виразка шлунка	—	—	—	1 (0,9)	—
	Кишкова непрохідність	—	—	1 (1,4)	—	—
	Синдром подразненого кишечника	—	—	—	1 (0,9)	—
	Нудота	—	—	4 (5,4)	15 (12,8)	—
	Пухирі в ротоглотці	—	—	1(1,4)	—	—
	Дискомфорт у язиці	—	—	—	1 (0,9)	—
	Бльвота	—	—	5 (6,8)	3 (2,6)	—
Загальні розлади та умови вживання						
	Астенія	—	—	1 (1,4)	1 (0,9)	—
	Дискомфорт у грудях	—	—	—	2 (1,7)	—
	Озноб	—	—	—	2 (1,7)	—
	Кіста	—	—	—	1 (0,9)	—
	Втома	2 (20,0)	4 (19,0)	6 (8,1)	16 (13,7)	—
	Біль в обличчі	1 (10,0)	—	—	—	—
	Почуття ненормальності	—	—	1 (1,4)	—	—
	Відчуття жару	—	—	2 (2,7)	1 (0,9)	—
	Відчуття холоду	—	—	—	1 (0,9)	—
	Відчуття зміни температури тіла	—	—	—	1 (0,9)	—

СОС	Термін, переважний для побічної реакції	Плацебо 0 мг	Сліпе 25-40 мг МДМА НСІ	Сліпе 75-125 мг МДМА НСІ	Відкрите 80-150 мг МДМА НСІ	Довгострокове спостереження ^А
	Порушення ходи	—	—	—	1 (0,9)	—
	Похмілля	—	—	—	1 (0,9)	—
	Грипоподібне захворювання	—	—	1 (1,4)	—	—
	Нездужання	—	—	1 (1,4)	—	—
	Переферичні набряки	—	—		1 (0,9)	—
	Біль	1 (10,0)	2 (9,5)	2 (2,7)	4 (3,4)	—
	Пірексія	—	1 (4,8)	2 (2,7)	4 (3,6)	—
	Непереносимість температури	—		—	2 (1,7)	—
Інфекції та інвазії						
	Гострий гайморит	—	—	—	1 (0,9)	—
	Ангіна мигдалин	—	—	—	1 (0,9)	—
	Апендицит	—	—	—	—	1 (1,0)
	Кон'юнктивит	—	—	—	1 (0,9)	—
	Орнітоз	—	1 (4,8)	—	—	—
	Інфікована кіста	—	—	—	1 (0,9)	—
	Грип	—	2 (9,5)	2 (2,7)	—	—
	Ларингіт	—	—	1 (1,4)	—	—
	Назофарингіт	—	—	—	1 (0,9)	—
	Середній отит	1 (10,0)	1 (4,8)	—	—	—
	Фарингіт	1 (10,0)	—	—	—	—
	Фарингіт, стрептококовий	—	—	1 (1,4)	—	—
	Пневмонія	—	—	1 (1,4)	2 (1,7)	—
	Пневмонія, хламідійна	—	—	1 (1,4)	—	—
	Синусит	—	1 (4,8)	2 (2,7)	1 (0,9)	—
	Мікоз стоп	—	—	—	1 (0,9)	—
	Абсцес зуба	—	1 (4,8)	—	—	—
	Зубна інфекція	—	—	—	—	1 (1,0)
	Інфекція верхніх дихальних шляхів	1 (10,0)	—	1 (1,4)	9 (7,7)	—
	Уретрит	—	—	—	—	1 (1,0)
	Інфекція сечовивідних шляхів	—	—	1 (1,4)	2 (1,7)	—

SOC	Термін, переважний для побічної реакції	Плацебо 0 мг	Сліпе 25-40 мг МДМА HCl	Сліпе 75-125 мг МДМА HCl	Відкрите 80-150 мг МДМА HCl	Довгострокове спостереження ^A
	Вагінальна інфекція	—	—	1 (1,4)	—	—
	Вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів	—	—	—	3 (2,6)	—
Порушення імунної системи						
	Гіперчутливість	—	—	—	1 (0,9)	—
Травми, отруєння, процедурні ускладнення						
	Укус членистоногих	—	—	—	1 (0,9)	—
	Струс мозку	—	—	—	1 (0,9)	1 (1,0)
	Контузія	—	—	2 (2,7)	2 (1,7)	—
	Подразнення рогівки	—	—	—	1 (0,9)	—
	Перелом	—	—	—	1 (0,9)	—
	Вплив насильницької події	—	—	—	1 (0,9)	—
	Травма голови	—	—	—	1 (0,9)	—
	Біль у місці розрізу	—	—	—	1 (0,9)	—
	Неправильно введена доза	—	—	1 (1,4)	—	—
	Навмисне неправильне використання препарату (супутнього лікарського засобу)	—	—	—	1 (0,9)	—
	Вивих суглоба	—	—	—	1 (0,9)	—
	Розсічення	—	—	—	2 (1,7)	—
	Розтягнення зв'язок	—	1 (4,8)	—	2 (1,7)	—
	Травма кінцівки	—	—	1 (1,4)	—	—
	Перелом нижньої кінцівки	—	—	1 (1,4)	—	—
	Постконтузійний синдром	—	—	—	—	1 (1,0)
	Процедурна нудота	—	—	—	1 (0,9)	—
	Дорожньо-транспортна пригода	1 (10,0) ^C	—	—	—	1 (1,0)
	Скелетна травма	—	—	1 (1,4)	—	—
	Ссадина шкіри	—	—	1 (1,4)	—	—
	Сонячний опік	—	—	—	1 (0,9)	—

СОС	Термін, переважний для побічної реакції	Плацебо 0 мг	Сліпе 25-40 мг МДМА НСІ	Сліпе 75-125 мг МДМА НСІ	Відкрите 80-150 мг МДМА НСІ	Довгострокове спостереження ^А
	Тепловий удар	—	—	—	1 (0,9)	—
	Рана	—	—	—	1 (0,9)	—
Дослідження						
	Коливання температури тіла	—	—	—	1 (0,9)	—
	Підвищена швидкість осідання еритроцитів	—	—	—	—	1 (1,0)
	Зниження ваги	—	—	—	1 (0,9)	—
Порушення обміну речовин та харчування						
	Анорексія	—	—	1 (1,4)	—	—
	Зниження апетиту	—	—	1 (1,4)	8 (6,8)	—
	Зневоднення	—	—	—	1 (0,9)	—
	Залізодефіцитна анемія	—	—	—	1 (0,9)	—
	Дефіцит вітаміну D	—	1 (4,8)	—	—	—
Порушення опорнорухового апарату та сполучної тканини						
	Артралгія	1 (10,0)	—	—	2(1,7)	—
	Біль у спині	1 (10,0)	—	2 (2,7)	4 (3,4)	—
	Перелом ключиці	—	—	1 (1,4)	—	—
	Скутість суглобів	—	—	—	2 (1,7)	—
	М'язові спазми	1 (10,0)	—	2 (2,7)	1 (0,9)	—
	М'язова напруга	—	—	—	1 (0,9)	—
	М'язова скутість	1 (10,0)	—	7 (9,5)	20 (17,1)	—
	М'язові сіпання	—	—	1 (1,4)	—	—
	М'язова слабкість	—	—	—	1 (0,9)	—
	М'язово-скелетний біль у грудях	1 (10,0)	—	—	—	—
	М'язово-скелетний біль	—	—	2 (2,7)	2 (1,7)	—
	Скутість скелетно-м'язової системи	—	—	—	3 (2,6)	—
	Міалгія	—	—	—	8 (6,8)	—
	Біль у шиї	1 (10,0)	—	—	5 (4,3)	—
	Біль у кінцівках	—	—	—	3 (2,6)	—
	Біль у щелепі	—	—	—	4 (3,4)	—
	Підошовний фасціїт	—	—	—	1 (0,9)	—
	Синовіт	—	—	—	1 (0,9)	—

SOC	Термін, переважний для побічної реакції	Плацебо 0 мг	Сліпе 25-40 мг МДМА HCl	Сліпе 75-125 мг МДМА HCl	Відкрите 80-150 мг МДМА HCl	Довгострокове спостереження ^A
	Тризмус	—	—	—	1 (0,9)	—
Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені						
	Рак молочної залози 1 стадії	—	—	—		—
	Метастази в центральну нервову систему	—	—	—	—	1 (1,0)
	Неврома	—	—	—	1 (0,9)	—
Розлади нервової системи						
	Відчуття печіння	1 (10,0)	—	1 (1,4)	1 (0,9)	—
	Порушення уваги	—	—	—	2 (1,7)	—
	Запамарочення	—	—	3 (4,1)	9 (7,7)	—
	Дисгевзія	—	—		2 (1,7)	—
	Перебільшена реакція на переляк	—	—	—	1 (0,9)	—
	Головний біль	—	2 (9,5)	5 (6,8)	27 (23,1)	—
	Гіпестезія	—	—	—	1 (0,9)	—
	Гіпоестезія обличчя	—	—	1 (1,4)	—	—
	Гіперсомнія	—	1 (4,8)		3 (2,6)	—
	Мігрень	—	1 (4,8)	—	1 (0,9)	—
	Мимовільні м'язові скорочення	—	—	—	1 (0,9)	—
	Міоклонус	—	—	1 (1,4)	—	—
	Неврит	—	—		1 (0,9)	—
	Ністагм	—	—	—	8 (6,8)	—
	Парестезія	—	—	1 (1,4)	4 (3,4)	—
	Синдром неспокійних ніг	—	—	—	1 (0,9)	—
	Ішіас	1 (10,0)	—	—	—	—
	Непритомність (постуральна)	—	—	1 (1,4)	3 (2,6)	—
	Головний біль від напруги	—	—	1 (1,4)	1 (0,9)	—
	Тремор	—	—	—	3 (2,6)	—
Психічні розлади						
	Агресія	—	—	—	1 (0,9)	—
	Ажитация	—	—	—	1 (0,9)	—

SOC	Термін, переважний для побічної реакції	Плацебо 0 мг	Сліпе 25-40 мг МДМА НСІ	Сліпе 75-125 мг МДМА НСІ	Відкрите 80-150 мг МДМА НСІ	Довгострокове спостереження ^A
	Гнів	—	—	—	1 (0,9)	—
	Тривожність	2 (20,0)	2 (9,5)	13 (17,6)	23 (19,7)	3 (3,1)
	Бруксизм	—	—	2 (2,7)	4 (3,4)	—
	Сплутанність свідомості	—	—	—	—	—
	Конверсійний розлад	—	—	—	1 (0,9)	—
	Пригнічений настрій	1 (10,0)	2 (9,5)	8 (10,8)	4 (3,4)	—
	Депресія	—	—	1 (1,4)	1 (0,9)	2 (2,1)
	Дереалізація	—	—	1 (1,4)	1 (0,9)	—
	Дерматіломанія	—	—	—	1 (0,9)	—
	Дисоціація	1 (10,0)	1 (4,8)	1 (1,4)	—	—
	Порушення уваги	—	—	3 (4,1)	—	—
	Емоційний розлад	—	—	—	1 (0,9)	—
	Емоційний дистрес	1 (10,0)	1 (4,8)	1 (1,4)	—	—
	Страх перед їжею	—	—	—	1 (0,9)	—
	Почуття непотрібності	—	—	—	1 (0,9)	—
	Спогади про минуле	1 (10,0)	—	1 (1,4)	3 (2,6)	—
	Реакція горя	—	—	—	1 (0,9)	—
	Гіпнагогічні галюцинації	—	—	—	1 (0,9)	—
	Гіпнопомпичні галюцинації	—	—	—	1 (0,9)	—
	Початкове безсоння	—	—	—	1 (0,9)	—
	Безсоння	1 (10,0)	1 (4,8)	2 (2,7)	17 (14,5)	—
	Навмисне самоушкодження	1 (10,0)	1 (4,8)	—	1 (0,9)	1 (1,0)
	Нав'язливі думки	—	—	—	1 (0,9)	—
	Дратівливість	—	—	4 (5,4)	1 (0,9)	—
	Глибока депресія	—	—	1 (1,4)	—	1 (1,0)
	Погіршення пам'яті	1 (10,0)	—	—	—	—
	Негативні думки	—	1 (4,8)	—	—	—
	Нічні кошмари	—	—	—	3 (2,6)	—
	Нав'язливі роздуми	—	—	2 (2,7)	1 (0,9)	—
	Нав'язливі думки	—	—	—	1 (0,9)	—
	Панічна атака	—	—	3 (4,1)	1 (0,9)	1 (1,0)

SOC	Термін, переважний для побічної реакції	Плацебо 0 мг	Сліпе 25-40 мг МДМА НСІ	Сліпе 75-125 мг МДМА НСІ	Відкрите 80-150 мг МДМА НСІ	Довго-строкове спостереження ^A
	Панічна реакція	—	—	—	2 (1,7)	—
	ПТСР	—	—	—	1 (0,9)	—
	Неспокій	—	—	2 (2,7)	2 (1,7)	—
	Соматоформний розлад	—	—	1 (1,4)	—	—
	Сонливість	—	—	1 (1,4)	—	—
	Суїцидальні думки	—	1 (4,8)	1 (1,4)	12 (10,3)	2 (2,1)
	Спроба самогубства	—	—	—	1 (0,9)	—
	Напруженість	—	—	1 (1,4)	—	—
	Тик	—	—	1 (1,4)	1 (0,9)	—
	Зміна сприйняття часу	—	1 (4,8)	—		—
	Трихотиломанія	—	1(4,8)	—	—	—
Розлади нирок та сечовипускання						
	Дизурія	—	—	1 (1,4)	1 (0,9)	—
	Невідкладні позиви до сечовипускання	—	—	—	2 (1,7)	—
	Ніктурія	—	—	1 (1,4)	—	—
	Затримка сечовипускання	—	—	—	2 (1,7)	—
Репродуктивні розлади						
	Дисменорея	—	—	—	1 (0,9)	—
	Менорагія	—	—	—	1 (0,9)	—
	Нерегулярні менструації	—	—	—	1 (0,9)	—
	Кіста яєчника	—	—	1 (1,4)	—	1 (1,0)
	Розрив кісти яєчника	—	—	—	—	1 (1,0)
Захворювання органів дихання, грудної клітини та середостіння						
	Астма	—	—	—	1 (0,9)	—
	Кашель	—	1 (4,8)	—	1 (0,9)	—
	Задишка	—	—	2 (2,7)	2 (1,7)	—
	Закладеність носа	—	1 (4,8)	—	1 (0,9)	—
	Біль у ротоглотці	—	—	1 (1,4)	4 (3,4)	—
	Синусовий головний біль	—	—	1 (1,4)	—	—
	Першіння у горлі	1 (10,0)	—		—	—
Захворювання шкіри та підшкірної клітковини						

SOC	Термін, переважний для побічної реакції	Плацебо 0 мг	Сліпе 25-40 мг МДМА НСІ	Сліпе 75-125 мг МДМА НСІ	Відкрите 80-150 мг МДМА НСІ	Довгострокове спостереження ^А
	Акне	—	—	—	1 (0,9)	—
	Дерматит	1 (10,0)	—	—	—	—
	Еритрема	—	—	—	1 (0,9)	—
	Гіпергідроз	—	—	—	4 (3,4)	—
	Нічна пітливість	—	—	—	1 (0,9)	—
	Петехії	—	—	1 (1,4)	—	—
	Реакція фоточутливості	—	—	—	1 (0,9)	—
	Свербіж	1 (10,0)	—	—	2 (1,7)	—
	Псевдофолікуліт Барбара	—	—	1 (1,4)	—	—
	Псоріаз	—	—	1 (1,4)	—	—
	Кропив'янка	—	1 (4,8)	—	—	—
Соціальні обставини						
	Вживання психоактивних речовин	—	—	—	1 (0,9)	—
Хірургічні та медичні процедури						
	Операції на нозі	—	—	1 (1,4)	—	—
Судинні розлади						
	Гіпертонія	—	—	1 (1,4)	—	—
	Тромбоз глибоких вен	—	—	1 (1,4)	—	—
	Ортостатична гіпотензія	—	—	—	1 (0,9)	—
	Переферичний холод	—	—	—	2 (1,7)	—

^А Учасники MPVA1 (N=6) спостерігалися протягом 6 місяців. Всі інші учасники спостерігалися протягом 12 місяців або більше.

^В 24-27 подій, зібраних окремо як «спонтанні реакції» у дослідженнях MP-1 - MP-12, були зібрані як побічні реакції таким же чином у дослідженнях MP16 та MP17. Відсутність цих подій у сліпих дослідженнях/періодах може бути пов'язана з тим, що ці події були зареєстровані як реакції, про які повідомлялося спонтанно. Див. Таблицю 10 і Таблицю 11.

^С Раніше не кодована подія у попередньому дослідженні («пасажир у дорожній пригоді, без травм») була інвертована на «дорожньо-транспортна пригода».

Кількість серйозних побічних реакцій у всіх групах лікування була відносно низькою (Таблиця 13). Єдиними серйозними

побічними реакціями, про які повідомили більше ніж один учасник, який отримував активний препарат, були пригнічений настрій та панічна атака, які виникли в групі сліпих пацієнтів, які отримували від 75 мг до 125 мг МДМА HCl. Про жодне з цих явищ не повідомлялося ні в групі відкритого застосування 80 мг до 150 мг МДМА HCl, ні в дослідженні довгострокового спостереження. Під час довгострокового спостереження було зареєстровано по одному повідомленню про важку депресію, тривожність та важкі суїцидальні думки. Вибірка групи плацебо була занадто малою для адекватного порівняння між групами. Тим не менш, ці дані свідчать про необхідність ретельного моніторингу учасників ПТСР на предмет таких психічних розладів протягом усього періоду дослідження, незалежно від дози МДМА.

Таблиця 13: Серйозні побічні реакції за класами органів системи організму (MedDRA 17.1) серед учасників з ПТСР у спонсорованих клінічних дослідженнях Фази 2 терапії за допомогою МДМА

SOC	Термін, переважний для побічної реакції	Плацебо 0 мг	Сліпе 25-40 мг МДМА HCl	Сліпе 75-125 мг МДМА HCl	Відкрите 80-150 мг МДМА HCl	Довго- строкове спостере- ження ^A
Суб'єкти в кожній дозовій групі		10	21	74	117 ^B	97
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Шлунково-кишкові розлади						
Біль у животі			—	—	—	1 (0,9)
Анальна тріщина			—	—	—	1 (0,9)
Кишкова непрохідність			—	—	1 (1,4)	—
Загальні розлади та умови вживання						
Біль			—	1 (4,8)	—	—
Інфекції та інвазії						
Апендицит			—	—	—	—
Синусит			—	—	1 (1,4)	—
Травми, отруєння, процедурні ускладнення						
Струс мозку			—	—	—	1 (0,9)

SOC	Термін, переважний для побічної реакції	Плацебо 0 мг	Сліпе 25-40 мг МДМА НСІ	Сліпе 75-125 мг МДМА НСІ	Відкрите 80-150 мг МДМА НСІ	Довго- строкове спостере- ження ^A
	Вплив насильницької події		—	—	—	1 (0,9)
	Перелом нижньої кінцівки		—	—	1 (1,4)	—
Захворювання опорно-рухового апарату та сполучної тканини						
	М'язово-скелетна грудна клітка		1 (10,0)	—	—	—
Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені						
	Рак молочної залози 1 стадії	—	—	—	1 (0,9)	—
Розлади нервової системи						
	Головний біль		—	1 (4,8)	—	1 (0,9)
	Мігрень		—	1 (4,8)	—	—
	Ішіас		1 (10,0)	—	—	—
	Непритомність (постуральна)		—	—	—	1 (0,9)
Психічні розлади						
	Гнів		—	—	—	1 (0,9)
	Тривожність		—	—	1 (1,4)	—
	Пригнічений настрій		—	—	2 (2,7)	—
	Депресія		—	—	—	—
	Спогади про минуле		1 (10,0)	—	—	—
	Безсоння		—	1 (4,8)	—	—
	Глибока депресія		—	—	1 (1,4)	—
	Нав'язливі роздуми		—	—	1 (1,4)	—
	Панічна атака		—	—	2 (2,7)	—
	Суїцидальні думки		—	1 (4,8)	1 (1,4)	1 (0,9)
	Спроба самогубства		—	—	—	1 (0,9)
Репродуктивні розлади						
	Розрив кісти яєчника	—	—	—	—	1 (1,0)

^A Учасники MPVA1 (N=6) спостерігалися протягом 6 місяців. Всі інші учасники спостерігалися протягом 12 місяців або більше.

^B 24-27 подій, зібраних окремо як «спонтанні реакції» у дослідженнях MP-1 - MP-12, були зібрані як побічні реакції таким же чином у дослідженнях MP16 та MP17. Відсутність цих подій у сліпих дослідженнях/періодах може бути пов'язана з тим, що ці події були зареєстровані як реакції, про які повідомлялося спонтанно. Див. Таблицю 10 і Таблицю 11.

Оскільки МДМА застосовують як доповнення до терапії, оцінка зв'язку з МДМА є відомим викликом для цієї комбінованої терапії і підкреслює необхідність проведення плацебо-контрольованих досліджень. У контексті складних історій хвороби та високого рівня фонових подій, пов'язаних з діагнозом ПТСР, соматичні симптоми можуть посилюватися і слабшати незалежно від лікування. Крім того, відомо, що опрацювання травми під час терапії ПТСР, з супутнім фармакологічним лікуванням або без нього, може тимчасово посилювати симптоматику, що є очікуваним аспектом терапевтичного процесу. Це було продемонстровано високою частотою спонтанних реакцій та ПР у групі плацебо.

Серед супутніх ПР, про які повідомлялося під час та після прийому препарату, соматичні симптоми частіше виникали в учасників, які приймали активні дози, а саме: біль, пов'язаний з напруженням тіла, м'язова скутість, скелетно-м'язовий біль у плечі, біль у спині та міалгія. Як зазначалося раніше у Розділі 6,4,1 Побічні реакції, важко оцінити взаємозв'язок між досліджуваним продуктом та станами, пов'язаними з діагнозами в історії хвороби. Біль та соматичні симптоми можуть бути безпосередньо пов'язані з травматичними подіями, такими як фізичне або сексуальне насильство, дорожньо-транспортна пригода або бойові дії [662]. Мета-аналітичний огляд і кілька великих досліджень виявили стійкий зв'язок між ПТСР і соматичними симптомами, що свідчить про те, що ПТСР сам по собі може бути фактором, що сприяє розвитку ПТСР, окрім бойових дій, сексуального або фізичного насильства, які призвели до ПТСР [663-666].

Хоча МДМА не є класичним галюциногеном за хімічною структурою та механізмом дії, дані спонсорованих досліджень свідчать про те, що МДМА був пов'язаний з легкими психоделічними ефектами, такими як гіпнагогічні та гіпнопомпичні галюцинації в одного учасника і спотворення зору у деяких осіб. Галюциногенні суб'єктивні ефекти не оцінювалися активно під час терапевтичних сеансів, як це було зроблено в клінічних дослідженнях Фази 1 за участю здорових добровольців [12, 15, 16, 667]. Будь-які

небажані повідомлення про галюциногенні ефекти збиралися як ПР в дослідженнях, що підтримувалися спонсорами.

Побічні реакції в клінічних дослідженнях ПТСР Фази 3

Завдяки плацебо-контрольованим клінічним дослідженням Фази 3 терапії ПТСР за допомогою МДМА стало можливим відокремити фонові події від ПР, пов'язаних із застосуванням МДМА в Програмі клінічних розробок. Побічні явища були зібрані в учасників, які отримували сліпий прийом МДМА (n=46) або плацебо (n=44) у фазі 3 дослідження MAPP1, спонсорованого MAPS, від моменту включення до дослідження до його завершення. Побічні реакції, пов'язані з лікуванням (ПРЛ), визначалися як такі, що виникають протягом періоду лікування від першої сесії прийому до останньої інтегративної сесії (через 3-4 тижні після прийому останньої дози). Зв'язок з МДМА визначався на основі відносної частоти ПРЛ протягом усього дослідження з щонайменше дворазовою різницею між МДМА та плацебо. У Таблиці 14 нижче наведено найпоширеніші (>6,5%) ПРЛ, пов'язані з МДМА, у цьому дослідженні.

У MAPP1 найпоширенішими пов'язаними з прийомом МДМА ПРЛ, про які частіше повідомлялося в групі МДМА, були м'язова скутість (63,0% МДМА проти 11,4% плацебо), зниження апетиту (52,2% МДМА проти 4% плацебо), нудота (30,4% МДМА проти 11,4% плацебо), гіпергідроз (19,6% МДМА проти 2,3% плацебо) та відчуття холоду (19,6% МДМА проти 6,8% плацебо). Повний перелік пов'язаних з цим ПРЛ наведено нижче.

Таблиця 14: Побічні реакції, спричинені лікуванням MAPP1, пов'язані з МДМА^A

Термін, переважний для побічної реакції	Сліпе 80-180 мг МДМА НСІ	Плацебо 0 мг
Суб'єкти в кожній дозовій групі	46	44
	N (%)	N (%)
М'язова скутість	29 (63,0%)	5 (11,4%)
Зниження апетиту	24 (52,2%)	5 (11,4%)
Нудота	14 (30,4%)	5 (11,4%)

Термін, переважний для побічної реакції	Сліпе 80-180 мг МДМА НСІ	Плацебо 0 мг
Суб'єкти в кожній дозовій групі	46	44
	N (%)	N (%)
Гіпергідроз	9 (19,6%)	1 (2,3%)
Відчуття холоду	9 (19,6%)	3 (6,8%)
Неспокій	7 (15,2%)	0
Мідріаз	7 (15,2%)	0
Постуральна непритомність	6 (13,0%)	2 (4,5%)
Бруксизм	6 (13,0%)	1 (2,3%)
Ністагм	6 (13,0%)	0
Підвищення артеріального тиску	5 (10,9%)	0
Почуття тремтіння	5 (10,9%)	0
Несерцевий біль у грудях	5 (10,9%)	1 (2,3%)
Сухість у роті	5 (10,9%)	2 (4,5%)
Нечіткість зору	4 (8,7%)	1 (2,3%)
Полакіурія	4 (8,7%)	1 (2,3%)
Нав'язливі думки	4 (8,7%)	0
Блювота	4 (8,7%)	0
Стрес	4 (8,7%)	0
М'язово-скелетний біль	4 (8,7%)	0
Пірексія	3 (6,5%)	1 (2,3%)
Озноб	3 (6,5%)	0
Вживання психоактивних речовин (вживання канабісу)	3 (6,5%)	0
Негайні позиви до сечовипускання	3 (6,5%)	0
М'язові спазми	3 (6,5%)	0
Сонливість	3 (6,5%)	0
Нервозність	3 (6,5%)	0

^Δ Зв'язок був отриманий в аналізі на основі 2-кратної різниці порівняно з плацебо, як зазначено в Плані статистичного аналізу (SAP). Судження дослідника щодо зв'язку ПР не збиралися в кожному протоколі, за винятком SAE для полегшення регуляторної звітності.

Найпоширенішими ПРЛ, про які повідомлялося в обох групах «сліпих» учасників, були втома (30,4% МДМА проти 34,1% плацебо), головний біль (71,7% МДМА проти 54,5% плацебо), запаморочення (19,6% МДМА проти 11,4% плацебо), тривожність (32,6% МДМА проти 40,9% плацебо), безсоння (43,5% МДМА проти 29,5% плацебо),

пригнічений настрій (10,9% МДМА проти 9,1% плацебо), нічні кошмари (15,2% МДМА проти 15,9% плацебо) та суїцидальні думки (45,7% МДМА проти 47,7% плацебо).

Ці поширені ПР спостерігалися в обох групах лікування, а також збігалися з симптомами попередніх станів в анамнезі, пов'язаних з ПТСР (депресія, соматичні симптоми, безсоння, тривога), що могло вплинути на частоту подій, які спостерігалися під час клінічних досліджень терапії за допомогою МДМА. У Таблиці 15 наведено перелік ПРЛ, поширеність яких перевищувала 5% в обох групах в рамках MAPP1.

Таблиця 15: Побічні реакції, пов'язані з лікуванням, з поширеністю 5% або більше за класом органів системи організму (MedDRA 17.1) серед учасників з ПТСР у дослідженні MAPP1 терапії за допомогою МДМА

SOC	Термін, переважний для побічної реакції	Плацебо 0 мг	Сліпе 80-180 мг МДМА HCl
Учасники в кожній дозовій групі		44	46
		N (%)	N (%)
Серцеві розлади			
	Прискорене серцебиття	6 (13,6)	4 (8,7)
Захворювання очей			
	Мідріаз	—	7 (15,2)
	Нечіткість зору	1 (2,3)	4 (8,7)
Шлунково-кишкові розлади			
	Дискомфорт у животі	3 (6,8)	6 (13,0)
	Біль у верхній частині живота	4 (9,1)	5 (10,9)
	Діарея	5 (11,4)	2 (4,3)
	Сухість у роті	2 (4,5)	5 (10,9)
	Нудота	5 (11,4)	14 (30,4)
Загальні розлади та умови вживання			
	Астенія	3 (6,8)	6 (13,0)
	Втома	14 (31,8)	14 (30,4)
	Відчуття холоду	3 (6,8)	9 (19,6)
	Відчуття жару	4 (9,1)	4 (8,7)
	Відчуття тремтіння	—	5 (10,9)
	Грипоподібне захворювання	3 (6,8)	2 (4,3)

SOC	Термін, переважний для побічної реакції	Плацебо 0 мг	Сліпе 80-180 мг МДМА НСІ
Учасники в кожній дозовій групі		44	46
		N (%)	N (%)
Несерцевий біль у грудях		1 (2,3)	5 (10,9)
Біль		2 (4,5)	4 (8,7)
Непереносимість температури		2 (15)	4 (8,7)
Інфекції та інвазії			
Інфекція верхніх дихальних шляхів		4 (9,1)	6 (13,0)
Вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів		6 (13,6)	8 (17,4)
Дослідження			
Підвищення артеріального тиску		—	5 (10,9)
Порушення метаболізму та харчування			
Зниження апетиту		5 (11,4)	24 (52,2)
Захворювання опорно-рухового апарату та сполучної тканини			
Артралгія		3 (6,8)	4 (8,7)
Біль у спині		4 (9,1)	5 (10,9)
М'язова скутість		5 (11,4)	29 (63,0)
Біль у шиї		3 (6,8)	2 (4,3)
Біль у щелепі		3 (6,8)	3 (6,5)
Розлади нервової системи			
Порушення уваги		3 (6,8)	4 (8,7)
Запаморочення		5 (11,4)	9 (19,6)
Запаморочення постуральне		2 (4,5)	6 (13,0)
Головний біль		24 (54,5)	33 (71,7)
Гіпоастезія		2 (4,5)	3 (6,5)
Ністагм		—	6 (13,0)
Парестезія		3 (6,8)	5 (10,9)
Тремор		3 (6,8)	5 (10,9)
Психічні розлади			
Ажитація		3 (6,8)	2 (4,3)
Гнів		5 (11,4)	3 (6,5)
Тривожність		18 (40,9)	15 (32,6)
Бруксизм		1 (2,3)	6 (13,0)
Пригнічений настрій		4 (9,1)	5 (10,9)
Депресія		4 (9,1)	4 (8,7)
Емоційний розлад		4 (9,1)	2 (4,3)
Спогади про минуле		2 (4,5)	3 (6,5)

SOC	Термін, переважний для побічної реакції	Плацебо 0 мг	Сліпе 80-180 мг МДМА HCl
Учасники в кожній дозовій групі		44	46
		N (%)	N (%)
Безсоння		13 (29,5)	20 (43,5)
Навмисне самоушкодження		4 (9,1)	1 (2,2)
Дратівливість		5 (11,4)	2 (4,3)
Нічні кошмари		7 (15,9)	7 (15,2)
Панічна реакція		5 (11,4)	—
Неспокій		—	7 (15,2)
Суїцидальні думки		21 (47,7)	21 (45,7)
Розлади нирок та сечовипускання			
Полакіурія		1 (2,3)	4 (8,7)
Респіраторні, торакальні та медіастинальні			
Біль у ротоглотці		3 (6,8)	2 (4,3)
Захворювання шкіри та підшкірної клітковини			
Гіпергідроз		1 (2,3)	9 (19,6)

Спеціальний звіт про терапію з використанням МДМА та Covid-19

Поява пандемії COVID-19 зумовила необхідність ретельнішого вивчення будь-яких потенційних зв'язків між терапією за допомогою МДМА та підвищеним ризиком інфікування вірусом. У клінічних дослідженнях Фази 2 серед учасників з ПТСР загалом 9,4% (10 з 106) учасників повідомили про інфекцію верхніх дихальних шляхів (ІВДШ), яка виникла протягом 30 днів після активного сеансу терапії з використанням МДМА. [Примітка: В Розділі 6.4.1.3 Короткий огляд побічних реакцій про ІВДШ повідомлялося в сліпих групах, які отримували від 75 мг до 125 мг МДМА HCl порівняно з групами, які отримували відкриту терапію]. Двоє учасників повідомили про ІВДШ, яка виникла більш ніж через 30 днів після активної сесії з використанням МДМА. Один учасник плацебо, який не отримував жодного активного МДМА, також повідомив про ІВДШ через 3 дні після прийому плацебо. Вибірка клінічного дослідження Фази 2 складалася з учасників як сліпих, так і відкритих груп активного МДМА без адекватного контролю для порівняння.

У Фазі 3 плацебо-контрольованого дослідження MAPP1 26% учасників (12 з 46) повідомили про інфекцію верхніх дихальних шляхів (ІВДШ), що виникла протягом 30 днів після сеансу активного вживання МДМА, і 22% учасників (10 з 44) після експериментального сеансу з плацебо. Ці дані свідчать про те, що ІВДШ не були більш поширеними в групі МДМА, ніж у групі плацебо. Слід зазначити, що хоча частина учасників MAPP1 завершила візити в рамках дослідження після оголошення ВООЗ пандемії COVID-19 у березні 2020 року, після цього часу в дослідженні не було зареєстровано жодних додаткових випадків ІВДШ.

Хоча залишається незрозумілим, чи пов'язані повідомлення про ІВДШ саме з прийомом МДМА, відносна частота випадків у плацебо-контрольованому дослідженні Фази 3 вказує на те, що зв'язок з МДМА є малоімовірним. Крім того, є дані численних епідеміологічних досліджень, які свідчать про те, що наявність розладів, пов'язаних зі стресом, у тому числі ПТСР, пов'язана з підвищеним ризиком інфекцій, з відношенням ризиків від 1,47 (95% CI: 1,37, 1,58) [668] до 1,8 (95% CI: 1,6, 2,0) [669]. Таким чином, навіть без будь-якого лікування учасники з ПТСР можуть бути схильні до підвищеного ризику інфекцій, які можуть включати COVID-19. Наразі немає жодних доказів того, що терапія з використанням МДМА збільшує ці ризики.

6.4.1.4 Серйозні побічні реакції, пов'язані з суїцидальністю

Загалом, частота серйозних суїцидальних думок або поведінки в дослідженнях, що підтримуються спонсорами, була низькою і спостерігалася лише в кількох учасників після лікування МДМА та в еквівалентній кількості учасників до або після терапії плацебо, і поверталася до нижчих показників, коли учасники перебували під ретельним спостереженням. Станом на 01 березня 2022 року троє учасників повідомили про ПРЛ суїцидальності (суїцидальні думки та/або поведінку) після прийому МДМА в клінічних дослідженнях Фази 1, Фази 2 та Фази 3 за підтримки MAPS. На думку дослідника та спонсора, всі вони не були пов'язані з прийомом МДМА. Цікаво, що троє учасників повідомили про випадки

суїцидальної поведінки або до прийому досліджуваного препарату (n=1, дослідження МР-2), або після прийому плацебо (n=2, дослідження MAPP1). Ці події, ймовірно, пов'язані з фоновими подіями, що представляють основне захворювання, яке лікується, або з очікуваним результатом терапії, спрямованої на подолання травматичного досвіду.

У дослідженні МР-8 в учасника повідомлялося про суїцидальні думки, що виникли через 6 днів після лікування 30 мг МДМА HCl і тривали 6 днів, одночасно з посиленням депресивних симптомів, спровокованих зовнішніми травматичними сигналами, і лікувалися за допомогою рецептурних препаратів та госпіталізації. В учасника, у якого виникли суїцидальні думки, пізніше виникла депресія, яка була оцінена як серйозна і не пов'язана з досліджуваним продуктом, причому ця подія сталася приблизно через 9 місяців після останнього прийому дози. Епізод минув приблизно через 3 тижні після його розвитку. Депресія у цього суб'єкта була оцінена як тяжка. Депресія призвела до госпіталізації, і учасник повідомив про повне одужання після епізоду.

У дослідженні МР-1-E2, продовженні дослідження МР-1, що включало одноразове додаткове введення 125 мг МДМА HCl для учасників, у яких спостерігався рецидив після завершення дослідження, учасник був госпіталізований з великим депресивним епізодом і суїцидальними думками через 9 місяців після сеансу додаткового прийому, і повністю одужав після цього епізоду.

У дослідженні МР16, відкритому клінічному дослідженні Фази 2, було зареєстровано одну спробу суїциду. Через 28 днів після 3-го прийому розділеної дози 180 мг МДМА HCl (120 мг + 60 мг МДМА HCl) учасниця ініціювала спробу самогубства, прийнявши діазепам, випивши алкоголь і прийнявши ванну з наміром втопитися. Подія була перервана без тілесних ушкоджень. Учасницю оглянули у відділенні швидкої допомоги без госпіталізації і виписали через 3 години.

Побічні реакції при соціальній тривожності у дорослих з аутизмом

У дорослих учасників з аутизмом та соціальною тривожністю

(МДМ-1) частота будь-якого ПР у кожній досліджуваній групі становила менше 25% (або від 1 до 2 учасників). Більшість ПР були пов'язані з психічними розладами (десять у групах прийому активних доз і два у групі прийому неактивного плацебо), за якими йшли інфекції та інвазії (три у групах прийому активних доз і два у групі прийому неактивного плацебо) (докладніше див. Додаткову таблицю 20). Учасники сліпої групи від 75 мг до 125 мг МДМ HCl повідомили про найвищу частку пригніченого настрою (25%) та суїцидальних думок (25%). У групі плацебо не було жодного повідомлення про пригнічений настрій, хоча було одне повідомлення про депресію. У групі плацебо також було зареєстровано одне повідомлення про суїцидальні думки. Виникнення пригніченого настрою/депресії та суїцидальних думок в обох групах сліпого плацебо та 75 мг до 125 мг МДМ HCl свідчить про те, що ці ПР, ймовірно, виникали незалежно від прийому препарату. Було зафіксовано три випадки панічних атак/панічних реакцій лише в групах активних доз, які можна пояснити прийомом препарату. У дослідженні не повідомлялося про серйозні небажані явища. Однак невеликий розмір вибірки вимагає подальшого дослідження для з'ясування взаємозв'язку між ПР та терапією за допомогою МДМ у дорослих аутистів із соціальною тривожністю.

Побічні реакції при тривозі, пов'язаній з небезпечною для життя хворобою

Побічні реакції, про які повідомлялося під час дослідження терапії за допомогою МДМ у учасників з тривогою у відповідь на загрозу життю (МДМ-1), включали психічні розлади, розлади нервової системи, шлунково-кишкові симптоми та інфекції (Додаткова таблиця 21). З 7 ПР, що були оцінені як тяжкі, 6 ПР виникли в однієї особи після рецидиву раку: менінгіт, сепсис, афазія, порушення мозкового кровообігу та параліч спинного мозку. Останній візит учасника був первинною кінцевою точкою. Суб'єкт помер до початку довгострокового спостереження. Інша тяжка ПР (інвазивна протокова карцинома молочної залози) виникла в іншого учасника під час довгострокового спостереження.

Загалом, 40,0% учасників, які приймали сліпе плацебо, 84,6% учасників, які приймали сліпе плацебо 125 мг МДМА HCl, та 41,2% учасників, які приймали відкрите плацебо 125 мг МДМА HCl, повідомили про ПР під час сеансів прийому дози. Найпоширенішою ПР була безсоння, про яку повідомляли 20,0% учасників, які отримували сліпе плацебо, 15,4% учасників, які отримували всліпу 125 мг МДМА HCl, та 23,5% учасників, які отримували відкрито 125 мг МДМА HCl. Три випадки втоми (23,1%) були зареєстровані лише серед учасників, які приймали 125 мг МДМА HCl всліпу. Можливо, прийом препарату був пов'язаний з безсонням і втомою, які також були поширеними ПР в інших вибірках спонсорованих досліджень. У цій вибірці, окрім безсоння, про всі інші психіатричні ПР повідомляли учасники груп прийому активних доз. Про тривожність повідомив один учасник сліпого дослідження 125 мг МДМА HCl та 2 учасники відкритого дослідження 125 мг МДМА HCl, що було очікувано з огляду на показання, які досліджувалися. Були поодинокі повідомлення про бруксизм, пригнічений настрій, депресію, дисоціацію та гіпоманію як у сліпих групах 125 мг МДМА HCl, так і у відкритих групах 125 мг МДМА HCl.

Непсихіатричні ПР, які були зафіксовані більш ніж за одним показником, включали застуду (15,4%), контузію (15,4%) та біль у спині (15,4%), які траплялися лише серед засліплених учасників групи 125 мг МДМА HCl, хоча ці події, ймовірно, не були пов'язані з прийомом препарату. Аналогічно, загалом у дев'яти учасників було зареєстровано 16 ПР, про які повідомлялося під час 12-місячного спостереження серед усіх учасників дослідження. Але, враховуючи невеликий розмір вибірки, малоймовірно, що будь-які випадки ПР через 1 рік або більше після прийому препарату були пов'язані з досліджуваним лікуванням.

В одного учасника цього дослідження після завершення курсу основного дослідження та до або під час довготривалого спостереження спостерігався каскад небажаних явищ, включаючи кілька ПР, які були спричинені рецидивом хордоми. Ця подія була очікуваною, враховуючи наявність хордоми в анамнезі учасника.

Після того, як було зафіксовано рецидив, суб'єкт отримав ще один додатковий сеанс дозування. Потім вона пройшла операцію з видалення пухлини, променеви, імунотерапію та хіміотерапію для лікування до значного погіршення стану (включаючи параліч спинного мозку, спінальний менінгіт, септицемію та цереброваскулярний інсульт, що супроводжувався афазією та нездатністю говорити) і подальшої смерті.

Через малий обсяг вибірки складно проводити порівняння або робити висновки про характер або частоту небажаних явищ у цій вибірці. Психіатричні ПР загалом, а зокрема тривожність, є очікуваними в цій популяції пацієнтів, а також при застосуванні MDMA у поєднанні з терапією, що спрямована на опрацювання емоційно тривожного матеріалу. Також очікується, що учасники, у яких діагностовано захворювання, що загрожує життю, можуть відчувати більш серйозні ПР, пов'язані з їхньою історією хвороби.

6.4.1.5 Серйозні побічні реакції

СПР — це серйозні побічні реакції, які можливо або ймовірно пов'язані з прийомом MDMA. Станом на 01 березня 2022 року в програмі клінічних розробок повідомлялося про одну СПР після застосування MDMA за всіма показаннями. Короткий огляд СПР наведено в Таблиці 16 нижче.

Таблиця 16: Серйозні побічні реакції у спонсорованих дослідженнях терапії за допомогою MDMA за різними показаннями

Доза	Компараторна доза 0-40 мг MDMA HCl	Активна доза 75-125 мг MDMA HCl	Відкрите 100-150 мг MDMA HCl
	N	N	N
Серцево-судинні Шлуночкова екстрасистолія (загострення)	—	—	1

На сьогоднішній день в усіх дослідженнях, що підтримуються спонсорами, сталася одна серцева СПР. У дослідженні ПТСР (MP-8) у учасника 0811 спостерігалось збільшення частоти шлуночкових

екстрасистол, форми серцевої аритмії, в день третього і останнього прийому 125 мг МДМА HCl, що вводився без етикетки. У суб'єкта не було інших ознак і симптомів серцевого дистресу. За відсутності будь-яких симптомів коронарної недостатності дослідник вирішив, що єдиним необхідним медичним заходом є відмова від додаткової дози МДМА. Це було останнє введення препарату у відкритому перехресному періоді дослідження, відомому як Стадія 2. Під час перших двох сеансів прийому 125 мг МДМА HCl, а також під час двох сліпих сеансів прийому 30 мг МДМА HCl у сліпому періоді дослідження, відомому як Стадія 1, не було виявлено жодних подібних подій. Не було виявлено жодних ознак гострого пошкодження або ішемії серця чи основного захворювання серця. На початковому етапі під час скринінгу на електрокардіограмі (ЕКГ) була зафіксована шлуночкова екстрасистолія, але в цілому ЕКГ була нормальною. У досліджуваного був позитивний сімейний анамнез: його батько мав аортокоронарне шунтування, що спонукало досліджуваного звернутися до кардіолога за кілька років до участі в дослідженні, і у висновку кардіолога було зазначено, що він не підозрює серцево-судинних захворювань і не бачить необхідності в подальшому обстеженні. На основі історії хвороби та клінічної картини дослідник оцінив СПР як помірне загострення, ймовірно, пов'язане з прийомом препаратів, хоча, оскільки учасник перебував під наглядом, коли стався цей випадок, неможливо визначити, чи не стався той самий випадок непоміченим до прийому МДМА, коли учасник не перебував під наглядом. Подія вимагала нічного спостереження в лікарні, але не призвела до жодних несприятливих наслідків. Лікар лікарні дав йому одну дозу 25 мг метопрололу, але він не потребував подальшого лікування. Серійні аналізи серцевих ізоферментів, ехокардіограма та ядерний стрес-тест, виконані під час нічної госпіталізації, не виявили ознак серцево-судинних або інших серцевих захворювань. Повне одужання настало через 1 день після введення МДМА. Аритмія описана в Розділі 5.1,2 Серцеві розлади та Розділі 6.2.3.2 Серцево-судинна система як очікувана побічна реакція МДМА на основі наукової літератури і не піднімається

до рівня включення в Довідкову інформацію з безпеки з 13-го видання БД, виданого в березні 2021 року, оскільки вона спостерігалася один раз у Програмі клінічних розробок.

Короткий огляд побічних реакцій

Більшість ПР, про які повідомлялося в дослідженнях, що підтримувалися MAPS, були оцінені як легкі або помірні та транзиторні за своєю природою. Найпоширенішими небажаними явищами, пов'язаними з лікуванням, які частіше зустрічалися в групі прийому МДМА за даними сліпих плацебо-контрольованих досліджень Фази 3, були (>20%) м'язова скутість, зниження апетиту, нудота, (>10%) гіпергідроз, відчуття холоду, неспокій, мідріаз, постуральне запаморочення, бруксизм, ністагм, підвищення артеріального тиску, відчуття нервозності, несерцевий біль у грудній клітці і сухість у роті. У клінічному дослідженні Фази 3 про загальні психіатричні симптоми, пов'язані з тривогою, повідомлялося однаково як в групі МДМА, так і в групі плацебо. Станом на 01 березня 2022 року у 14 учасників програми клінічної розробки після застосування МДМА за всіма показаннями було зафіксовано 19 СПР на рівні події. З них 18 були не пов'язані з застосуванням, а одне було визначено як СПР. Це серцеве порушення (збільшення частоти шлуночкових екстрасистол), що виникло у дослідженні МР-8, було зареєстровано як СПР і описано вище. Підозрювані непередбачувані серйозні побічні реакції (НСПР) виникали в програмі нечасто, і спонсор ретельно відстежує будь-які НСПР, щоб визначити, чи слід їх класифікувати як СПР. На сьогоднішній день було зареєстровано одне НСПР, пов'язане з підготовчою суїцидальною поведінкою, яке згодом було знижено до рівня СПР, коли було визначено, що учасник був рандомізований до плацебо. Якщо будуть виявлені нові ризики, БД буде відповідним чином поновлений цією інформацією.

6.4.2 Суїцидальні думки та поведінка

Суїцидальні думки та поведінка є пов'язаними з хворобою в популяціях людей з ПТСР, що трапляються з високою частотою, особливо серед тих, хто страждає на хронічний, резистентний

до лікування ПТСР [670, 671]. FDA відреагувало на занепокоєння щодо виникнення суїцидальних думок або поведінки, що виникають під час лікування, вимагаючи проведення клінічних досліджень психоактивних речовин для вимірювання суїцидальності за допомогою C-SSRS, інтерв'ю, що проводиться клініцистом [672]. Особи з серйозними суїцидальними думками або поведінкою повинні перебувати під ретельним наглядом до тих пір, поки рівень не повернеться до норми або поки терапевт не порекомендує додаткові втручання.

Дані про суїцидальні думки або поведінку не були офіційно виміряні в перших двох дослідженнях, що підтримувалися спонсорами (MP-1 і MP-2). C-SSRS був доданий до наступних досліджень з метою моніторингу суїцидальних думок та поведінки. C-SSRS оцінювали впродовж кожного дослідження, включаючи захворюваність протягом життя, вихідний рівень, до/під час/після прийому препарату, кінцеві точки, коли застосовувалися інші заходи, а також під час наступних візитів. Під час терапії за допомогою MDMA думки про самогубство можуть з'являтися через природу терапевтичного методу, коли людина може повторно переживати емоції, пов'язані з травматичною подією, і переобробляти спогади. Однак дані клінічних досліджень свідчать про те, що ці думки частіше були тимчасовими, поверталися до норми або навіть покращувалися після лікування MDMA.

6.4.2.1 C-SSRS у дослідженнях ПТСР

Суїцидальні думки та поведінка були зібрані за допомогою C-SSRS, а дані представлені відповідно до Керівництва з підрахунку балів та аналізу даних C-SSRS [673]. Про наявність суїцидальних думок повідомлялося, коли респондент відповідав «так» на будь-яке з п'яти запитань щодо суїцидальних думок (категорії 1-5) C-SSRS (тобто, оцінка >0 за шкалою суїцидальних думок). Серйозні суїцидальні думки - це оцінка категорії суїцидальних думок 4 або 5. Про наявність суїцидальної поведінки повідомлялося, коли респондент відповідав «так» на будь-яке

з п'яти запитань щодо суїцидальної поведінки (категорії 6-10) за C-SSRS (тобто, бал >0 за категорією суїцидальної поведінки). Оцінки протягом життя враховували всі суїцидальні думки та поведінку до включення в дослідження згідно зі спогадами суб'єкта та медичними записами. Показники, отримані до вживання препарату, відображають дані, зібрані за допомогою опитувальника C-SSRS «3 часу останнього візиту» після включення в дослідження під час підготовчих сесій та перед першим прийомом препарату під час сеансу дозування 1, після завершення прийому психіатричних препаратів, що поступово відмінюються. Частоти були представлені як кількість суб'єктів у кожній часовій точці. Коли часові точки охоплювали кілька візитів, відсотки базувалися на кількості спостережень, в яких учасники мали можливість повідомити про себе.

Дані про клінічне дослідження Фази 2 C-SSRS

У дослідженнях MP-4, MP-8, MP-9, MP-12, MPVA-1, MP-16 та MP-17 більшість учасників повідомили про наявність суїцидальних думок протягом життя, а також про серйозні думки та суїцидальну поведінку, що було очікувано серед учасників з діагнозом ПТСР (див. Таблицю 17). На початковому етапі, або перед початком прийому препарату (тобто під час підготовчої сесії перед прийомом препарату 1), порівняно з поширеністю протягом життя, було набагато менше повідомлень про наявність суїцидальних думок, жодного повідомлення про серйозні думки та одне повідомлення про наявність суїцидальної поведінки. Загалом, учасники груп сліпої активної дози (від 75 мг до 125 мг МДМА HCl) та відкритої активної дози 2 стадії (від 100 мг до 125 мг МДМА HCl) повідомляли про наявність суїцидальних думок протягом усіх сеансів прийому препарату: до прийому препарату, під час прийому препарату та на 1, 2 та 7-й дні. Поширеність повідомлень про суїцидальні думки, особливо під час раннього прийому, могла бути пов'язана з симптомами відміни після відміни CI33C та/або бензодіазепінів, що було критерієм включення в дослідження [674-676]. Крім того, як під час сеансів немедикаментозної терапії, так і активної терапії за допомогою

МДМА, учасників просили згадати та обговорити досвід, пов'язаний з їхнім діагнозом ПТСР, який міг викликати думки про самогубство під час сеансів прийому препарату. Тому не дивно, що учасники груп закритого прийому активної дози (від 75 мг до 125 мг МДМА HCl) та відкритого прийому активної дози 2 стадії (від 100 мг до 125 мг МДМА HCl) повідомляли про думки про самогубство під час сеансів прийому.

Після лікування, після всіх сеансів прийому препарату, учасники групи сліпої активної дози (від 75 мг до 125 мг МДМА HCl) продовжували повідомляти про виникнення думок у первинній або вторинній кінцевій точці, наприкінці 1 або 2 стадії та під час довгострокового спостереження: 34,9% (15 з 43 учасників), 28,9% (11 з 38 учасників) та 27,7% (13 з 47 учасників), відповідно; також було кілька повідомлень про серйозні думки: 4,7% (2 з 43 учасників), 0 (0 з 38 учасників) і 2,1% (1 з 47 учасників) відповідно. У групі відкритого лікування активною дозою (від 100 мг до 125 мг МДМА HCl) на 2-й стадії 5 учасників повідомили про виникнення думок у первинній або вторинній кінцевій точці, 3 учасники — наприкінці 1-ї або 2-ї стадії, і 0 — під час довгострокового спостереження. У групі плацебо та групі сліпого прийому від 25 мг до 40 мг МДМА HCl під час будь-якої оцінки CSSRS після лікування лише один учасник повідомив про наявність думок: 1 з 2 учасників у групі плацебо та 1 з 12-13 учасників у сліпій групі порівняння; не було повідомлень про серйозні думки або суїцидальну поведінку. У контексті терапії за допомогою МДМА, МДМА може модулювати консолідацію або реконсолідацію спогадів, пов'язаних зі страхом [282, 284, 677, 678].

Таблиця 17: Суїцидальні та серйозні думки C-SSRS, про які повідомлялося під час скринінгу, сеансів дозування, включаючи інтегративні сеанси, та пост-лікування до досліджень ПТСР МР-4, МР-8, МР-9, МР-12, МР-16, МР-17 та МРVA-1^A

	Скринінг N(%)	Сеанс 1 N(%)	Сеанс 2 N(%)	Сеанс 3 N(%)	Пост-лікування 18(%)
Доза МДМА НСІ	Протягом життя ^B / Перед початком прийому ^C	Перед початком прийому ^D / Під час прийому ^E / D1/D2/D7	Перед початком прийому ^D / Під час прийому ^E / D1/D2/D7	Перед початком прийому ^D / Під час прийому ^F / D1/D2/D7	1 або 2 Кінце- ва точка/ Кінець 1 або 2 стадії/ Довгострокове спостереження ^F
Сліпе плацебо (0 мг)	PI 2 (100,0)/1 (25,0)	0/0/0/0/0	0/0/1 (50,0)/0/0	—	0/-/1 (50,0)
	SI 1 (50,0)/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	—	0/-/0
	PB 1 (50,0)/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	—	0/-/0
	N 2/2	2/2/2/2/2	2/2/2/2/2	—	2/-/2
Сліпий компаратор (25-40 мг)	PI 12 (75,0)/5 (14,3)	1 (6,3)/1 (6,3)/0/0/0	0/0/0/0/0	1 (50,0)/0/0/0/0	1 (8,3)/0/1 (7,7)
	SI 3 (18,8)/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0
	PB 5 (31,3)/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0
	N 16/16	16/16/15/16/16	14/14/14/14/14	2/2/2/4/4	12/2/13
Сліпі активні дози (75-125 мг)	PI 45 (90,0)/35 (31,8)	11 (22,0)/4 (8,0)/6 (12,0)/7 (14,3)/10 (20,4)	9 (18,8)/9 (18,8)/5 (10,4)/12 (25,5)/8 (17,0)	4 (8,0)/6 (12,0)/3 (8,0)/5 (13,5)/5 (13,5)	15 (34,9)/11 (28,9)/13 (27,7)
	SI 21 (42,0)/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/1 (2,1)	0/0/0/0/1 (2,7)	2 (4,7)/0/1 (2,1)
	PB 15 (30,0)/1 (0,9)	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0
	N 50/50	50/50/50/49/49	48/50/48/47/47	38/38/38/37/37	43/38/47

	Скринінг N (%)	Сеанс 1 N (%)	Сеанс 2 N (%)	Сеанс 3 N (%)	Пост-лікування 18 (%)
Доза МДМА НСІ	Протягом життя ^В / Перед початком прийому ^С	Перед початком прийому ^В / Під час прийому ^Г / D1/D2/D7	Перед початком прийому ^В / Під час прийому ^Г / D1/D2/D7	Перед початком прийому ^В / Під час прийому ^Г / D1/D2/D7	1 або 2 Кінце- ва точка/ Кінець 1 або 2 стадії/ Довгострокове спостереження ^Г
Активна доза відкритої стадії 2 (100-125 мг)	PI 39 (90,7) / 22 (51,2)	9 (14,1) / 3 (4,7) / 5 (8,8) / 7 (12,7) / 6 (10,9)	5 (7,8) / 2 (3,1) / 3 (4,9) / 4 (6,6) / 4 (6,8)	3 (7,3) / 1 (2,4) / 1 (1,9) / 2 (3,8) / 2 (3,7)	5 (10,9) / 3 (12,5) / 0
	SI 21 (48,8) / 0	0 / 1 (1,6) / 1 (1,6) / 2 (3,1) / 0	0 / 0 / 0 / 0 / 1 (1,7)	0 / 0 / 0 / 0 / 0	0 / 0 / 0
	PB 20 (46,5) / 0	0 / 0 / 0 / 0 / 0	0 / 0 / 0 / 0 / 0	0 / 0 / 0 / 0 / 0	0 / 0 / 0
	N 43 / 43	64 / 64 / 57 / 55 / 55	64 / 64 / 61 / 61 / 59	41 / 41 / 54 / 53 / 54	46 / 24 / 6

Абревіатури: PI = Позитивне мислення, SI - Серйозні думки, PB = Позитивна поведінка, O=Спостереження, N=Кількість учасників, D1=День 1, D2=День 2, D7=День 7
 А Дані МРVA-1 включали лише учасників з ПТСР, не включали CSO (зацікавлені сторони) і пропонували лише два сеанси прийому препарату.

В Показник «протягом життя» враховує суїцидальні випадки до включення в дослідження.

С Експозиція перед початком прийому препарату - це заходи, проведені під час підготовчої сесії перед першим прийомом препарату.

В Показники до початку прийому препарату, проведені в день сеансу дозування перед введенням препарату.

Е Спостереження під час прийому препарату вимірюється в день прийому препарату, приблизно через 6 годин після введення препарату.

Г Пост-лікування: 1 або 2 кінцеві точки за винятком МРVA-1; кінець стадії 1/ кінець стадії 2 за винятком МР16 і МР17; довгострокове спостереження за винятком МР16 і МР17.

Г Кінець стадії 1/кінець стадії 2: для МРVA1, 3-місячне спостереження застосовується для кінця стадії 1/кінця стадії 2.

Дані про клінічне дослідження Фази 3 C-SSRS

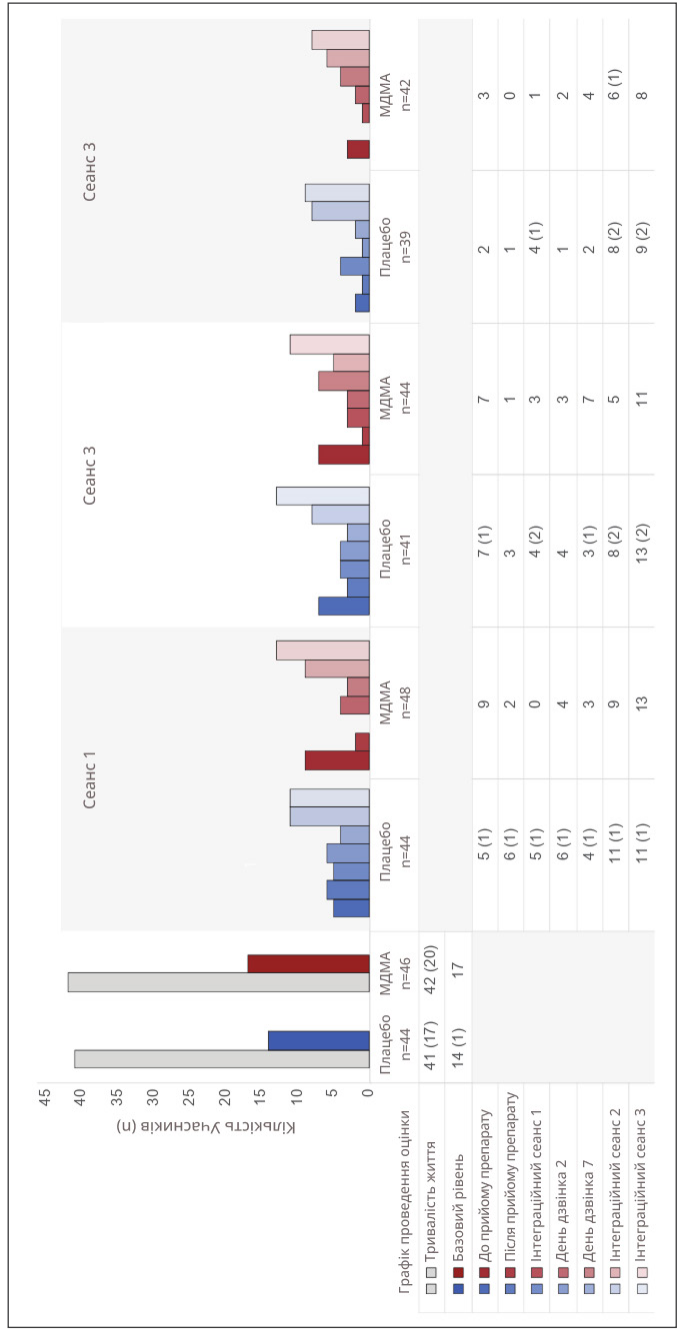
У клінічному дослідженні MAPP1 Фази 3 більшість учасників (92,2%) повідомили про наявність суїцидальних думок протягом життя, з них 41,1% повідомили про серйозні суїцидальні думки протягом життя і 32,2% - про суїцидальну поведінку протягом життя. У Таблиці 18 та на Рисунку 7 нижче представлено поширеність суїцидальних думок та поведінки, виміряних за допомогою C-SSRS в рамках MAPP1. На початковому етапі 37% учасників групи МДМА повідомили про наявність суїцидальних думок, порівняно з 31,8% у групі плацебо. Після першого прийому 4,3% учасників повідомили про наявність суїцидальних думок у групі МДМА та 13,6% у групі плацебо. Після першого прийому кількість суїцидальних думок зросла в обох групах під час подальших оцінок на трьох інтегративних сесіях. Після другого прийому 2,3% учасників групи МДМА повідомили про наявність суїцидальних думок порівняно з 7,3% учасників групи плацебо. Поширеність суїцидальних думок зросла під час наступних інтегративних сесій. Після третього прийому жоден учасник групи МДМА не повідомив про наявність суїцидальних думок, серйозних думок або позитивної поведінки, тоді як один учасник групи плацебо повідомив про наявність суїцидальних думок. Під час інтегративної сесії, яка відбулася наступного ранку, 19% учасників групи МДМА і 30,8% учасників групи плацебо повідомили про наявність суїцидальних думок. На момент завершення дослідження 18,2% учасників повідомили про наявність суїцидальних думок, порівняно з 20,0% учасників групи плацебо.

Таблиця 18: Суїцидальні думки та поведінка MAPP1, виміряні за допомогою C-SSRS

	Терапія за допомогою МДМА (N=46)			Плацебо з терапією (N=44)		
Часовий проміжок оцінювання	Суїцидальні думки n/N (%)	Серйозні думки n/N (%)	Позитивна поведінка n/N (%)	Суїцидальні думки n/N (%)	Серйозні думки n/N (%)	Позитивна поведінка n/N (%)
Протягом життя ^A	42/46 (91,3)	20/46 (43,5)	16/46 (34,8)	41/44 (93,2)	17/44 (38,6)	13/44 (29,5)
Базовий показник (Візит 4)	17/46 (37,0)	0/46 (—)	0/46 (—)	14/44 (31,8)	1/44 (2,3)	1/44 (2,3)
Сеанс дозування 1 (Візит 5)	9/46 (19,6)	0/46 (—)	0/4 (0,0)	5/44 (11,4)	1/44 (2,3)	1/44 (2,3)
Сеанс після дозування 1 (Візит 5)	2/46 (4,3)	0/46 (—)	0/46 (—)	6/44 (13,6)	1/44 (2,3)	0/44 (—)
Інтеграційний сеанс 1.1 (Візит 6)	7/46 (15,2)	0/46 (—)	0/46 (—)	15/44 (34,1)	3/44 (6,8)	3/44 (6,8)
Інтеграційний сеанс 1.2 (Візит 7)	9/46 (19,6)	0/46 (—)	0/46 (—)	11/43 (25,6)	1/43 (2,3)	1/43 (2,3)
Інтеграційний сеанс 1.3 (Візит 9)	13/45 (28,9)	0/45 (—)	0/45 (—)	11/42 (26,2)	1/42 (2,4)	1/42 (2,4)
Сеанс дозування 2 (Візит 10)	7/43 (16,3)	0/43 (—)	0/43 (—)	7/41 (17,1)	1/41 (2,4)	0/41 (—)
Сеанс після дозування 2 (Візит 10)	1/43 (2,3)	0/43 (—)	0/43 (—)	3/41 (7,3)	0/41 (—)	0/41 (—)
Інтеграційний сеанс 2.1 (Візит 11)	13/44 (29,5)	0/44 (—)	0/44 (—)	11/41 (27,5)	3/41 (7,3)	0/41 (—)
Інтеграційний сеанс 2.2 (Візит 12)	5/44 (11,4)	0/44 (—)	0/44 (—)	8/40 (20)	2/40 (5,0)	0/40 (—)
Інтеграційний сеанс 2.3 (Візит 14)	11/42 (26,2)	0/42 (—)	0/42 (—)	13/40 (32,5)	2/40 (5,0)	1/40 (2,5)
Сеанс дозування 3 (Візит 15)	3/42 (7,1)	0/42 (—)	0/42 (—)	2/37 (5,4)	0/37 (—)	0/37 (—)

^A Показник «протягом життя» відображає звітність під час скринінгу для отримання балів за C-SSRS.

Рисунок 7: Учасники MAPP1, які повідомили про суїцидальні думки на C-SSRS, відповідно до візитів



Відтворено за матеріалами Nature Medicine [30].

Загалом, кількість респондентів, які повідомляли про наявність суїцидальних думок, змінювалася під час візитів у дослідження, але ніколи не перевищувала поширеність на вихідному рівні і не збільшувалася в групі МДМА. Серйозні думки (визначені як 4 або 5 балів за шкалою C-SSRS) були мінімальними протягом дослідження і майже повністю були присутні в групі плацебо. Протягом дослідження було отримано два повідомлення про серйозні думки в групі МДМА та 22 повідомлення про серйозні думки в групі плацебо. Важливо, що в групі МДМА не спостерігалось збільшення побічних реакцій, пов'язаних із суїцидальними намірами.

C-SSRS у соціальній тривожності у дорослих з аутизмом

У МАА-1, дослідженні МДМА у дорослих з аутизмом, від 0 до 12,5% учасників мали в анамнезі серйозні суїцидальні думки, а від 12,5 до 25,0% повідомляли про суїцидальну поведінку. Під час підготовчої фази перед сліпим введенням препарату не було повідомлень про суїцидальні думки або поведінку. Було одне повідомлення про позитивне мислення в день сеансу з використанням МДМА та одне - на наступний день. У кінцевих точках від 25,0 до 50,0% мали позитивні думки. Двоє учасників повідомили про позитивні думки, хоча й несерйозні, під час подальшого спостереження, що могло бути наслідком припинення терапевтичних стосунків. Ці учасники були переведені до терапевтів, які не беруть участь у дослідженні, і повернулися до прийому психіатричних препаратів під наглядом лікаря, який їх призначив. Під час дослідження не було виявлено жодних серйозних суїцидальних думок чи поведінки. Загалом, частота суїцидальних думок у цій популяції була нижчою, ніж у вибірці з ПТСР (див. Додаткові таблиці 10-12).

C-SSRS при тривозі, пов'язаній з небезпечною для життя хворобою

У дослідженні МДА-1 серед учасників із хворобою, що загрожує життю, від 0 до 20,0% учасників мали в анамнезі серйозні думки, а від 0 до 23,1% повідомили про позитивну поведінку. Під час підготовчої фази перед сліпим введенням препарату

один учасник демонстрував позитивну поведінку, а 25,0% мали позитивні думки. Не було повідомлень про суїцидальні думки або поведінку під час підготовчих сесій або протягом періоду лікування. По одному випадку позитивних думок було зафіксовано в первинній кінцевій точці та під час довгострокового спостереження (див. Додаткові таблиці: 13-16).

Короткий огляд суїцидальних думок та поведінки в різних групах населення та за різними ознаками

Загалом, частота серйозних суїцидальних думок або поведінки в спонсорованих дослідженнях була низькою, коливаючись у деяких учасників після лікування терапією з використанням МДМА та плацебо, і повертаючись до категорії 1-3 балів за суїцидальними думками, поки учасники перебували під ретельним наглядом. З огляду на те, що люди з важким ПТСР, як відомо, схильні до суїцидальних думок і поведінки, важко визначити єдину причину зростання суїцидального мислення або поведінки (наприклад, загострення симптомів ПТСР, ефекти, стимульовані МДМА, або переобробка травматичних спогадів під час терапії). Великий відсоток людей, які брали участь у дослідженнях, повідомляли про суїцидальні думки та поведінку протягом певного періоду свого життя до участі в дослідженнях, що може бути проявом ПТСР або супутніх афективних розладів. Коли після включення в дослідження з'являлися позитивні серйозні думки або поведінка, дослідники проводили подальші спостереження за C-SSRS, щоб забезпечити безпеку учасників, і відстежували показники до тих пір, поки вони не поверталися до несерйозного рівня. Частота виникнення думок та поведінки була вищою в популяції з ПТСР порівняно зі здоровими особами, дорослими з аутизмом та людьми з хворобами, що загрожують життю. У плацебо-контрольованому дослідженні Фази 3 MAPPP1 поширеність суїцидальних думок, серйозних думок та суїцидальної поведінки не була вищою в групі МДМА. Протягом дослідження за допомогою C-SSRS було зареєстровано два випадки серйозних думок у групі МДМА та 22 випадки серйозних думок у групі плацебо.

6.4.3 Життєві показники

У всіх дослідженнях, що підтримуються спонсорами, показники життєво важливих функцій (температура, артеріальний тиск і частота серцевих скорочень) вимірювалися на початковому етапі, а час збору даних після прийому препарату залежав від конкретного дослідження. Дані, представлені в наступних розділах, є остаточними для завершених досліджень і попередніми для досліджень, що тривають на момент припинення збору даних.

6.4.3.1 Температура тіла

У більшості спонсорованих досліджень на сьогоднішній день показники температури барабанної перетинки вимірювали на початковому етапі, потім кожні 60-90 хвилин після прийому препарату під час кожного сліпого або відкритого сеансу дозування, з деякими відмінностями в методах збору даних у різних дослідженнях. У всіх дослідженнях визначали пікові значення під час кожного сеансу дозування. У всіх дослідженнях фінальне значення було отримано або у відносно встановлений час (MP-8, MP-12, MP1-E2, MP16, MP17, MPVA-1), або як фінальне значення з різними часовими точками (MP-1). У дослідженнях MP-1 і MP-2 повідомлялося про два значення перед прийомом препарату (за 15 хвилин і за 5 хвилин до прийому), а результати цих вимірювань усереднювалися. Середні значення після прийому препарату слугували остаточним значенням для дослідження MP-2. Якщо температура тіла підвищувалася на $>1^{\circ}\text{C}$ вище за показники перед прийомом препарату (базовий рівень), кожне перевищення певних значень вимагало більш частого моніторингу, як зазначено в протоколах дослідження. Моніторинг клінічних ознак і симптомів та частіші вимірювання температури тіла проводили у випадках, коли показники перевищували зазначені значення.

Таблиця 19: Температура тіла до прийому препарату, пікова та кінцева температура тіла (°C) під час сеансів прийому плацебо або будь-якої дози МДМА в дослідженнях ПТСР, спонсорованих MAPS (MP-1, MP-2, MP-4, MP-8, MP-12)

Доза МДМА НСІ	N	Середнє значення (SD) Мін/Макс до прийому препарату	Пікове середнє значення (SD) Мін/Макс	Кінцеве середнє значення (SD) Мін/Макс	N (%) з температурою тіла на 1 °C вищою за базову
Плацебо	10	36,4 (0,51) 35,1/37,2	36,9 (0,36) 36,4/37,6	36,6 (0,36) 35,9/37,5	2 (20,0)
25 мг	8	36,4 (0,39) 35,5/37,1	37,2 (0,78) 36,0/38,5	36,8 (0,65) 35,4/38,0	4 (50,0)
30 мг	7	36,2 (0,47) 35,3/36,9	37,0 (0,42) 36,4/37,9	36,6 (0,47) 35,7/37,3	4 (57,1)
40 мг	6	36,4 (0,50) 35,8/37,2	37,1 (0,33) 36,6/37,6	37,0 (0,38) 36,5/37,6	2 (33,3)
75 мг	7	36,6 (0,46) 35,9/37,8	37,1 (0,52) 36,3/37,8	36,7 (0,42) 36,1/37,3	2 (28,6)
100 мг	9	35,9 (1,00) 33,9/37,9	37,0 (0,64) 35,5/38,7	36,5 (0,74) 34,8/38,1	4 (44,4)
125 мг	58	36,5 (0,47) 35,4/37,6	37,3 (0,49) 36,1/38,6	36,9 (0,54) 34,5/38,2	26 (44,8)
Відкрите (100-150 мг)	78	36,4 (0,54) 34,3/37,7	37,3 (0,57) 36,0/38,7	36,8 (0,58) 35,2/38,4	39 (50,0)

У дослідженнях ПТСР, що фінансуються MAPS, MP-1 та MP-12, температура тіла була вищою (на 1°C вище показників до прийому препарату) у 44% (42 з 95) учасників, які отримували будь-яку дозу МДМА під час сліпих сеансів, та у 50% (39 з 78) учасників, які отримували від 100 мг до 150 мг МДМА НСІ під час відкритих сеансів. Слід зазначити, що у 20% (2 з 10) учасників, які отримували плацебо, температура тіла була вищою на 1°C за показники до прийому препарату. Показники температури наприкінці сеансу були нижчими за пікові показники, хоча й залишалися вищими за показники перед прийомом препарату. Підвищення температури тіла на 1°C або більше від початкової температури спостерігалось в усіх групах доз, що свідчить про мінімальну роль дози. Максимальна температура тіла, що спостерігалася у всіх учасників, які отримували МДМА, становила 38,7°C,

що спостерігалось після прийому 100 мг сліпого МДМА HCl, а також під час відкритих сеансів. Жоден з учасників не потребував медичного втручання для зниження температури тіла, і показники повернулися до вихідного рівня, коли дія препарату зменшилася. Температура тіла, виміряна під час сеансів дозування в спонсорованих дослідженнях ПТСР, була співмірною зі значеннями, що спостерігалися в клінічних дослідженнях Фази 1, описаних вище.

У дослідженні MAPS MAA-1 температура тіла на 1°C вище за показники до прийому препарату була виявлена у 28,6% (2 з 7) учасників, які отримували 100 мг МДМА HCl під час сліпого сеансу. Підвищення температури тіла на 1°C, визначене як причина для підвищення оцінки, не відбувалося під час відкритих сеансів з 75 мг або 125 мг МДМА HCl. Максимальна температура тіла, що спостерігалася у будь-якого суб'єкта, який отримував МДМА в MAA-1, становила 37,7°C. Жоден з учасників не потребував медичного втручання для зниження температури тіла, а її значення опускалися нижче пікових значень або поверталися до вихідного рівня, коли дія препарату слабшала. Вимірювання температури тіла в цій вибірці були подібними до тих, про які повідомлялося в клінічних дослідженнях Фази 1 та у вибірці людей з (ПТСР) (див. Додаткові таблиці 2, 4, 6, і 8).

У клінічному дослідженні MAPS Фази 2 терапії тривоги, пов'язаної з небезпечною для життя хворобою (МДА-1), у 53,8% (7 з 13) учасників, які отримували МДМА під час сліпих сеансів дозування, і в жодного з учасників, які отримували плацебо під час сліпих сеансів, температура тіла підвищилася на 1°C вище за показники до прийому препарату, ніж до початку дослідження. У 52,9% (9 з 17) учасників під час відкритих сеансів температура тіла підвищилася на 1°C вище, ніж перед прийомом препарату, у 9 з 17 учасників температура тіла, зафіксована в кінці сеансу, була нижчою за пікову температуру тіла. Максимальна температура тіла, що спостерігалася у будь-якого суб'єкта, який отримував 125 мг МДМА HCl, становила 39,9°C. Жоден учасник не потребував медичного втручання для зниження температури

тіла, і показники повернулися до вихідного рівня, коли дія препарату зменшилася (див. Додаткові таблиці 3, 5, 7, і 9).

У дослідженні MPVA-1 показники життєдіяльності оцінювали в день сеансів МДМА до прийому препарату, безпосередньо перед додатковою дозою (середина) та наприкінці сеансу. Максимальна температура тіла, що спостерігалася у всіх учасників, які отримували 75 мг або 100 мг МДМА HCl, становила 38,4°C, а середня (SD) температура перед додатковою дозою становила 37,1°C (SD:0,53) в учасника ОГС та 37,2°C (SD:0,48) в учасника ПТСР+.

У клінічному дослідженні ПТСР Фази 3 MAPP1, спонсорованому MAPS, учасники обох груп мали незначне підвищення температури тіла (в середньому <1°C) під час сеансів прийому препарату. Максимальна температура тіла, що спостерігалася у всіх учасників, які отримували 80 мг або 120 мг МДМА HCl), становила 38,1°C, а середня температура до прийому додаткової дози - 36,9°C.

Таблиця 20: Температура тіла (°C) до прийому препарату, в проміжній та кінцевій точках під час сеансів дозування у MAPP1

	Терапія за допомогою МДМА (N=46)	Плацебо з терапією (N=44)	Всього (N=90)
Сеанс дозування 1			
Перед прийомом (n)	46	44	90
Середнє значення (SD)	36,6 (0,49)	36,6 (0,39)	36,6 (0,44)
Мін/Макс	35,1/37,6	35,3/37,3	35,1/37,6
Проміжна точка (n)	46	44	90
Середнє значення (SD)	36,9 (0,42)	36,7 (0,36)	36,8 (0,40)
Мін/Макс	36,0/37,8	35,5/37,5	35,5/37,8
Кінцева точка (n)	46	44	90
Середнє значення (SD)	36,8(0,51)	36,9 (0,30)	36,8 (0,42)
Мін/Макс	35,5/37,7	36,0/37,4	35,5/37,7
Сеанс дозування 2			
Перед прийомом (n)	43	41	84

	Терапія за допомогою МДМА (N=46)	Плацебо з терапією (N=44)	Всього (N=90)
Середнє значення (SD)	36,6 (0,44)	36,5 (0,41)	36,6 (0,42)
Мін/Макс	35,6/37,3	35,4/37,6	35,4/37,6
Проміжна точка (n)	43	41	84
Середнє значення (SD)	36,9 (0,46)	36,7 (0,30)	36,8 (0,40)
Мін/Макс	36,0/38,1	36,0/37,5	36,0/38,1
Кінцева точка (n)	43	41	84
Середнє значення (SD)	36,9 (0,48)	36,7 (0,29)	36,8(0,41)
Мін/Макс	36,0/38,1	36,1/37,4	36,0/38,1
Сеанс дозування 3			
Перед прийомом (n)	42	37	79
Середнє значення (SD)	36,6 (0,46)	36,6 (0,50)	36,6 (0,47)
Мін/Макс	35,4/37,7	35,0/37,4	35,0/37,7
Проміжна точка (n)	41	37	78
Середнє значення (SD)	37,0 (0,47)	36,7 (0,325)	36,8 (0,44)
Мін/Макс	36,0/38,1	35,9/37,2	35,9/38,1
Кінцева точка (n)	42	37	79
Середнє значення (SD)	36,9 (0,50)	36,8 (0,40)	36,8 (0,45)
Мін/Макс	35,5/37,8	36,0/37,5	35,5/37,8

Згідно з даними літератури, очікується, що МДМА спричиняє підвищення температури тіла. Люди, не чутливі до змін температури навколишнього середовища, при введенні МДМА демонструють незначне або помірне підвищення температури тіла незалежно від температури навколишнього середовища. Результати попередніх клінічних досліджень Фази 1 свідчать про те, що МДМА, введений в контрольованих умовах, викликає статистично, але не клінічно значуще підвищення температури тіла (середнє підвищення на 0,6°C). Контрольовані клінічні умови були достатніми для управління температурою тіла у людей. У вищезгаданих дослідженнях, спонсорованих MAPS, температура навколишнього середовища та циркуляція повітря в приміщенні коригувалися у відповідь на підвищення температури тіла, але жоден учасник не потребував медичного втручання для

зниження температури тіла, і показники поверталися до вихідних значень, коли дія препарату слабшала. Підвищення температури тіла більш ніж на 1°C вище вихідного рівня було виявлено після вживання будь-якої дози МДМА у 44% учасників з ПТСР, причому більшість з цих випадків спостерігалися під час сеансів з 125 мг МДМА HCl. В осіб з аутизмом або хворобами, що загрожують життю, у 29% і 50% учасників відповідно спостерігалось підвищення температури тіла після вживання від 100 мг до 125 мг МДМА HCl. На відміну від цього, у 20% учасників, які отримували терапію плацебо, спостерігалось підвищення температури тіла вище граничного рівня в дослідженнях ПТСР. Як пік, так і найдовша тривалість підвищення температури тіла спостерігалися в групі 125 мг МДМА HCl. За всіма показниками максимальне пікове значення становило 38,7°C. Результати клінічного дослідження MAPP1 Фази 3 показали аналогічну картину транзиторного підвищення температури тіла в групі МДМА. Отже, контрольовані умови для лікування за допомогою МДМА були достатньо оптимізовані з можливістю контролювати температуру навколишнього середовища для забезпечення комфорту пацієнтів, хоча немає жодних доказів того, що ці заходи суттєво впливали або були необхідними для контролю температури тіла.

6.4.3.2 Серцево-судинна система

У всіх дослідженнях, що підтримуються спонсорами на сьогоднішній день, показники артеріального тиску вимірювалися на початковому рівні, з відмінністю у часі збору даних після прийому препарату, що залежало від конкретного дослідження. Пікові значення під час кожного прийому препарату визначалися в дослідженнях MP-1 – MP-12. У дослідженнях MP16, MP17 та MPVA-1 пікові значення були зібрані безпосередньо перед додатковою дозою (середня точка). Кінцеву точку реєстрували як доступне кінцеве значення у відносно встановлений час (MP-8, MP-12, MP16, MP17, MPVA-1), або з різними часовими точками (MP-1). У дослідженнях MP-1 і MP-2 повідомлялося

про два значення перед прийомом препарату (за 15 хвилин і за 5 хвилин до прийому), і результати цих вимірювань усереднювалися, тоді як в усіх інших дослідженнях повідомлялося про один часовий момент перед прийомом препарату. Середні значення після прийому препарату слугували остаточним значенням для МР-2. Якщо систолічний артеріальний тиск (САТ) піднімався вище 160 мм рт.ст., або якщо діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) піднімався вище 110 мм рт.ст., у дослідженнях МР-8, МР-12, МР-9 і МР-4 проводили додаткові вимірювання. У дослідженні МАА-1, якщо САТ піднімався вище 180 мм рт.ст., або ДАТ піднімався вище 110 мм рт.ст., реєстрували кожну тривалість вище заздалегідь визначеного порогового значення. Якщо САТ піднімався вище 180 мм рт.ст., а ДАТ піднімався вище 120 мм рт.ст., в МДА-1 реєстрували кожну часову точку, що перевищувала попередньо визначене порогове значення. Пороговим значенням артеріального тиску (як САТ/ДАТ) у МР-2 було >160/110 мм рт.ст. Клінічні ознаки та симптоми відстежували, а у випадках, коли показники перевищували порогове значення, показники збирали частіше. Дані систолічного та діастолічного тиску представлені окремо. Результати САТ наведені в Таблицях 21-23 та результати ДАТ — в Таблицях 24-26 та в Додаткових таблицях 4-7. Значення, отримані під час сліпих сеансів, та значення, отримані під час відкритих сеансів, подано окремо (див. Додаткові таблиці 4-7).

Кандидати з артеріальною гіпертензією були виключені з участі в ранніх дослідженнях, що підтримувалися спонсорами, але більш пізні дослідження дозволили залучити учасників з добре контрольованою артеріальною гіпертензією. Наприклад, у дослідженні МР-8 чотирьом учасникам з гіпертензією, що контролюється медикаментозно, було дозволено взяти участь у дослідженні після проходження ультразвукового дослідження сонних артерій та ядерного стрес-тесту (згідно з протоколом) на додаток до звичайного медичного обстеження (див. Таблицю 22 та Таблицю 25 нижче, де наведені дані цих учасників).

Систолічний артеріальний тиск

У клінічних дослідженнях Фази 2, що фінансувалися MAPS, підвищення САТ було більшим, коли приймали дози 75 мг МДМА HCl або більше МДМА. У спонсорованих MAPS дослідженнях ПТСР MP-1-MP-12 систолічний артеріальний тиск вище 160 мм рт.ст. був виявлений у 32% (30 з 95) учасників, які отримували МДМА в будь-якій дозі під час сліпих сеансів. Характерно, що більшість цих випадків траплялися після прийому 125 мг МДМА HCl, але не виникали після прийому неактивного плацебо або доз, нижчих за 30 мг МДМА HCl. У 36% (28 з 78) учасників після прийому від 100 мг до 150 мг МДМА HCl у відкритих сеансах АТ піднявся вище 160 мм рт.ст. Подібно до сліпих сеансів, САТ повертався до базового рівня в кінці сеансу. Максимальний систолічний артеріальний тиск для будь-якого суб'єкта, який отримував МДМА, становив 200 мм рт.ст. Кінцеві (наприкінці сеансу) показники повернулися до рівнів, що передували прийому препарату, і не потребували клінічного втручання. Не було зареєстровано жодних клінічно значущих ПР, пов'язаних з підвищенням артеріального тиску, і не було необхідності в лікуванні цих транзиторних підвищень артеріального тиску.

У дослідженні MPVA-1 після двох відкритих сеансів прийому від 75 мг до 100 мг МДМА HCl в обох членів діад, що складалися з людей з ПТСР та їхніх близьких, спостерігалось підвищення систолічного артеріального тиску під час дослідження терапії за допомогою МДМА та когнітивно-поведінкової спільної терапії (КПТ). Систолічний артеріальний тиск повертався до рівня, близького до базового, після завершення сеансу прийому препарату, з кінцевими показниками на 0,5-2,6 одиниць вище базового рівня. У жодного з учасників не було зафіксовано додаткових або високих значень САТ. Пікових значень САТ за протоколом не зафіксовано. Спостережуваний САТ не відрізнявся залежно від діагнозу ПТСР. Максимальний зареєстрований САТ під час цього дослідження становив 180 мм рт.ст. у близької людини в середині сеансу дозування.

Таблиця 21: Систолічний тиск до прийому препарату, піковий та кінцевий систолічний тиск під час сеансів прийому плацебо або будь-якої дози МДМА в дослідженнях ПТСР, спонсорованих MAPS (MP-1, MP-2, MP-4, MP-8, MP-12)

Доза МДМА HCl	N	Середнє значення (SD) Мін/Макс до прийому препарату	Пікове середнє значення (SD) Мін/Макс	Кінцеве середнє значення (SD) Мін/Макс	N (%) із САТ вище 160 мм рт.ст.
Плацебо	10	114,9 (11,61) 90,5/136,5	129,7 (15,27) 102,0/157,0	111,4 (12,88) 83,0/133,0	0
25 мг	8	119,3 (7,13) 107,0/141,0	132,5 (9,09) 114,0/147,0	119,3 (11,23) 107,0/146,0	0
30 мг	7	114,0 (11,91) 94,0/134,0	132,3 (14,02) 110,0/155,0	118,5 (11,63) 98,0/140,0	0
40 мг	6	124,7 (14,14) 100,0/154,0	134,3 (15,47) 112,0/163,0	123,6 (12,52) 107,0/148,0	1 (16,7)
75 мг	7	125,4 (9,99) 109,0/145,0	147,0 (14,43) 123,0/179,0	127,4 (11,85) 107,0/147,0	1 (14,3)
100 мг	9	121,4 (20,16) 96,0/161,0	138,6 (23,55) 100,0/180,0	116,7 (13,50) 92,0/140,0	2 (22,2)
125 мг	58	126,2 (16,03) 98,0/177,0	153,7 (18,49) 114,0/200,0	127,3 (16,25) 86,0/168,0	26 (44,8)
Відкрите 100-150 мг	78	124,1 (14,37) 95,0/171,0	151,1 (17,10) 105,0/193,0	124,7 (14,88) 77,0/161,0	28 (35,9)

У дослідженні MP-8 систолічний артеріальний тиск вище 160 мм рт.ст. був виявлений у 75% (3 з 4) учасників з гіпертензією, яку контролювали за допомогою ліків, під час сліпих сеансів з 30 мг до 125 мг МДМА HCl та у 67% (2 з 3) учасників, якіотримували 100 мг до 125 мг МДМА HCl під час відкритих сеансів. Підвищення САТ >160 мм рт.ст. після прийому 30 мг МДМА HCl не спостерігалось. Максимальний систолічний артеріальний тиск у цих учасників з контрольованою гіпертензією становив 193 мм рт.ст., який спостерігався під час відкритого дослідження. Базові значення та підвищення після вживання МДМА виявилися вищими в цій підгрупі, ніж у загальній вибірці, але будь-яке значуще порівняння обмежене розміром вибірки. Показники САТ до прийому препарату в цій підгрупі

зазвичай були вищими, а пікові значення САТ у цих учасників, як правило, знаходилися у верхній частині діапазону загальної вибірки. Кінцеві показники САТ залишалися в середньому на 11-14 мм рт.ст. вищими за показники САТ до прийому препарату в учасників, які отримували 75 мг МДМА HCl під час двох сліпих сеансів дозування та 100 мг МДМА HCl під час трьох відкритих перехресних сеансів дозування. Однак у двох учасників, які отримували 125 мг МДМА HCl, фінальні показники повернулися до значень до прийому препарату, що може свідчити про те, що це могло бути пов'язано з історією хвороби цих осіб, які страждають на гіпертонію та гіперліпідемію. Один учасник з контрольованою гіпертензією вибув з дослідження (не через проблеми з артеріальним тиском) після одноразового прийому 30 мг МДМА HCl, але його артеріальний тиск не піднявся вище 160 мм рт.ст. У жодного з учасників з контрольованою гіпертензією не спостерігалось гострих порушень з боку серцево-судинної системи, а артеріальний тиск повернувся до початкового або близького до початкового рівня при фінальному вимірюванні без додаткового прийому ліків.

Таблиця 22: Систолічний тиск до прийому препарату, піковий та кінцевий систолічний тиск під час сеансів дозування в учасників з контрольованою гіпертензією в дослідженні ПТСР, спонсорованому MAPS MP-8

Доза МДМА HCl	N	Середнє значення (SD) Мін/Макс до прийому препарату	Пікове середнє значення (SD) Мін/Макс	Кінцеве середнє значення (SD) Мін/Макс	САТ вище 160 мм рт.ст.
30 мг	1	125 125/125	131 131/131	124 124/124	0
75 мг	1	139 (8,49) 133/145	174,5 (6,36) 170/179	147 147/147	1
125 мг	2	130,8 (11,53) 124/148	160,5 (13,30) 147/177	128,5 (9,54) 118/141	2
Відкрите 100-125 мг	3	139,2 (18,97) 122/171	174,6 (18,47) 144/193	142,8 (10,28) 133/158	2

У дослідженні МАА-1 систолічний артеріальний тиск не піднімався вище 180 мм рт.ст. під час сліпих сеансів з неактивним плацебо або 75 мг до 125 мг МДМА HCl, а також під час відкритих сеансів з 75 мг до 125 мг МДМА HCl [89]. Максимальний систолічний артеріальний тиск для будь-якого суб'єкта, який отримував МДМА, становив 174 мм рт.ст., що спостерігалось після прийому 75 мг МДМА HCl). Пікові значення САТ у цій вибірці свідчать про дещо нижчі показники, ніж у дослідженнях людей з ПТСР, але вибірка була значно меншою, і це може відображати випадкові коливання. Також варто зазначити, що загалом у цьому дослідженні використовували нижчі активні дози МДМА, ніж у дослідженнях ПТСР. Кінцеві значення повернулися до рівнів, що передували прийому препарату, без необхідності клінічного втручання. Не було зареєстровано жодних клінічно значущих ПР, пов'язаних з підвищенням артеріального тиску (див. Додаткову таблицю 4).

У дослідженні МДА-1 систолічний артеріальний тиск піднявся вище порогового значення (180 мм рт.ст.) у 54% (7 з 13) учасників, які отримували 125 мг МДМА HCl під час сліпих сеансів, і у 29% (5 з 17) після відкритих сеансів 125 мг МДМА HCl. Для порівняння, САТ вище 180 мм рт.ст. було виявлено у 40% (2 з 5) учасників, які отримували плацебо. Максимальний систолічний артеріальний тиск у всіх учасників, які отримували МДМА, становив 196 мм рт.ст., що спостерігалось після прийому 125 мг МДМА HCl під час відкритого сеансу. Кінцеві значення повернулися до рівнів, що передували прийому препарату, без необхідності клінічного втручання. Не було зареєстровано жодних клінічно значущих ПР, пов'язаних з підвищенням артеріального тиску. Значення САТ у цій вибірці виявилися подібними до значень, зареєстрованих у вибірці з ПТСР (див. Додаткову таблицю 5).

У клінічному дослідженні ПТСР Фази 3 MAPP1, спонсорованому MAPS, учасники групи МДМА мали тимчасове підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) (в середньому +16 мм рт.ст.) під час сеансів прийому препарату, яке поверталось до рівня, що передував прийому препарату, наприкінці

сеансів. Учасники групи плацебо мали відносно стабільний CAT протягом сеансів.

Таблиця 23: Систолічний артеріальний тиск до прийому препарату, в проміжних та кінцевих точках протягом сеансів дозування в MAPPI

	Терапія за допомогою МДМА (N=46)	Плацебо з терапією (N=44)	Всього (N=90)
Сеанс дозування 1			
Перед прийомом (n)	46	44	90
Середнє значення (SD)	126,4 (18,55)	120,2 (13,92)	123,4 (16,65)
Мін/Макс	90/180	96/151	90/180
Проміжна точка (n)	46	44	90
Середнє значення (SD)	139,1 (19,70)	122,3 (14,95)	130,9 (19,37)
Мін/Макс	104/191	94/168	94/191
Кінцева точка (n)	46	44	90
Середнє значення (SD)	130,8 (16,63)	119,2 (14,77)	125,1 (16,71)
Мін/Макс	89/168	96/164	89/168
Сеанс дозування 2			
Перед прийомом (n)	43	41	84
Середнє значення (SD)	127,2 (14,46)	117,0 (15,33)	122,2 (15,67)
Мін/Макс	94/158	83/156	83/158
Проміжна точка (n)	43	41	84
Середнє значення (SD)	146,5 (15,09)	118,1 (18,14)	132,7 (21,85)
Мін/Макс	116/183	85/166	85/183
Кінцева точка (n)	43	41	84
Середнє значення (SD)	128,8 (17,66)	118,9 (15,12)	123,9 (17,11)
Мін/Макс	94/162	98/167	94/167
Сеанс дозування 3			
Перед прийомом (n)	42	37	79
Середнє значення (SD)	128,5 (15,30)	118,0 (15,79)	123,6 (16,31)
Мін/Макс	95/153	87/154	87/154
Проміжна точка (n)	41	37	78
Середнє значення (SD)	145,9 (19,23)	117,9 (15,74)	132,6 (22,51)
Мін/Макс	110/201	94/154	94/201
Кінцева точка (n)	42	37	79
Середнє значення (SD)	127,6 (16,62)	117,5 (13,74)	122,9 (16,06)
Мін/Макс	99/162	92/146	92/162

У всіх випадках у всіх дослідженнях кінцеві значення повернулися до рівнів, що передували прийому препарату, без необхідності клінічного втручання. Не повідомлялося про клінічно значущі ПР, пов'язані з підвищенням артеріального тиску.

Діастолічний артеріальний тиск

У клінічних дослідженнях ПТСР Фази 2, спонсорованих MAPS, дози 75 мг та 125 мг МДМА HCl спричиняли більше підвищення САТ, ніж менші дози від 25 мг до 40 мг МДМА HCl. Менше підвищення САТ після 100 мг МДМА HCl може відображати випадкові варіації в невеликій вибірці. Наприкінці сеансу або при фінальному зчитуванні показники САТ повернулися до базового рівня для всіх доз МДМА. САТ вище 110 мм рт.ст. було виявлено у 7% (7 з 95) учасників, які отримували будь-яку дозу МДМА під час сліпих сеансів дослідження, і у 6,4% (5 з 78) учасників, які отримували від 100 мг до 150 мг МДМА HCl під час відкритих сеансів. Максимальний діастолічний артеріальний тиск у всіх суб'єктів, які отримували МДМА, становив 135 мм рт.ст., і жодного клінічного втручання не було потрібно. Не було зареєстровано жодних клінічно значущих ПР, пов'язаних з підвищенням артеріального тиску. Ці спостереження свідчать про те, що у людей з ПТСР спостерігаються такі ж підвищення САТ і ДАТ, як і у здорових осіб.

MPVA-1 було відкритим дослідженням психотерапії з використанням МДМА та СВСТ у діадах, що склалися з однієї особи з ПТСР та другої особи без ПТСР. В обох групах ДАТ був підвищеним у середині дослідження порівняно з вихідним рівнем (від 3,6 до 11,3 мм рт. ст.) і повертався до рівня, близького до вихідного, після прийому від 75 мг до 100 мг МДМА HCl. ДАТ повернувся до вихідного або близького до вихідного рівня наприкінці сеансу (знизившись на 4,5-7,5 мм рт.ст.). Найвище значення було зафіксовано в середній точці (106 мм рт. ст.). Жодних додаткових вимірювань не було потрібно під час жодної з сеансів дозування.

Таблиця 24: Діастолічний тиск до прийому препарату, піковий та кінцевий діастолічний тиск під час сеансів прийому плацебо або будь-якої дози МДМА в дослідженнях ПТСР, спонсорованих MAPS (MP-1, MP-2, MP-4, MP-8, MP-9, MP-12)

Доза МДМА HCl	N	Середнє значення (SD) Мін/Макс до прийому препарату	Пікове середнє значення (SD) Мін/Макс	Кінцеве середнє значення (SD) Мін/Макс	N (%) з ДАТ вище 110 мм рт.ст.
Плацебо	10	72,7 (7,88) 56,5/87,5	83,4 (9,73) 65,0/102,0	68,5 (9,71) 48,0/89,0	0
25 мг	8	73,4 (6,44) 59,0/84,0	82,7 (5,30) 74,0/92,0	71,9 (5,43) 63,0/81,0	0
30 мг	7	73,5 (8,03) 60,0/87,0	85,5 (7,52) 75,0/99,0	76,7 (6,23) 68,0/91,0	0
40 мг	6	80,0 (9,96) 62,0/95,0	86,1 (9,28) 72,0/96,0	79,9 (9,74) 68,0/96,0	0
75 мг	7	77,9 (9,73) 56,0/95,0	91,4 (12,06) 78,0/118,0	78,4 (11,19) 59,0/100,0	1 (14,3)
100 мг	9	79,0 (13,45) 58,0/102,0	84,4 (11,38) 65,0/101,0	74,4 (7,72) 61,0/88,0	0
125 мг	58	79,5 (10,03) 52,0/102,0	92,5 (10,88) 70,0/135,0	78,6 (10,27) 53,0/104,0	6 (10,3)
Відкрите 100-150 мг	78	78,1 (9,31) 56,0/103,0	92,8 (10,8) 64,0/126,0	77,5 (9,79) 54,0/100,0	5 (6,4)

У MP-8 учасники з контрольованою гіпертензією реагували на МДМА так само, як і люди з нормальним артеріальним тиском: кінцеві значення поверталися до вихідного або близького до нього рівня, а пікові рівні були вищими після прийому від 75 мг до 125 мг МДМА HCl порівняно з 30 мг МДМА HCl. Діастолічний артеріальний тиск вище 110 мм рт.ст. було виявлено у 25% (1 з 4) учасників з контрольованою гіпертензією під час сліпих сеансів та в одного з трьох учасників, які отримували від 100 мг до 125 мг МДМА HCl під час відкритих сеансів. Максимальний ДАТ у цих учасників з контрольованою гіпертензією становив 125 мм рт.ст. Кінцеві значення повернулися до рівнів, що передували прийому препарату, в кінці сеансу без клінічного втручання. Не було зареєстровано жодних клінічно значущих ПР, пов'язаних з підвищенням артеріального тиску.

Таблиця 25: Діастолічний тиск до прийому препарату, піковий та кінцевий діастолічний тиск під час сеансів дозування учасників з контрольованою гіпертензією в дослідженні ПТСР, спонсорованому MAPS MP-8

Доза МДМА НСІ	N(спо- стере- ження)	Середнє значення (SD) Мін/Макс до прийому препарату	Пікове середнє значення (SD) Мін/Макс	Кінцеве середнє значення (SD) Мін/Макс	ДАТ вище 110 мм рт. ст. N(спостере- ження)
30 мг	1	85 85/85	86 86/86	77 77/77	0
75 мг	1 (2)	92 (4,24) 89/95	115,5 (3,54) 113/118	95,5 (6,36) 91/100	1 (2)
125 мг	2 (4)	86,0 (6,68) 79/95	97,0 (6,06) 91/105	83,0 (7,62) 72/89	0
Відкрите 100-125 мг	3 (5)	86,8 (9,39) 77/101	114,4 (13,3) 93/125	91,2 (6,10) 82/99	1 (3)

У клінічному дослідженні Фази 3 ПТСР MAPP1, спонсорованому MAPS, учасники групи МДМА мали тимчасове підвищення (в середньому на 6 мм рт. ст.) діастолічного артеріального тиску (ДАТ) під час сеансів прийому, яке поверталось до рівня, що передувало прийому препарату, наприкінці сеансів. Учасники групи плацебо мали відносно стабільний ДАТ протягом сеансів.

Таблиця 26: Діастолічний тиск до прийому препарату, в проміжних та кінцевих точках протягом сеансів дозування в MAPP1

	Терапія за допомогою МДМА (N=46)	Плацебо з терапією (N=44)	Всього (N=90)
Сеанс дозування 1			
Перед прийомом (n)	46	44	90
Середнє значення (SD)	79,4 (11,23)	79,6 (8,76)	79,5 (10,04)
Мін/Макс	51/103	62/103	51/103
Проміжна точка (n)	46	44	90
Середнє значення (SD)	85,3 (10,41)	79,1 (11,38)	82,3 (11,28)
Мін/Макс	65/108	58/109	58/109
Кінцева точка (n)	46	44	90
Середнє значення (SD)	81,7 (9,63)	77,2 (11,17)	79,5 (10,60)
Мін/Макс	55/102	52/103	52/103
Сеанс дозування 2			

	Терапія за допомогою МДМА (N=46)	Плацебо з терапією (N=44)	Всього (N=90)
Перед прийомом (n)	43	41	84
Середнє значення (SD)	81,1 (10,35)	76,8 (9,52)	79,0 (10,13)
Мін/Макс	56/100	51/96	51/100
Проміжна точка (n)	43	41	84
Середнє значення (SD)	89,1 (10,39)	76,4 (12,45)	82,9 (13,02)
Мін/Макс	67/110	48/115	48/115
Кінцева точка (n)	43	41	84
Середнє значення (SD)	81,5 (12,36)	75,2 (9,02)	78,4 (11,25)
Мін/Макс	57/107	56/92	56/107
Сеанс дозування 3			
Перед прийомом (n)	42	37	79
Середнє значення (SD)	82,4 (8,00)	76,1 (10,98)	79,4 (9,96)
Мін/Макс	64/97	56/102	56/102
Проміжна точка (n)	41	37	78
Середнє значення (SD)	86,8 (10,32)	76,2 (10,07)	81,7 (11,45)
Мін/Макс	69/108	52/95	52/108
Кінцева точка (n)	42	37	79
Середнє значення (SD)	78,4 (11,15)	74,0 (9,39)	76,3 (10,53)
Мін/Макс	51/97	59/94	51/97

Нижче показано порівняння змін артеріального тиску під час сеансів МДМА в учасників віком до 65 років та літніх учасників віком 65 років і старше в дослідженні MAPP1. У 6,52% (3 з 46) учасників, які отримували МДМА під час сліпих сеансів, САТ становив 180 мм рт.ст. або вище. Максимальний систолічний артеріальний тиск для будь-якого суб'єкта після прийому МДМА становив 201 мм рт.ст. Слід зазначити, що повторне вимірювання через дві хвилини в учасника, в якого це сталося, показало САТ 162 мм рт.ст. В одного учасника, який приймав МДМА під час сеансів наосліп, ДАТ після прийому препарату становив 110 мм рт.ст. або більше. Кінцеві (наприкінці сеансу) показники повернулися до рівня, що передував прийому препарату, у більшості випадків без необхідності клінічного втручання. Не повідомлялося про клінічно значущі серцево-судинні ПР, пов'язані з підвищенням артеріального тиску, і лікування цих транзиторних підвищень артеріального тиску не було необхідним.

Таблиця 27: Початкова доза, післяпочаткова доза / доза перед додатковою дозою та кінцевий артеріальний тиск під час сеансів МДМА за дозою та віковою групою в MAPPI

Вік	Доза МДМА НСІ на сеансі дозування	Життєві показники	Середнє значення початкової дози (SD) Мін, Макс	Середнє значення після початкової дози, перед додатковою дозою (SD)	Кінцеве середнє значення (SD) Мін/Макс	N (%) із САТ >180 мм рт.ст. після прийому препарату	N (%) з підвищенням САТ > 40 мм рт.ст. після прийому препарат	N (%) з ДАТ >110 мм рт.ст. після прийому препарату	N (%) з підвищенням ДАТ >25 мм рт.ст. після прийому препарату
Пацієнти <65 років	Сеанс 1 80 мг + 40 мг (N=40 учасників, N=40 вимірювань) ^А	САТ ^В (мм рт.ст.)	125,03 (17,51) 90,0, 180,0	138,48 (19,01) 105,0, 191,0	129,18 (15,36) 89,0, 168,0	2 (5,0)	2 (5,0)	—	---
		ДАТ ^С (мм рт.ст.)	78,78 (10,92) 51,0, 94,0	84,90 (9,82) 65,0, 108,0	81,23 (9,50) 55,0, 102,0	—	—	0 (0,0)	1 (2,5)
	Сеанс 2 і 3 120 мг + 60 мг (N=37 учасників, N=74 вимірювань) ^А	САТ (мм рт.ст.)	126,4 (14,51) 94, 153	145,2 (16,19) 110, 183	127,4 (16,80) 94, 162	1 (2,6)	6 (15,8)	—	—
		ДАТ (мм рт.ст.)	81,6 (9,50) 56, 100	87,7(10,00) 69, 110	79,9 (11,83) 51, 107	—	—	1 (2,6)	2 (5,3)

Пацієнти >65 років	Сеанс 1 80 мг+ 40 мг (N=5 учасників, N=5 вимірювань) ^А	CAT (мм рт.ст.)	135,40 (27,27) 110,0, 165,0	146,20 (27,17) 104,0, 172,0	146,60 (20,78) 112,0, 165,0	0(0,0)	1 (20,0)	—	—
		ДАТ (мм рт.ст.)	83,00 (15,05) 70,0, 103,0	90,60 (15,01) 69,0, 104,0	87,60 (9,15) 75,0, 97,0	—	—	0 (0,0)	1 (20,0)
	Сеанси 2 і 3 120 мг+ 60 мг (N=5 учасників, N=9 вимірювань) ^А	CAT (мм рт.ст.)	139,4 (13,43) 111, 158	155,7 (23,20) 116, 201	133,1 (18,18) 103, 162	1 (20,0)	1 (20,0)	—	—
		ДАТ (мм рт.ст.)	83,2 (8,04) 72, 100	90,8 (13,69) 67, 105	80,9 (11,85) 57, 94			0 (0,0)	0 (0,0)

^А Виключені учасники, які не підвищували дозу і не приймали додаткову дозу.

в САТ, систолічний артеріальний тиск

с ДАТ, діастолічний артеріальний тиск

У дослідженні МАА-1 МДМА викликав більше підвищення ДАТ, ніж неактивне плацебо: підвищення на 5,4 мм рт.ст. після плацебо проти підвищення на 11,8 мм рт.ст. після 75 мг МДМА HCl, 15,4 мм рт.ст. після 100 мг МДМА HCl і 10,5 мм рт.ст. після 125 мг МДМА HCl, відповідно. Наприкінці сеансу ДАТ повернувся до вихідного рівня в усіх сліпих і відкритих сеансах дозування. ДАТ вище 110 мм рт.ст. не було виявлено під час жодного сеансу, незалежно від дози. Максимальний показник ДАТ для будь-якого суб'єкта, який отримував МДМА, становив 106 мм рт.ст., спостерігався після введення неактивного плацебо. Кінцеві (наприкінці сеансу) значення повернулися до рівнів, що передували прийому препарату, і не потребували клінічного втручання. Не повідомлялося про клінічно значущі ПР, пов'язані з підвищенням артеріального тиску (див. Додаткову таблицю 6).

У дослідженні МДА-1 пікові значення ДАТ були вищими після прийому 125 мг МДМА HCl, ніж після прийому неактивного плацебо, як і очікувалося, і кінцеві значення повернулися до рівнів, що передували прийому препарату, без необхідності клінічного втручання. Діастолічний артеріальний тиск вище 120 мм рт.ст. був виявлений у 31% (4 з 13) учасників, які отримували 125 мг МДМА HCl під час сліпих сеансів, і у 11,8% (2 з 17) учасників, які отримували МДМА під час відкритих сеансів. Для порівняння, діастолічний артеріальний тиск вище порогового значення було виявлено у 20% (1 з 5) учасників, які отримували плацебо. Максимальне значення ДАТ для будь-якого суб'єкта, який отримував МДМА, становило 154 мм рт.ст., що спостерігалось у суб'єкта, який отримував 125 мг МДМА HCl. Не було зареєстровано жодних клінічно значущих ПР, пов'язаних з підвищенням артеріального тиску, і ДАТ повернувся до рівня, що передував прийому препарату, без необхідності лікування (див. Додаткову таблицю 7).

Короткий огляд впливу на артеріальний тиск

Додаткова доза, введена через 1,5-2,5 години після початкової дози, може спричинити подальше підвищення артеріального тиску понад початкову дозу МДМА. В одному дослідженні (MP-1) додаткову дозу отримали 9 з 23 учасників, четверо з них — у групі

125 мг МДМА HCl. У всіх наступних дослідженнях більшість учасників отримували додаткову дозу за бажанням. Порівняння учасників, які отримували додаткову дозу, з тими, хто отримував тільки початкову дозу в МР-1, показало, що додаткова доза не викликала подальшого підвищення артеріального тиску або частоти серцевих скорочень понад початкову дозу, хоча вибірка була недостатньо потужною, щоб виявити значущий ефект. Максимальний САТ, що спостерігався на сьогоднішній день, становив 201 мм рт.ст. в одного учасника МАРР1 через 2 години після прийому 120 мг МДМА HCl в якості початкової дози. Повторне вимірювання через дві хвилини після цього показання показало САТ 162 мм рт.ст. Цей учасник мав в анамнезі переддіабет і гіперхолестеринемію/гіперліпідемію. Наступне найближче спостереження до цього максимуму становило 200 мм рт.ст. в одного учасника МР-2, якому було введено 125 мг МДМА HCl як початкову дозу, що тривало 5 годин. Цей учасник мав в анамнезі легку систолічну гіпертензію, а травматичною подією, що спричинила ПТСР, була медична недбалість. Цей учасник був включений у дослідження лише після 24-годинного моніторингу артеріального тиску на початковому рівні для підтвердження цього діагнозу. У жодного з учасників з контрольованою артеріальною гіпертензією, чий тиск підтримувався в нормі за допомогою ліків, не виникло ПР з боку серцево-судинної системи, і в жодному з клінічних досліджень не було виявлено тривалого впливу на транзиторні підвищення вимірювань АТ. Незважаючи на підвищення САТ і, меншою мірою, ДАТ, не спостерігалось жодних клінічних ознак або симптомів артеріальної гіпертензії, і додаткового лікування не було потрібно. У всіх випадках у Програмі клінічних досліджень, включаючи учасників з ПТСР, дорослих аутистів з соціальною тривожністю та людей з тривогою, пов'язаною з небезпечним для життя захворюванням, артеріальний тиск повертався наприкінці сеансу до рівня, що передував прийому препарату, без необхідності клінічного втручання. Не було зареєстровано жодних клінічно значущих ПР, пов'язаних з підвищенням артеріального тиску.

Серцебиття

У всіх спонсорованих дослідженнях на сьогоднішній день показники частоти серцевих скорочень вимірювалися на початковому етапі та після прийому препарату, з відмінністю у часі збору даних, що залежало від дослідження. У всіх дослідженнях визначали пікові значення під час кожного прийому препарату. Кінцеве або значення в кінцевій точці реєстрували як кінцеве значення, або значення у відносно встановлений час (MP-4, MP-8, MP-9, MP-12, MP16, MP17, MPVA-1), або як доступне кінцеве значення, з різними часовими точками (MP-1). У дослідженнях MP-1 і MP-2 повідомлялося про два значення до прийому препарату (за 15 хвилин і за 5 хвилин до прийому), і ці вимірювання були усереднені, тоді як у всіх інших дослідженнях повідомлялося про одне значення до прийому препарату в одній часовій точці. Середні значення після прийому препарату слугують остаточним значенням для MP-2. Якщо частота серцевих скорочень перевищувала 110 ударів на хвилину (уд./хв), кожна тривалість пульсу вище заздалегідь визначеного порогового значення збиралася в MP-8, MP-12, MP-9 і MP-4. Тривалість пульсу вище відсікання не реєстрували в MP-2. Спостерігали за клінічними ознаками та симптомами, і частіше реєстрували показники у випадках, коли вони перевищували попередньо визначену межу відсікання.

Таблиця 28: Частота серцевих скорочень до прийому препарату, пікова та кінцева частота серцевих скорочень під час сеансів прийому плацебо або будь-якої дози МДМА в дослідженнях ПТСР, спонсорованих MAPS (MP-1, MP-2, MP-4, MP-8, MP-9, MP-12)

Доза МДМА НСІ	N (спостереження)	Середнє значення (SD) Мін/Макс до прийому препарату	Пікове середнє значення (SD) Мін/Макс	Кінцеве середнє значення (SD) Мін/Макс	N (%) з ЧСС понад 110 уд/хв
Плацебо	10	64,9 (11,53) 45,0/91,0	77,8 (13,02) 54,0/107,0	67,6 (11,14) 45,0/89,0	0

Доза МДМА HCl	N (спостереження)	Середнє значення (SD) Мін/Макс до прийому препарату	Пікове середнє значення (SD) Мін/Макс	Кінцеве середнє значення (SD) Мін/Макс	N (%) з ЧСС понад 110 уд/хв
25 мг	8	69,6 (13,14) 47,0/94,0	84,2 (19,27) 50,0/124,0	72,4 (12,37) 51,0/90,0	2 (25,0)
30 мг	7	67,7 (13,89) 45,0/91,0	81,1 (15,98) 54,0/102,0	72,7 (13,01) 50,0/89,0	0
40 мг	6	79,1 (11,00) 66,0/103,0	87,5 (11,51) 69,0/103,0	80,1 (15,50) 56,0/103,0	0
75 мг	7	73,7 (8,31) 61,0/85,0	96,2 (16,12) 75,0/123,0	82,9 (13,34) 63,0/102,0	2 (28,6)
100 мг	9	70,8 (17,40) 46,0/118,0	97,0 (21,50) 65,0/140,0	81,4 (13,21) 63,0/114,0	3 (33,3)
125 мг	58	74,8 (13,89) 45,0/122,0	103,2 (16,75) 67,0/160,0	85,6 (15,56) 47,0/135,0	29 (50,0)
Відкрите 100-150 мг	78	74,0 (14,98) 36,0/116,0	106,0 (20,28) 63,0/156,0	83,7 (14,72) 52,0/120,0	36 (46,2)

У клінічних дослідженнях ПТСР Фази 2, спонсорованих MAPS, МДМА збільшує пікову частоту серцевих скорочень порівняно з плацебо, причому більша різниця між показниками до прийому препарату та піковими значеннями спостерігається при застосуванні активних доз, а також більша різниця між піковими показниками та показниками до прийому препарату для кожної дози, окрім 40 мг МДМА HCl під час сліпих сеансів. У дослідженнях ПТСР у 38% (36 з 95) учасників, які отримували МДМА в сліпих сеансах дозування, частота серцевих скорочень тимчасово підвищувалася вище 110 уд/хв, а в учасників, які приймали плацебо, частота серцевих скорочень ніколи не піднімалася вище порогового значення. У 46% (36 з 78) учасників, які отримували від 100 мг до 150 мг МДМА HCl під час відкритих сеансів, частота серцевих скорочень перевищувала 110 ударів на хвилину. Максимальна частота серцевих скорочень для будь-якого суб'єкта, який отримував МДМА, становила 160 уд/хв. Наприкінці сеансу показники повернулися до рівня, що передував прийому препарату, і не потребували клінічного втручання. Не було зареєстровано жодних клінічно значущих ПР,

пов'язаних з підвищенням частоти серцевих скорочень.

У відкритому дослідженні MPVA-1 СВСТ у поєднанні з терапією за допомогою МДМА в діадах, до складу яких входили людина з діагнозом ПТСР і зацікавлена сторона без ПТСР, частоту серцевих скорочень реєстрували на початковому рівні, в середині та наприкінці сеансу прийому препарату. Частота серцевих скорочень була підвищеною на 15,8-19,6 уд/хв у середині сеансу, до введення додаткової дози МДМА, порівняно з вихідним рівнем в учасників з ПТСР та без ПТСР відповідно. Частота серцевих скорочень в середині сеансу була підвищеною порівняно з вихідним рівнем в учасників з ПТСР і без нього. Наприкінці сеансу ЧСС залишалася вищою за вихідний рівень. Найвище значення 137 уд/хв було зафіксовано в середині сесії в учасника з ПТСР. Жодних додаткових показників у жодного учасника не знімали. Не було зареєстровано жодних ПР серцевих розладів.

У клінічному дослідженні ПТСР Фази 3 MAPP1, спонсорованому MAPS, учасники групи МДМА мали тимчасове підвищення ЧСС (в середньому на 15 ударів на хвилину) під час сеансів прийому, яке знижувалося наприкінці сеансів, але все ще було дещо підвищеним порівняно з рівнем до прийому. В учасників групи плацебо спостерігалася тенденція до незначного зниження частоти серцебиття під час сеансів прийому, яка поверталася до рівня, що передував прийому препарату, наприкінці сеансів.

Таблиця 29: Частота серцевих скорочень (уд/хв) до прийому препарату, в проміжній та кінцевій точках під час сеансів дозування в MAPP1

	Терапія за допомогою МДМА (N=46)	Плацебо з терапією (N=44)	Всього (N=90)
Сеанс дозування 1			
Перед прийомом (n)	46	44	90
Середнє значення (SD)	71,0 (11,16)	73,2 (11,20)	72,0 (11,17)
Мін/Макс	49/93	50/110	49/110
Проміжна точка (n)	46	44	90
Середнє значення (SD)	82,3 (14,49)	69,6 (11,57)	76,1 (14,56)

	Терапія за допомогою МДМА (N=46)	Плацебо з терапією (N=44)	Всього (N=90)
Мін/Макс	56/109	50/101	50/109
Кінцева точка (n)	46	44	90
Середнє значення (SD)	79,4 (12,51)	73,7 (10,13)	76,6 (11,70)
Мін/Макс	60/108	54/96	54/108
Сеанс дозування 2			
Перед прийомом (n)	43	41	84
Середнє значення (SD)	71,7 (10,44)	67,1 (10,28)	69,5 (10,55)
Мін/Макс	54/96	50/90	50/96
Проміжна точка (n)	43	41	84
Середнє значення (SD)	87,3 (12,80)	66,1 (10,61)	77,0 (15,84)
Мін/Макс	64/122	49/90	49/122
Кінцева точка (n)	43	41	84
Середнє значення (SD)	85,3 (14,66)	69,8 (8,75)	77,7 (14,35)
Мін/Макс	62/115	51/88	51/115
Сеанс дозування 3			
Перед прийомом (n)	42	37	79
Середнє значення (SD)	72,7 (11,80)	69,4 (11,49)	71,2 (11,70)
Мін/Макс	50/104	52/98	50/104
Проміжна точка (n)	41	37	78
Середнє значення (SD)	91,6 (16,95)	66,4 (12,99)	79,8 (19,75)
Мін/Макс	59/132	48/108	48/132
Кінцева точка (n)	42	37	79
Середнє значення (SD)	82,1 (14,95)	71,6 (11,84)	77,2 (14,49)
Мін/Макс	56/116	53/101	53/116

У дослідженні МАА-1 пікова частота серцевих скорочень зросла від 15 уд/хв після неактивного плацебо до 16,5 уд/хв після 125 мг МДМА HCl у сліпих сеансах і від 13 до 23 уд/хв після відкритих сеансів. У більшості випадків частота серцевих скорочень повернулася до базового або близького до базового рівня, окрім як після сліпого прийому 125 мг МДМА HCl, де середній кінцевий показник залишився на 15,7 уд/хв вищим за базовий рівень. Однак ця дозова група складалася лише з трьох осіб. Частота серцевих скорочень вище 110 уд/хв була виявлена у 25% (1 з 4) учасників, які отримували 125 мг МДМА HCl під час сліпих сеансів дозування,

і у жодного з учасників, які отримували плацебо під час сліпих сеансів дозування або після відкритих сеансів дозування від 75 мг до 125 мг МДМА HCl. Максимальна частота серцевих скорочень для будь-якого суб'єкта, який отримував МДМА, становила 114 уд/хв. Під час дослідження не було потреби в клінічному втручанні. Не повідомлялося про клінічно значущі ПР, пов'язані з підвищенням частоти серцевих скорочень (див. Додаткову таблицю 8).

У дослідженні МДА-1, спонсорованому MAPS, МДМА спричиняв більше підвищення ЧСС, ніж неактивне плацебо під час сліпих і відкритих сеансів. Частота серцевих скорочень наприкінці сеансу була нижчою за пікове значення для всіх груп доз, причому частота серцевих скорочень наприкінці сеансу була на рівні до прийому препарату після плацебо і нижчою за пікове значення, але принаймні на 15,5 уд/хв вищою за рівень до прийому препарату після 125 мг МДМА HCl у сліпих або відкритих сеансах. Підвищення частоти серцевих скорочень вище порогового значення 120 уд/хв було виявлено у 6,2% (6 з 13) учасників, які отримували 125 мг МДМА HCl під час сліпих сеансів дозування, і у жодного з учасників, які отримували неактивне плацебо. Підвищення частоти серцевих скорочень вище порогового значення спостерігалось у 35,3% (6 з 17) учасників, які отримували 125 мг МДМА HCl під час відкритих сеансів дозування. Це дослідження складалося з невеликої вибірки, що ускладнює порівняння з іншими вибірками або зі здоровими людьми. Максимальна частота серцевих скорочень для будь-якого суб'єкта, який отримував МДМА, становила 140 уд/хв, що спостерігалось після прийому 125 мг МДМА HCl під час відкритого сеансу. Жодних клінічних втручань не було потрібно, і не було зареєстровано жодних клінічно значущих ПР, пов'язаних з підвищенням частоти серцевих скорочень (див. Додаткову таблицю 9).

Короткий огляд впливу на серцево-судинну систему

Представлені вище значення свідчать про дозозалежне транзиторне підвищення САТ, ЧСС і, меншою мірою, ДАТ в учасників клінічних досліджень, які отримували МДМА,

що підтверджується літературними даними, отриманими в дослідженнях за участю здорових добровольців [11, 13, 14, 554]. Як найвищий пік, так і максимальна тривалість вище клінічно важливих порогів серцево-судинних параметрів спостерігалися під час сеансів 125 мг МДМА HCl. Порівняння учасників, які отримували додаткову дозу, з тими, хто отримував лише початкову дозу в МР-1, вказує на те, що додаткова доза не спричиняла подальшого підвищення артеріального тиску та частоти серцевих скорочень понад початкову дозу. В середньому, серцево-судинні показники життєдіяльності повернулися до базових або близьких до базових значень при фінальному зчитуванні, що спостерігається для всіх доз МДМА. Показники артеріального тиску та пульсу дозволяли виявити ПР, пов'язане з посиленням шлуночкової екстрасистолії, описане в розділі 6.4.1.5 Серйозні побічні реакції, але підвищений артеріальний тиск або пульс не були причиною цього явища. Спостерігалось набагато менше випадків перевищення порогових значень ДАТ, ніж САТ. Жоден з учасників не потребував лікування симпатоміметичних ефектів, і вони були самообмежуваними.

6.4.4 Пізнання та продуктивність

Гострий вплив на когнітивні функції не оцінювали в дослідженнях, що фінансувалися спонсорами. У трьох дослідженнях, спонсорованих MAPS, МР-1, МР-4 і МР-12, довгостроковий вплив на когнітивні функції оцінювали за допомогою повторюваної батареї для оцінки нейропсихологічного статусу (RBANS), відносно короткого тесту, який оцінює пам'ять, увагу і швидкість обробки, візуально-просторові і конструктивні здібності, а також експресивну мову [679]; і завдання на слухове послідовне додавання в темпі (PASAT), яке оцінює швидкість слухового сприйняття і гнучкість мислення [680, 681]. Ці інструменти використовували до та через 1-2 місяці після терапії, яка включала або повну дозу МДМА, або дозу компаратора/плацебо.

У дослідженні МР-1 під час 2-місячного спостереження не було виявлено суттєвих відмінностей у когнітивних функціях між учасниками, які отримали два сеанси по 125 мг МДМА HCl,

порівняно з учасниками, які отримували плацебо, за результатами RBANS та PASAT [41]. Ці результати свідчать про те, що МДМА не погіршував когнітивні функції в цій вибірці або що ефект був занадто малим, щоб досягти статистичної значущості в цьому невеликому пілотному дослідженні. Два завершені дослідження (MP-12 і MP-4) включали ці показники для оцінки відтворюваності цього висновку. Наявні дані, об'єднані в дослідженнях, представлені за дозами в Таблиці 30 та Таблиці 31.

Таблиця 30: Нейрокогнітивна функція — середні сумарні бали за шкалою RBANS на початковому рівні, в первинній кінцевій точці, наприкінці 1-го та 2-го етапів для MP-1, MP-4, та MP-12

Доза МДМА HCl	Базове середнє значення (SD)	Середнє значення первинної кінцевої точки (SD)	Середнє значення в кінці 1-го етапу (SD)	Середнє значення в кінці 2-го етапу (SD)
Плацебо	100,9 (15,38) N=10	106,9 (15,15) N=10	—	117,0 (2,83) N=2
40 мг	94,7 (5,20) N=6	104,0 (9,52) N=4	—	103,3 (5,91) N=4
100 мг	95,9 (15,47) N=8	103,4 (13,98) N=9	99,9 (16,50) N=9	—
125 мг	103,2 (15,11) N=30	103,4 (13,21) N=27	99,9 (12,86) N=14	—

В середньому показники за шкалою RBANS мали тенденцію до покращення після лікування плацебо та початкової дози від 40 мг до 100 мг МДМА HCl, тоді як після лікування початковою дозою 125 мг МДМА HCl показники залишилися незмінними. Тенденція до покращення може бути практичним ефектом від повторних оцінок, хоча стимули були різними під час цих оцінок, або може бути пов'язана зі зменшенням симптомів ПТСР. Один-три додаткові курси лікування активними дозами МДМА без етикетки не погіршують когнітивну функцію на основі попередніх результатів, отриманих наприкінці першої та другої стадій дослідження. Статистична значущість цих об'єднаних результатів ще не визначена.

Таблиця 31: Нейрокогнітивна функція — середні сумарні бали PASAT у дослідженні 1 та дослідженні 2 на вихідному рівні, у первинній кінцевій точці, наприкінці 1-го та 2-го етапів для МР-1, МР-4, та МР-12

Дослідження PASAT 1				
Доза МДМА HCl	Базове середнє значення (SD)	Середнє значення первинної кінцевої точки (SD)	Середнє значення в кінці 1-го етапу (SD)	Середнє значення в кінці 2-го етапу (SD)
Плацебо	42,1 (12,59) N=10	43,7 (12,03) N=10	—	40,0 (4,24) N=2
40 мг	44,3 (9,44) N=6	54,3 (3,86) N=4	—	54,5 (5,51) N=4
100 мг	46,5 (11,56) N=8	48,6 (9,32) N=9	50,2 (9,02) N=9	—
125 мг	45,0 (10,92) N=30	49,4 (8,02) N=27	48,9 (9,21) N=14	—
Дослідження PASAT 2				
Плацебо	34,2 (11,21) N=10	38,6 (11,66) N=10	—	42,5 (3,54) N=2
40 мг	34,8 (12,12) N=6	44,8 (9,18) N=4	—	45,3 (6,70) N=4
100 мг	33,9 (12,25) N=8	33,1 (14,16) N=9	37,8 (12,33) N=9	—
125 мг	33,3 (9,55) N=30	35,8 (8,33) N=26	36,9 (11,12) N=14	—

У середньому показники PASAT залишалися приблизно однаковими після лікування плацебо та 100 мг МДМА HCl і мали тенденцію до покращення після лікування 40 мг та 125 мг МДМА HCl. Тенденція до покращення може бути практичним ефектом від повторних оцінок або може бути пов'язана зі зменшенням симптомів ПТСР. Від одного до трьох додаткових курсів лікування активними дозами МДМА без етикетки не погіршили когнітивні функції і продовжили тенденцію до покращення в середньому, згідно з попередніми результатами на кінець 1 та 2 стадії. Відомо, що тести когнітивних функцій, такі як PASAT, також схильні до індивідуальної варіабельності, оскільки вони вимагають базового володіння математичними навичками, на які впливає

рівень освіти. Значимість цих об'єднаних результатів ще належить визначити, але не схоже, що терапія з використанням МДМА негативно вплинула на когнітивні функції.

6.4.5 Потенціал зловживань

Суб'єктивні ефекти

МДМА має анкісіолітичні та просоціальні ефекти, які можуть протидіяти уникненню та гіперактивності. Ці суб'єктивні ефекти МДМА, як припускають, створюють бажаний психологічний стан, який покращує терапевтичний процес при лікуванні ПТСР та інших тривожних розладів. Результати, отримані на основі суб'єктивних та об'єктивних показників зміни настрою, свідчать про те, що МДМА викликає просоціальні почуття та психічні стани у людей в контрольованих лабораторних умовах. Ці ефекти також можуть бути пов'язані з визначенням відповідальності за зловживання МДМА. Про суб'єктивні ефекти помірних доз МДМА в контрольованих лабораторних умовах на здорових незалежних добровольців з різним стажем вживання екстазі повідомлялося у 28 публікаціях, узагальнених в огляді (N=657) [682], що фінансувався NIDA. Ці самооцінки включають широкий спектр станів настрою, що мають відношення до соціальної поведінки.

Як показано в Таблиці 32, учасники схвалили такі дослівні терміни як пункти VAS: почуття любові, балакучість, екстравертність, товариськість, впевненість у собі, дружелюбність, грайливість, відкритість, довіра, близькість до інших людей та емоційна занепокоєність. Суб'єктивні просоціальні ефекти МДМА можуть посилюватися в групових умовах, коли інші особи також отримували МДМА в ході лабораторних досліджень. Підвищене відчуття самотності може бути наслідком умов тестування, коли учасники отримують МДМА в порівняно ізольованому середовищі; однак ці ефекти не залежать від сприятливого оточення. Аналіз латентного мовлення та дані самооцінки показали, що оцінки «хочу більше препарату» корелювали з просоціальними ефектами,

що підтверджує помірний потенціал зловживання MDMA у здорових добровольців [682, 683].

Проспективний об'єднаний аналіз восьми контрольованих клінічних досліджень, не підтримуваних спонсорами, був проведений у загальній вибірці 139 здорових людей, які не залежать від наркотиків (середній вік 24,9 років, SD: 4,1). У учасників, які отримували 75 мг (N=29) або 125 мг MDMA HCl (N=110), суб'єктивні оцінки «будь-якого ефекту препарату» були значно вищими у слабких метаболізаторів із поліморфізмами CYP2D6 порівняно зі звичайними метаболізаторами ($p < 0.05$) через 0,6 години після прийому препарату. Це призводило до підвищення $C_{\max}$ MDMA на 15% та $C_{\max}$ MDA на 50%.

Однак через 1,5 години після прийому ці ефекти вже не були значущими.

Таблиця 32: Короткий огляд історії вживання екстазі та суб'єктивні ефекти МДМА серед здорових добровольців у контрольованих дослідженнях, проведених без спонсорської підтримки

Розмір вибірки (N)	Середня кількість разів вживання екстазі (SD)	Дози МДМА	Середній вік (SD)	Висновок за дозою ^A	Дослідження
9	63,9 (94,9)	0,75 мг/кг, 1,5 мг/кг	24,0 (3,2)	1,5 мг/кг ↑ VAS товариськість, дружельність	Bedi et al. 2009 [38]
21	15 (23,1)	0,75 мг/кг, 1,5 мг/кг	24,4 (4,9)	1,5 мг/кг ↑ VAS любов, грайливість, дружельність POMS, ↓ розпізнавання страху 0,75 мг/кг ↑ VAS самотність	Bedi et al. 2010 [80]
8	23,0 ^B	75 мг, 125 мг	26,5 ^B	125 мг: ↑ ARCI седация, дисфорія, амфетаміноподібність ↑ VAS високі зміни сприйняття тіла, сплутаність свідомості, труднощі з концентрацією уваги ↑ POMS ейфорія, позитивний настрій 75 мг: ↑ ARCI дисфорія, VAS ейфорія, сп'яніння	Cami et al. 2000 [12]
15	110,5 (175,3)	100 мг	21,1 (1,7)	↑ BLMRS товариськість, доброзичливість, позитивна кореляція з рівнем окситоцину в плазмі крові	Dumont et al. 2009 [684]
36	4-40 ^C	0,75 мг/кг, 1,5 мг/кг	24,6 (4,7)	0,75 мг/кг, 1,5 мг/кг ↑ VAS любов ↓ настрої та самооцінка при соціальному відторгненні; 1,5 мг/кг ↑ оцінка відторгнення	Frye et al. 2014 [632]
16	0 (-)	1,7 мг/кг	26,0 (2,5)	↑ EWL впевненість у собі, екстраверсія	Gamma et al. 2000 [617]
8	5-200 ^C	0,5 мг/кг, 1,5 мг/кг	24-39 ^C	1,5 мг/кг ↑ VAS впевненість у собі	Harris et al. 2002 [14]
16	≤5	125 мг	25,7 (5,5)	↑ VAS близькість до інших, AMRS екстраверсія	Husek et al. 2011 [600]
48	≤5	125 мг	26,0 (5,0)	↑ VAS відкритість, близькість до інших, балакучість	Husek et al. 2012a [83]

Розмір вибірки (N)	Середня кількість разів вживання екстазі (SD)	Дози MDMA	Середній вік (SD)	Висновок за дозою ^A	Дослідження
16	≤5	125 мг	25,4 (4,9)	↑ VAS відкритість, близькість до інших	Husek et al. 2012b [225]
16	0	125 мг	26,1 (6,0)	↑ VAS відкритість, близькість до інших, балакучість, екстраверсія AMRS	Husek et al. 2012c [228]
16	≤5	125 мг	25,8 (3,3)	↑ AMRS екстраверсія, впевненість у собі	Husek et al. 2013 [685]
32	≤5	125 мг	25,0 (3,0)	↑ VAS відкритість, близькість до інших, AMRS екстраверсія ↑ MET емоційність, емпатія	Husek et al. 2014a [52]
16	≤5	125 мг	24,8 (2,6)	↑ VAS близькість до інших, AMRS екстраверсія	Husek et al. 2014b [557]
8	20,0 ^B	1,0 мг/кг, 1,5 мг/кг	25,0 ^B	↑ VAS дружельюбність	Johanson et al. 2006 [686]
14	13,5 (12,0)	0,75 мг/кг, 1,5 мг/кг	25,4 (3,7)	1,5 мг/кг ↑ VAS дружельюбність, любов, товариськість	Kirkpatrick et al. 2014a [607]
65	G1: 13,5 (10,6) G2: 18,1 (12,0)	0,75 мг/кг, 1,5 мг/кг	G1: 24,1 (4,1) G2: 23,1 (3,5)	0,75, 1,5 мг/кг ↑ VAS дружельюбність, любов, грайливість, товариськість 1,5 мг/кг ↑ VAS самотність	Kirkpatrick et al. 2014b [53]
32	SOL: 14,5 (22,2) RAP: 18,4 (13,1) OPP: 20,9 (21,5)	0,5 мг/кг, 1,5 мг/кг	SOL: 24,7 (2,7) RAP: 25,7 (4,8) OPP: 24,5 (3,3)	SOL: 1,0 мг/кг ↑ VAS проникливість RAP: 1,0 мг/кг ↑ VAS проникливість, любов OPP: 0,5, 1,0 мг/кг ↑ VAS проникливість, 1,0 мг/кг ↑ VAS любов	Kirkpatrick & de Wit 2015 [630]
8	≥5	1,0 мг/кг, 1,6 мг/кг	21,1 (0,8)	1,6 мг/кг ↑ VAS близькість до інших	Kolbrich et al. 2008 [11]
14	65,8 (134,5)	75 мг	23,4 (3,0)	↑ POMS дружельюбність	Kuypers et al. 2011 [620]
17	18,0 (33,0)	75 мг	21,0 (1,2)	↑ POMS дружельюбність	Kuypers et al. 2013 [612]

Розмір вибірки (N)	Середня кількість разів вживання екстазі (SD)	Дози МДМА	Середній вік (SD)	Висновок за дозою ^А	Дослідження
16	N=13 вперше; N=3 невідомо	1,5 мг/кг	27,4 (4,4)	↑ AMRS екстраверсія, впевненість у собі	Liechti et al. 2000a [594]
14	N=12 вперше; N=2 невідомо	1,5 мг/кг	26,0 ^в	↑ AMRS екстраверсія, впевненість у собі	Liechti et al. 2000b [598]
30	≤5	75 мг	24,0 (4,2)	↑ VAS відкритість, довіра, близькість до інших	Schmid et al. 2014 [605]
12	14,5 ^в	1,0 мг/кг, 2,0 мг/кг	22,3 ^в	2,0 мг/кг ↑ VAS дружельності, соціальності, балакучість	Tancer and Johanson 2003 [16]
8	28,6 ^в	1,5 мг/кг	23,9 ^в	↑ VAS балакучість, дружельності, не залежить від сумісного застосування з флуоксетином	Tancer and Johanson 2007 [597]
17	72,4 ^в	75 мг	22,8 (2,8)	↑ POMS дружельності	van Wei et al. 2012 [84]
101	13,3 (10,5)	0,75 мг/кг, 1,5 мг/кг	24,1 (4,2)	↑ VAS грайливості, любов	Wardle et al. 2014 [28]
36	10,2 (8,2)	0,75 мг/кг, 1,5 мг/кг	24,6 (4,7)	↑ VAS любов	Wardle and de Wit 2014 [29]

Джерело: [682, 683]

Скорочення: ARCІ=Перелік Центру Дослідження Залежності, AMRS=Шкала оцінки настрою за допомогою прикметників, FERT=Завдання на розпізнавання емоцій на обличчі, BOLD=Залежність від рівня кисню в крові, MET=Тест на багатогранну емпатію, SVO=Тест соціальних ціннісних орієнтацій, mFER=Завдання на розпізнавання іміційних емоцій, RMET=Тест «Читання думок в очах», MASC=фільм для оцінки соціального пізнання, MJT=Завдання на моральне судження, DANVA=Діагностичний аналіз невербальної точності, DEIT=Завдання на динамічну емоційну ідентифікацію, IPT=Тест міжособистісного сприйняття (модифікований), POMS=Профіль станів настрою, VAS= Візуально-аналогова шкала, G1=Група 1, G2=Група 2

^А ↑=Препарат підвищує функцію порівняно з плацебо. ↓=Препарат знижує функцію порівняно з плацебо в SD не представлено в оригінальній публікації

с У цих дослідженнях замість середнього значення (SD) вказано діапазон (мін/макс)

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні, проведеному без спонсорської підтримки серед 22 осіб (середній вік 23,6 років) з досвідом вживання стимуляторів (більше шести разів) та попереднім вживанням екстазі (більше 3 разів), учасників попросили ідентифікувати 2,0 мг/кг МДМА HCl та серотонінергічний препарат мета-хлорфенілпіперазин (mCPP), який вивільняє серотонін та має постсинаптичні ефекти. При концентрації МДМА HCl від 1 до 2,1 мг/кг 80% учасників визначили МДМА як емпатоген або галюциноген, і лише 20% визначили МДМА як стимулятор [633]. На противагу цьому, при вживанні 0,25-0,75 мг/кг mCPP результати були змішаними: залежно від дози результати варіювалися від галюциногену до стимулятора чи заспокійливого засобу. За шкалою VAS «вподобання препарату» 1,6 мг/кг ($p < 0,004$) і 2,1 мг/кг МДМА HCl ($p < 0,008$) були значно вищими за плацебо, тоді як оцінки mCPP не були суттєво вищими за плацебо за будь-якої дози [633]. В іншому дослідженні на вибірці з 74 учасників, які в основному не вживали наркотики і отримували МДМА в контрольованих лабораторних умовах, Ліхті та його колеги заявили, що «жоден з учасників не висловив жодної зацікавленості у вживанні МДМА як рекреаційного наркотику» після прийому МДМА [15]. У сукупності ці результати підтверджують інтерпретацію, що МДМА, отриманий у контрольованих умовах, за своєю суттю відрізняється від МДМА, прийнятого в рекреаційних умовах, і ризик зловживання терапією за допомогою МДМА слід оцінювати в призначеному для клінічного застосування середовищі та серед відповідної популяції.

Дискримінація психоактивних речовин та порівняння стимуляторів

Зловживання МДМА було досліджено на здорових добровольцях з використанням парадигми дискримінації наркотиків у двох дослідженнях. У першому дослідженні за участю здорових, не залежних добровольців з помірним стажем вживання МДМА (середній вік 22,3 роки), які мали досвід вживання стимуляторів (більше 6 разів) та попереднє вживання екстазі (в середньому 14,5 разів), порівнювали плацебо, 10 мг та 20 мг d-амфетаміну, 0,5 мг/кг та 0,75 мг/кг mCPP та 1,0 мг/кг та 2,0 мг/кг МДМА HCl

у внутрішньогруповому дизайні (N=12). У цьому дослідженні MDMA та d-амфетамін мали подібні підсилюючі ефекти, і обидва були більшими, ніж ефекти mCPP [16]. У людей, навчених розрізняти 20 мг d-амфетаміну, 0,75 мг/кг mCPP та плацебо в тристоронній процедурі, половина учасників визначили 1,0 мг/кг та 1,5 мг/кг MDMA HCl як амфетамін, а половина — як mCPP (N=22). Особи, які визначили MDMA як більш схожий на амфетамін, були більш чутливими до суб'єктивних ефектів усіх психоактивних речовин, а також мали більший досвід вживання екстазі та стимуляторів до участі в дослідженні [686]. У Таблиці 33 нижче представлено короткий огляд досліджень з прямим порівнянням MDMA та стимуляторів. Сім з десяти досліджень виявили відмінності між MDMA та стимуляторами, причому дози 2,0 мг/кг MDMA HCl і вище мали більш схожі ефекти зі стимуляторами.

Таблиця 33: Короткий огляд окремих ефектів у контрольованих клінічних дослідженнях порівняння MDMA та стимуляторів серед здорових добровольців, проведених без спонсорської підтримки

Історія вживання екстазі до дослідження			Під час контрольованого прийому MDMA		Під час контрольованого прийому стимуляторів	
Розмір вибірки (N)/ дослідження	Середня кількість разів вживання екстазі (SD)	Середній вік (SD)	Випробувані дози MDMA HCl	Висновок за дозою ^A	Випробувані дози стимуляторів	Висновок за дозою ^A
28/ Holze et al. 2020 [602]	≤ 5	28 (4)	125 мг	↑ VAS: будь-який ефект препарату, хороший ефект препарату, уподобання препарату, під впливом препарату, стимулювання, розчинення его, відкритість, балакучість, зосередженість	d-амфетамін 40 мг	↑ VAS: будь-який ефект препарату, хороший ефект препарату, уподобання препарату, під впливом препарату, стимулювання,

Історія вживання екстазі до дослідження			Під час контрольованого прийому МДМА		Під час контрольованого прийому стимуляторів	
Розмір вибірки (N)/ дослідження	Середня кількість разів вживання екстазі (SD)	Середній вік (SD)	Випробувані дози МДМА HCl	Висновок за дозою ^A	Випробувані дози стимуляторів	Висновок за дозою ^A
				↓ VAS: концентрація, відчуття часу, швидкість мислення; ↑ AMRS: екстраверсія, інтроверсія, самопочуття		відкритість, балакучість, зосередженість; ↑ AMRS: активність, екстраверсія, благополуччя, емоційне збудження
8/ Cami et al. 2000 [12]	23,0 ^B	26,5 ^B	75 мг, 125 мг	125 мг: ↑ ARCI сedaція, дисфорія, амфетаміноподібність ↑ VAS висока зміна сприйняття тіла, сплутаність свідомості, труднощі з концентрацією уваги ↑ POMS піднесеність, позитивний настрій 75 мг: ↑ ARCI дисфорія ↑ VAS ейфорія, сп'яніння	d-амфетамін 40 мг	↑ ARCI амфетаміноподібність, енергійність, інтелектуальна ефективність ↓ ARCI седативність
21/ Bedi et al. 2010 [80]	15 (23,1)	24,4 (4,9)	0,75 мг/кг, 1,5 мг/кг	1,5 мг/кг ↑ POMS дружельюбність ↓ розпізнавання страху. Не впливає на VAS соціальність	Метамфетамін 20 мг	Не впливає на розпізнавання страху або POMS дружельюбність ↑ VAS соціальність
13/ Bedi et al. 2014 [27]	2 (—)	18-38 ^C	0,75 мг/кг, 1,5 мг/кг	1,5 мг/кг ↑ соціальні висловлювання	Метамфетамін 20 мг	Не впливає на соціальні висловлювання

Історія вживання екстазі до дослідження			Під час контрольованого прийому МДМА		Під час контрольованого прийому стимуляторів	
Розмір вибірки (N)/ дослідження	Середня кількість разів вживання екстазі (SD)	Середній вік (SD)	Випробувані дози МДМА HCl	Висновок за дозою ^A	Випробувані дози стимуляторів	Висновок за дозою ^A
16/ Hysek et al. 2014b [557]	≤ 5	24,8 (2,6)	125 мг	↑ VAS близькість до інших, AMRS екстраверсія ↓ розпізнавання: негативні емоції	Метилф 60 мг	↑ розпізнавання: негативні емоції
8/ Johanson et al. 2006 [686]	20,0 ^B	25,0 ^B	1,0 мг/кг, 1,5 мг/кг	↑ VAS дружельюбність	d-амфетамін 20 мг	↑ VAS дружельюбність
11/ Kirkpatrick et al. 2012 [39]	2,1 (1,8) на місяць	29,3 (50)	100 мг	↑ VAS соціальність, балакучість	Метамфетамін 20 мг 50 мг	20 мг ↑ VAS соціальність, 40 мг ↑ VAS соціальність, балакучість
30/ Schmid et al. 2014 [605]	≤ 5	24,0 (4,2)	75 мг	↑ MET Емоційна емпатія до позитивних ситуацій ↓ розпізнавання: смуток	Метилф 40 мг	Не впливає на емоційну емпатію до позитивних ситуацій або розпізнавання смутку
12/ Tancer, Johanson 2003 [16]	14,5 ^B	22,3 ^B	1,0 мг/кг, 2,0 мг/кг	2.0 мг/кг ↑ VAS дружельюбність, соціальність, балакучість	d-амфетамін 10 мг 20 мг	20 мг ↑ VAS дружельюбність,
30/ Schmid et al. 2015 [687]	≤ 5	24,0 (4,2)	75 мг	Не впливає на оцінку еротичних зображень	Метамфетамін 40 мг	↑ оцінка еротичних зображень
11/ Marrone et al. 2010 [688]			100 мг	Не впливає на обсяг мовлення ↓ плавність мовлення	Метамфетамін 20 мг 40 мг	↑ обсяг мовлення, плавність мовлення

Скорочення: ARCI= Перелік Центру Дослідження Залежності, FERT= Завдання на розпізнавання емоцій на обличчі, BOLD=Залежність від рівня кисню в крові, MET=Тест на багатогранну емпатію, SVO=Тест соціальних ціннісних орієнтацій, mFER=Завдання на розпізнавання морфологічних емоцій обличчя,

RMET=Тест «Читання думок в очах», MASC=фільм для оцінки соціального пізнання, MJT=Завдання на моральне судження, DANVA=Діагностичний аналіз невербальної точності, DEIT=Завдання на динамічну емоційну ідентифікацію, IPT=Тест міжособистісного сприйняття (модифікований), ROMS=Профіль станів настрою, d-Amph=d-Амфетамін,

Meth=Метамфетамін, Methlyph=Метилфенідат

^A ↑ = Препарат посилює функцію порівняно з плацебо, ↓ = Препарат знижує функцію порівняно з плацебо.

^B SD не представлено в оригінальній публікації

^C У цих дослідженнях вказано діапазон (мін/макс), а не середнє значення (SD)

Дозу 100 мг МДМА HCl безпосередньо порівнювали з 20 мг та 40 мг метамфетаміну в плацебо-контрольованому сліпому стаціонарному дослідженні з вимірюванням фармакокінетики, фізіологічних ефектів та суб'єктивних ефектів (N=11) [39]. У дослідженні брали участь здорові незалежні добровольці (середній вік 29,3 рік, SD:50), які вживали стимулятор (4,2 дня/місяць) та екстазі (2,1 дня/місяць). Обидва препарати мали подібний часовий перебіг ефектів при пероральному застосуванні. Рівні в плазмі досягали піку через 3 години і знижувалися протягом 24 годин після прийому, при цьому наприкінці цього періоду в плазмі залишалися незначні рівні препарату, що перевищували вихідні. Обидва препарати підвищували серцево-судинні показники, показники стимуляції, ейфорії та настрою, а також зменшували споживання їжі. Метамфетамін, на відміну від МДМА, спричиняв значне підвищення залишкового пульсу та ДАТ наприкінці 24-годинного періоду ($p<0,01$). МДМА не підвищував працездатність, що вказує на відсутність цього фактора посилення ефекту, на відміну від метамфетаміну. Метамфетамін спричиняв переважно позитивні ефекти (хороший ефект препарату, стимулювання, бажання прийняти знову, вподобання препарату), тоді як МДМА мав деякі позитивні (хороший ефект препарату, стимулювання) та деякі негативні ефекти (поганий ефект препарату, нездатність сконцентруватися, втома, сонливість). Тільки метамфетамін порушував сон, об'єктивно виміряний за допомогою актиграфії, і підвищував втому. МДМА не порушував сон, а навпаки, полегшував здатність легше засинати. Оскільки більшість

учасників не змогли правильно ідентифікувати отриманий препарат, важливою проблемою є те, що досвідчені споживачі екстазі могли засновувати свою думку про МДМА на матеріалі низької чистоти і невідомої дози. Спонсор отримав дозвіл на доступ до первинних даних для цього дослідження під номером IND №074039. У сукупності ці спостереження та інші дослідження підтверджують чіткі відмінності у суб'єктивних та підсилюючих ефектах, що свідчить про меншу схильність до зловживання МДМА, ніж стимуляторами.

Поширеність залежності

Повідомлень про розвиток залежності від МДМА після участі в контрольованих дослідженнях МДМА не надходило. За відсутності досліджень наркозалежності від МДМА, наведено короткий огляд досліджень залежності від екстазі. Вважається, що екстазі містить МДМА, але в більшості таблеток, наданих для анонімного тестування, МДМА не виявлено і/або багато домішок. Деякі домішки, такі як амфетаміни, які зазвичай містяться в таблетках Екстазі, можуть бути відповідальними за залежність і потяг до Екстазі [689]. Дослідження залежності від екстазі ґрунтуються на поєднанні опублікованих досліджень з оцінкою симптомів на основі Комплексного міжнародного діагностичного інтерв'ю, DSM-4 та/або Шкала вираженості залежності [690]. В одному дослідженні з нерепрезентативною вибіркою (N=173), що включала учасників, рекрутованих з програм боротьби із зловживанням психоактивними речовинами, повідомлялося, що 30% вживали екстазі, і з них 43% (N=52) відповідали критеріям залежності, визначеним у Діагностичному і статистичному посібнику з психічних розладів IV (DSM-IV) [691]. У великій австралійській вибірці (N=329) приблизно 25% полінаркоманів хотіли зменшити вживання екстазі, а 20% пройшли лікування від проблем, пов'язаних з екстазі, хоча ця вибірка, ймовірно, мала надмірне представництво хаотичних внутрішньовенних полінаркоманів [692].

У дослідженні потягу до екстазі, про який повідомляли самі споживачі екстазі, використовуючи опитувальник

з 8 пунктів (N=169), було отримано негативний середній бал для учасників, які піддавалися впливу сигналів, пов'язаних з екстазі, що вказує на те, що учасники в середньому не погоджувалися з твердженнями, які відображають потяг до екстазі. При аналізі підшкाल близько 50% учасників опитування певною мірою погодилися з двома з восьми тверджень, які підтверджували потяг до вживання екстазі після того, як побачили пов'язану з екстазі рекламу, що свідчить про те, що деякі респонденти можуть відчувати низький рівень потягу до екстазі [689]. Також виявляється, що екстазі має менший або менш інтенсивний ефект, ніж стимулятори, і навіть затяті споживачі екстазі не повідомляють про інтенсивний характер вживання, який спостерігається при вживанні інших стимуляторів [193, 314, 693]. На основі двох структурних аналізів залежність від екстазі є біфакторною [694]. Хоча залежність від екстазі має фактор компульсивного вживання, а також фактор ескалації вживання, симптоми відміни не включають значних фізичних симптомів, таких як ті, що виникають при вживанні алкоголю, кокаїну, метамфетаміну, опіоїдів та тютюну [695, 696]. У проспективному лонгітюдному дослідженні, яке проводилося в середньому протягом 42 місяців на репрезентативній вибірці мешканців Мюнхена віком від 14 до 24 років (N=2446), лише у 1,0% було діагностовано зловживання екстазі, а у 0,6% - залежність. Через 12+ місяців було відзначено значне зниження факторів вживання, що свідчить про те, що в багатьох випадках вживання екстазі є самообмежуваним транзиторним явищем [697]. Особливості зловживання та залежності від екстазі у здорових добровольців узгоджуються з неклінічними даними, отриманими в дослідженнях самоконтролю, що свідчать про помірну схильність до зловживання, яка є більшою, ніж у серотонінергічних галюциногенів, але меншою, ніж у стимуляторів (див. Розділ 4.3.6.3 Потенціал зловживань).

Аналізуючи ефекти МДМА у вибірці з 74 учасників, які в основному не вживали наркотики, в дослідженні, проведеному без підтримки спонсорів, Ліхті та його колеги

заявили, що «жоден з учасників не висловив зацікавленості у вживанні MDMA як рекреаційного препарату» після прийому MDMA в контрольованому дослідницькому середовищі [15]. При оцінці готовності віддати перевагу грошам над отриманням наркотику учасники, які раніше вживали екстазі, дали схожі відповіді на 2 мг/кг MDMA HCl і 20 мгд-амфетаміну, що свідчить про посилення ефекту [633]. Дослідження, в якому брали участь учасники з досвідом вживання екстазі (від 4 до 40 разів), показало, що лише відчуття грайливості, про яке вони самі повідомляли, було пов'язане з бажанням вжити MDMA в контрольованому дослідженні [29].

На додаток до великої кількості опублікованої клінічної та неклінічної літератури про потенційну відповідальність за зловживання, пов'язану з MDMA, спонсор зібрав дані про вживання екстазі, отримані від учасників під час довготривалого спостереження, та оцінив ПР на наявність ознак зловживання. Під час скринінгу учасники, які відповідали критеріям DSM-4 щодо зловживання активними речовинами протягом 60 днів до реєстрації, були виключені з участі в усіх дослідженнях, окрім одного, де зловживання активними речовинами протягом 180 днів до реєстрації було виключено (MP-4). Також були виключені учасники, які вживали екстазі більше п'яти разів за останні 10 років до участі в дослідженні. У рамках процесу отримання інформованої згоди співробітники дослідження інформували учасників про різницю між екстазі та MDMA, які використовувалися в дослідженнях. У Таблиці 34 нижче наведено дані про вживання екстазі (рекреаційний наркотик, який, ймовірно, є MDMA, невідомої чистоти та дози), про який учасники повідомляли самостійно, до початку дослідження, принаймні за 6 місяців до вступу в дослідження, порівняно з довготривалим спостереженням протягом 12+ місяців у клінічному дослідженні ПТСР Фази 2. Учасників заохочували чесно повідомляти про вживання під гарантією Сертифікату конфіденційності від FDA.

Таблиця 34: Вживання екстазі до початку дослідження порівняно з вживанням екстазі за даними довгострокового спостереження після того, як усі учасники отримали два-три сліпі або відкриті курси терапії активною дозою МДМА для лікування ПТСР

Попереднє дослідження вживання екстазі				Довгострокове спостереження після прийому МДМА			
	Всього зараховано N	Люди, які повідомили про вживання перед дослідженням N (%)	Середня кількість разів вживання (SD)	LTFU N	Люди, які повідомили про вживання після дослідження N (%)	Середня кількість разів вживання (SD)	Умови вживання
MP-1	23	10 (43,5%)	2,0 (1,25)	19 ^A	1 (5,3%)	1 (-)	Спроба терапії
MP-2	14	1 (7,1%)	3,0 (-)	11 ^B	0 (0,0%)	-	-
MP-4	6	0 (0,0%)	-	6	0 (0,0%)	-	-
MP-8	26	6 (23,1%)	2,7 (1,21)	24	2 (8,3%)	1 (-)	Спроба терапії; рекреація
MP-9	10	2 (20,0%)	1,0 (0,00)	9	2 (22,2%)	1,5 (0,71)	Спроба терапії; рекреація
MP-12	28	13 (46,4%)	2,6 (1,71)	24	3 (12,5%)	1,3 (0,58)	Спроба терапії; рекреація
Об'єднання клінічних досліджень Фази 2							
	107	32 (29,9%)	2,3 (1,43)	93	8 (8,6%)	1,3 (0,49)	Спроба терапії; рекреація

^A Дані CAPS доступні лише для N=16, анкета доступна для N=19

^B Один учасник помер до завершення довгострокового спостереження через прогресування раку.

У спонсорованих клінічних дослідженнях ПТСР Фази 2 за участю 107 учасників, які отримували терапію за допомогою МДМА в контрольованому клінічному середовищі, 29,9% (32 з 107) учасників пробували екстазі щонайменше за 6 місяців до включення в дослідження, причому американські вибірки продемонстрували вищу поширеність вживання, ніж міжнародні дослідження. Учасники повідомили, що вживали екстазі в середньому (SD) 2,3 (1,43) рази до участі в дослідженні принаймні за 6 місяців до його початку. Під час довгострокового спостереження 8,6% учасників (8 з 93) повідомили про вживання екстазі під час дослідження. Шестеро з восьми учасників вживали екстазі до початку дослідження. Більшість з них намагалися відтворити терапевтичний досвід, і жоден не виявив бажання повторити його. На додаток до даних самозвіту, в рамках одного дослідження (MP-2, N=12) були проведені випадкові аналізи сечі на наявність МДМА через два, шість і 12 місяців після останнього прийому (через два, шість і 12 місяців). Усі результати були негативними, що підтверджує спостереження про те, що учасники дослідження не шукали МДМА або екстазі після участі в дослідженні [42]. У спонсорованому клінічному дослідженні ПТСР Фази 3 MAPP1 32,2% (29 з 90) повідомили про попереднє вживання екстазі, що відображає загальний показник, який спостерігався в клінічних дослідженнях Фази 2. Вживання екстазі протягом десяти років до участі в MAPP1 було однаковим у групах МДМА та плацебо. Додаткові дані про вживання після дослідження будуть зібрані в довгостроковому подальшому дослідженні.

Окрім даних про вживання екстазі під час подальшого спостереження, було проаналізовано клінічно значущі ПР, що вказують на потенціал зловживання, у всіх клінічних дослідженнях Фази 2 та Фази 3. Не було виявлено жодних ПР, які б підтверджували терміни «наркотична залежність», «навмисне зловживання наркотиками» або «зловживання психоактивними речовинами». У контексті терапії МДМА не виявляє ознак, які б вказували на потенціал зловживання. Наприклад, у клінічних дослідженнях фази 2 та фази 3 було зареєстровано не більше двох

2 ПР (< 2%), які включали терміни ПР, що відображають гостру інтоксикацію (гіпнапомпичні та гіпнагогічні галюцинації). Обидва симптоми були зареєстровані в одного і того ж учасника з ПТСР на наступний день після фінального прийому 125 мг МДМА HCl, були оцінені як легкі і пройшли протягом 24 годин без лікування. У клінічному дослідженні Фази 3 MAPP1, було 3 учасники, які повідомили про ПР від вживання психоактивних речовин (канабісу) в групі МДМА (див. Таблицю 13). Слід зазначити, що в дослідженні MAPP1 брали участь учасники з легким або помірним розладом вживання канабісу та алкоголю в стадії ранньої ремісії. У дослідженні МДА-1 повідомлялося про одну ПР, пов'язану зі зловживанням наркотиками, в популяції з тривогою, пов'язаною з небезпечною для життя хворобою. Цей випадок пов'язаний з одноразовим вживанням галюциногену, що згідно з кодуванням MedDRA відноситься до терміну «зловживання наркотиками», але не вказує на розлад вживання психоактивних речовин. Дані спонсорованих досліджень свідчать про те, що МДМА має низький ризик зловживання, якщо вживати його в контрольованому психотерапевтичному середовищі.

Висновки щодо безпеки МДМА

Дані з безпеки, отримані під час досліджень у контрольованих умовах та клінічних досліджень, показують, що МДМА спричиняє симпатоміметичні ефекти, які включають статистично значуще, самообмежувальне підвищення температури тіла, частоти серцевих скорочень та артеріального тиску, які, ймовірно, є транзиторними та добре переносяться здоровими особами [13-15, 36-42, 78, 79, 232, 549], а також пацієнтами з ПТСР та іншими показаннями, при яких вивчалася терапія за допомогою МДМА. Ризики, пов'язані з підвищеним артеріальним тиском, усуваються в клінічних дослідженнях шляхом виключення кандидатів із серцево-судинними або цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або з уже наявною неконтрольованою гіпертензією, а також шляхом моніторингу артеріального тиску та пульсу під час сеансів прийому МДМА. Найпоширенішими побічними реакціями на лікування, які частіше виникали в групі МДМА, за даними

сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження Фази 3, були м'язова скутість, зниження апетиту, нудота, гіпергідроз, відчуття холоду, неспокій, мідріаз, запаморочення, постуральне запаморочення, бруксизм, ністагм, підвищення артеріального тиску, відчуття нервозності, некардіальний біль у грудях, сухість у роті, нечіткість зору, полакіурія, нав'язливі думки, блювання, стрес, біль у м'язах, пірексія, озноб, вживання психоактивних речовин, імперативні позиви, м'язові посмикування, сонливість і нервозність. Про загальні психіатричні симптоми, пов'язані з тривогою, у клінічному дослідженні Фази 3 повідомлялося однаково як в групі MDMA, так і в групі плацебо. Реакції були транзиторними і зменшувалися в міру того, як дія препарату слабшала під час сеансів лікування та протягом наступних 24 годин. В учасників плацебо-контрольованого клінічного дослідження фази 3 MAPP1, які приймали MDMA, не спостерігалось збільшення суїцидальних, серцево-судинних або потенційних AESI, пов'язаних зі зловживанням. У дослідженнях, проведених за спонсорської підтримки та без неї в контрольованих клінічних умовах за участю осіб, які зазнали впливу MDMA, до цього часу не було опубліковано жодного повідомлення про непередбачувані ПР, а очікувані ПР були рідкісними і не становили загрози для життя. На сьогоднішній день один суб'єкт зазнав очікуваної ПР (збільшення шлуночкової екстрасистолії, про яку повідомлялося в дослідженні MP-8) в клінічних дослідженнях, спонсорованих MAPS. SUSAR виникають у програмі нечасто, і спонсор відстежує будь-які SUSAR, і як тільки буде доступна остаточно інформація для визначення того, чи слід перевести будь-які SUSAR у категорію SAR, в БД буде додана інформація про це.

7.0 Короткий огляд даних та рекомендації для дослідника

МДМА — це психоактивна сполука, яка впливає на настрій, сприйняття та посилює просоціальні почуття. Спонсор досліджує використання цієї сполуки як доповнення до терапії для лікування ПТСР, тривоги та розладів харчової поведінки. Дослідники зі спонсорською підтримкою та без неї проводили неклінічні та клінічні дослідження з МДМА, і зараз він знаходиться на пізній стадії клінічної розробки для лікування ПТСР: завершено ключове клінічне дослідження фази 3 та триває підтверджуюче дослідження. Наразі МДМА внесений до Списку 1 списку контрольованих речовин у США і не дозволений для медичного використання поза межами затверджених дослідницьких умов. Психотерапевти в США почали використовувати МДМА як доповнення до терапії в середині та наприкінці 1970-х років, і наративні розповіді описують терапевтичне використання з приблизно 500 000 доз МДМА, вжитих під час терапевтичних сеансів у Північній Америці до того, як його внесли до списку [46, 312]. Станом на 01 жовтня 2021 року МДМА було введено 358 учасникам Програми клінічних досліджень MAPS та щонайменше 1 441 особі, про яких повідомлялося в науковій літературі, тобто загалом 1 799 учасникам досліджень, які зазнали впливу МДМА в ході клінічних досліджень, проведених за підтримки або без підтримки спонсорів. Ці дослідження продемонстрували, що МДМА можна безпечно вводити людям з ПТСР та іншими показаннями в контрольованих клінічних умовах.

МДМА викликає низку дозозалежних фізіологічних ефектів через посилене нейрохімічне вивільнення серотоніну, норадреналіну та дофаміну, а також опосередкований вплив на секрецію гормонів, зокрема окситоцину та AVP, які діють на різні органи-мішені, модулюючи фізіологічні функції в організмі. МДМА протипоказаний пацієнтам із серцево-судинними або цереброваскулярними захворюваннями, коли гостре підвищення артеріального тиску може становити значну клінічну проблему, наприклад, при аневризматичних захворюваннях

судин (включаючи грудну та черевну аорти, внутрішньочерепні та периферичні артеріальні судини), артеріовенозних мальформаціях, гострому інсульті або нещодавньому внутрішньомозковому крововиливі в анамнезі, а також під час або впродовж 14 днів після прийому інгібіторів моноаміноксидази (MAOI). Підвищення артеріального тиску та прискорене серцебиття, спричинене МДМА, як і інші симпатоміметичні ліки, може призвести до підвищеного ризику у людей з уже наявними захворюваннями.

На відміну від анксиолітиків, антидепресантів та атипових антипсихотиків, МДМА не потребує постійних рівнів у крові, щоб функціонувати як каталізатор терапії з швидким початком у деяких учасників. Для досягнення терапевтичного ефекту достатньо обмеженої кількості одноразових прийомів МДМА з інтервалом приблизно в 1 місяць у терапевтично активному діапазоні доз. Таке переривчасте дозування зменшує частоту ПР та покращує співвідношення ризик/користь МДМА, що може забезпечити значну перевагу над препаратами, які потребують щоденного дозування. Ґрунтуючись на сучасному стані наукових знань та профілі ризику/користі терапевтичних доз МДМА, MAPS робить висновок, що доцільно продовжувати клінічну розробку МДМА як лікарського засобу, що використовується як доповнення до терапії.

7.1 Фармакологія

Фармакологія МДМА є складною; він активує численні сигнальні каскади в організмі. Поточна форма випуску складається з фіксованих доз у капсулах НРМС по 40 та 60 мг МДМА HCl (у вигляді солі гідрохлориду) з допоміжними речовинами манітолом та стеаратом магнію. Існує плацебо для порівняння. Через широкий діапазон реакцій на однакові дози мг/кг у різних людей, можливо, внаслідок непослідовного зв'язку між масою тіла та фармакодинамічною активністю, у дослідженнях на людях спонсор використовує початкові дози приблизно від 1 до 4 мг/кг МДМА (активні дози варіюються від 75 до 125 мг, з розділеною дозою від 112,5 мг до 187,5 мг, якщо припустити,

що учасник важить 70 кг), щоб досягти більш узгодженої реакції між учасниками. Клінічна доза, що випробовувалася у клінічному дослідженні Фази 3, становить 120 мг, що вводиться у перший прийом (початкова доза 80 мг + додаткова доза 40 мг), та 180 мг (початкова доза 120 мг + додаткова доза 60 мг), що вводиться під час другого та третього прийомів. Додаткову дозу та/або збільшення дози можна не вводити, якщо початкова доза не переноситься або учасник відмовляється від неї. У людини початок дії МДМА відбувається приблизно через 30-60 хвилин після першого прийому, пік ефекту настає через 75-120 хвилин після прийому, а тривалість ефекту триває від 3 до 6 годин [11, 12, 14, 15, 17]. У дослідженні повторних доз початкова доза 50 мг МДМА HCl, за якою через дві години слідує друга доза 100 мг МДМА HCl, суттєво не подовжує тривалість вимірюваних фізіологічних або суб'єктивних ефектів порівняно з одноразовою дозою 100 мг МДМА HCl [265].

Фармакокінетичні властивості МДМА у людини були охарактеризовані з використанням початкових пероральних доз до 150 мг МДМА HCl у людини. Розподіл МДМА в організмі відбувається за нелінійною фармакокінетикою. МДМА метаболізується в печінці за допомогою декількох ферментів. Активні дози МДМА можуть аутоінгібувати функцію CYP2D6 протягом тривалого періоду, з нормалізацією функції до 10 днів після прийому МДМА. Ферменти CYP1A2, COMT і MAO-A також беруть участь у метаболізмі МДМА. МДМА метаболізується шляхом N-деметилювання до МДА. Вихідна сполука та її активний метаболіт МДА далі піддаються O-деметилюванню до ННМА та ННА відповідно. Як ННМА, так і ННА згодом O-метилюються переважно до НММА та НМА. Відомо, що ці чотири метаболіти, особливо НММА та НМА, виводяться із сечею у вигляді кон'югованих глюкуронідних або сульфатних метаболітів. Період напіввиведення активних доз МДМА становить від 7 до 9 годин. Системна експозиція закінчується протягом 48 годин після прийому дози [253].

МДМА є потрійним інгібітором зворотного захоплення моноамінів, який одночасно сприяє транспортер-опосередкованому вивільненню, інгібує зворотне захоплення і збільшує тривалість

перебування серотоніну, норадреналіну і дофаміну в синаптичній щілині, збільшуючи серотонінергічну, норадренергічну і дофамінергічну нейропередачу. Крім того, МДМА змінює конформацію транспортерів, дозволяючи моноамінам дифундувати з нейрона, а не активно транспортуватися в пресинаптичний нейрон. Було виявлено, що МДМА конкурує з моноамінами за місця на VMAT2, що свідчить про те, що МДМА також сприяє активному вивільненню моноамінів з везикулярних сховищ, на додаток до пригнічення зворотного захоплення. МДМА подовжує присутність моноамінів у синаптичній щілині, інгібуючи MAO-A, фермент, який розщеплює моноаміни в синапсі. МДМА має самообмежувальні суб'єктивні та фізіологічні ефекти. Спільне застосування з C133C або C133CN може усунути або послабити ефекти МДМА, і ці препарати повинні бути зменшені відповідно до клінічного рішення дослідника та затвердженого протоколу дослідження.

Дослідження візуалізації мозку показують, що МДМА різко знижує активність у лівій амігдалі і підвищує активність у префронтальній корі. Основним механізмом терапевтичного ефекту, ймовірно, є серотонінергічний, а також певною мірою норадреналіновий і незначною мірою дофаміновий ефекти. Непрямі, але потенційно значущі ефекти МДМА включають зв'язок з вивільненням або підвищенням рівня гормонів кортизолу, окситоцину, пролактину та AVP. МДМА, ймовірно, стимулює секрецію окситоцину в периферичну кров через непряму активацію підтипів рецепторів 5HT_{1A}, 5HT_{2C} і 5HT₄, а також секрецію AVP через активацію підтипів рецепторів 5HT_{2C}, 5HT₄ і 5HT₇. І окситоцин, і AVP беруть участь у широкій регуляції поведінкових аспектів настрою і діють на різні органи-мішені для модуляції фізіологічних функцій в організмі. У сукупності МДМА має широкий спектр фармакодинамічних ефектів у тварин і людей.

7.2 Токсикологія

Токсичність МДМА була досліджена в численних дослідженнях на тваринах та *in vitro*, опублікованих у рецензованих журналах. Внутрішньовенні дози МДМА, які викликають летальний результат

у 50% випадків, відомі як LD₅₀, становлять 97 мг/кг у мишей, 49 мг/кг у щурів, від 14 до 18 мг/кг у собак і 22 мг/кг у мавп. LD₅₀ варіюється між різними штамами одного виду тварин, залежно від статі, умов утримання, стану навколишнього середовища, соціальної взаємодії з тваринами, що мешкають поруч, рівня фізичного навантаження та водопостачання. Переведення цих доз в еквівалентні для людини слід здійснювати з обережністю через відому нелінійність фармакокінетики, яка проявляється в залежності від дози. Кінцеві точки на основі експозиції є більш надійними, ніж прості перерахунки доз на основі площі поверхні тіла.

МДМА змінює регуляцію серотонінергічної сигналізації в мозку щурів, не спричиняючи пошкодження серотонінових аксонів, що базується на транзиторному зниженні рівнів серотоніну в передньому мозку (смугому тілі, гіпокампі і корі головного мозку) та протеїну SERT, за відсутності ознак пошкодження/дегенерації нейронів ЦНС [75]. За підтримки MAPS були проведені розширені односторові нейротоксикологічні дослідження на щурах і собаках з метою остаточного вивчення нейротоксичності за допомогою сучасних експериментальних методів. Обидва дослідження не виявили пов'язаних з МДМА доказів нейротоксичності для ЦНС на основі розширеної нейрогістопатології за допомогою MTD. У дослідженні на щурах мікроскопічні дані включали дегенерацію міофібрил у скелетних м'язах, пов'язану з інфільтрацією мононуклеарними лейкоцитами або нейтрофілами при введенні 25 мг/кг/доза (MTD) через один день після прийому. Протягом 7 днів після останньої повторної дози ці ефекти були асоційовані з певним рівнем репарації або адаптації. Виходячи з цього, ризик нейротоксичності ЦНС при застосуванні передбачуваного клінічного режиму дозування видається мінімальним, з низьким ризиком транзиторних несприятливих ефектів у міофібрилах скелетних м'язів на периферії.

МДМА має мінімальний ризик подовження інтервалу QTc на основі остаточного дослідження hERG, яке виявило IC₅₀ 206 μM з 170-кратним співвідношенням до очікуваної

незв'язаної концентрації МДМА в плазмі крові при клінічному сценарії впливу. У дослідженні серцево-судинної системи собак *in vivo* не було виявлено впливу перорального прийому МДМА на якісні або кількісні параметри ЕКГ. МДМА не має значного впливу на частоту дихання або насичення крові киснем за даними пульсоксиметрії.

Було продемонстровано, що МДМА не має генотоксичності. Відповідно до цього, незважаючи на дуже високі дози МДМА, які тестувалися в доклінічних дослідженнях, жоден з них не виявив канцерогенних ефектів. Дослідження фертильності, репродуктивної токсичності та токсичності МДМА для розвитку гризунів загалом не виявили жодних відхилень у тривалості вагітності, вазі новонароджених або зовнішньому вигляді, коли вплив відбувається під час органогенезу через лактацію. Дослідження токсичності повторних доз МДМА достатньої тривалості, фертильності, раннього ембріонального розвитку та ембріонального розвитку були завершені. Дослідження на щурах і кролях не виявили прямого або непрямого шкідливого впливу на репродуктивну функцію. Ці дослідження встановили, що доза NOAEL є найвищим рівнем дози, що оцінюється на рівні <10 мг/кг/добу (супратерапевтична доза) для обох статей щурів з точки зору фертильності, репродуктивних показників, а також токсичності для матері та розвитку у кроликів. Доза NOAEL була найвищим рівнем дози, оціненим на рівні <15 мг/кг/добу (супратерапевтична доза) щодо токсичності для матері та розвитку щурів.

7.3 Безпека для людей

7.3.1 Побічні реакції

Загалом, побічні ефекти МДМА були помірними і, як правило, не були пов'язані з серйозним дискомфортом у здорових добровольців або в учасників спонсорованих MAPS клінічних досліджень Фази 2 або Фази 3 з ПТСР та іншими показаннями. Ризики, пов'язані з симпатоміметичними ефектами лікування

МДМА, усуваються в клінічних дослідженнях MAPS шляхом виключення осіб з вже наявними серцево-судинними захворюваннями, цереброваскулярними захворюваннями або неконтрольованою гіпертензією, а також шляхом моніторингу артеріального тиску, температури тіла і пульсу. Поширені реакції, про які повідомлялося в клінічних дослідженнях, були тимчасовими і зменшувалися в міру того, як дія препарату слабшала під час сеансу з використанням МДМА та протягом наступних 24 годин. Після того, як препарат повністю виводиться з організму протягом 48 годин після прийому, більшість реакцій згасають протягом 3-4 днів після прийому.

У клінічних дослідженнях Фази 1 та Фази 2 було зібрано підгрупу ПР як реакцій, про які спонтанно повідомляли учасники, що отримували терапевтично активну дозу МДМА: сухість у роті, діарея, важкість у ногах, порушення судження та ністагм. До небажаних явищ, які не зникли протягом 7 днів після прийому дози і про які повідомлялося у 10% учасників у групах активної дози МДМА, належали: тривожність, втому, труднощі з концентрацією уваги, підвищену дратівливість, безсоння та знижений настрій. Кількість даних про плацебо в цих дослідженнях не дозволяє ретельно відокремити фонові реакції від реакцій на МДМА.

У клінічному дослідженні Фази 3 MAPP1 найпоширенішими, пов'язаними з лікуванням побічними реакціями, про які частіше повідомляли в групі МДМА, були м'язова скутість (63,0% МДМА проти 11,4% плацебо), зниження апетиту (52,2% МДМА проти 11,4% плацебо), нудота (30,4% МДМА проти 11,4% плацебо), гіпергідроз (19,6% МДМА проти 2,3% плацебо) та відчуття холоду (19,6% МДМА проти 6,8% плацебо). Не було зареєстровано жодних ПР, що вказують на потенціал зловживання, або ПР, пов'язаних із серцевою функцією, які могли б свідчити про подовження інтервалу QT або серцеві аритмії, у суб'єктів, рандомізованих до групи МДМА у клінічному дослідженні Фази 3 MAPP1 (n=46 з 90 учасників дослідження). Три учасники, рандомізовані в групу МДМА, порівняно з п'ятьма учасниками, рандомізованими в групу плацебо, повідомили

про випадки самоушкодження або суїцидальної поведінки (див. Розділ 7.3.2 Суїцидальні думки та поведінка).

Загалом, ризики ПР були розглянуті та обмежені шляхом обмеженої експозиції та застосування препаратів у контрольованих умовах з адекватним скринінгом відповідно до критеріїв прийнятності, визначених у протоколах досліджень. Насьогоднішній день в рамках клінічних досліджень, спонсорованих MAPS, повідомлялося лише про одне ПР (загострення вже існуючої шлуночкової екстрасистолії). Очікуване загострення шлуночкової екстрасистолії, можливо, пов'язане з прийомом препарату, виникло під час відкритого лікування 125 мг МДМА HCl (додаткова доза не призначалася), яке минуло з повним відновленням до вихідного рівня після припинення дії МДМА. Суб'єкт був госпіталізований для спостереження і повністю одужав після події, без пошкодження серця.

7.3.2 Суїцидальні думки та поведінка

У популяціях людей з ПТСР, особливо тих, хто страждає на хронічний ПТСР, спостерігається висока частота суїцидальних думок і поведінки. Щоб визначити, чи погіршуються або покращуються суїцидальні думки та поведінка після лікування в дослідженнях, що спонсуються MAPS, C-SSRS застосовують неодноразово протягом клінічних досліджень, що спонсуються MAPS. Через природу терапевтичного методу, коли людина може повторно пережити емоції, пов'язані з травматичною подією, щоб переробити пам'ять по-новому, терапевтично, під час цього процесу можуть з'явитися думки про те, щоб покінчити з життям. У клінічних дослідженнях, спонсорованих MAPS, показники за шкалою C-SSRS зростали під час підготовчих сесій (перед введенням будь-якого препарату), що, як вважають, є результатом підготовчого обговорення травматичного досвіду та/або відміни учасниками тривалий час призначених ліків, таких як C133C і бензодіазепіни. Відомо, що відміна цих препаратів може викликати у деяких людей суїцидальні думки або поведінку. Під час сеансів терапії, як немедикаментозної, так і за допомогою МДМА,

учасників просять подумати та обговорити свій досвід, думки та емоції, пов'язані з їхнім станом. Вони можуть відчувати сильну емоційну реакцію, згадуючи та розповідаючи про цей матеріал. Оскільки МДМА приймається тільки в поєднанні з терапією, дистрес, пов'язаний з терапією, неминучий і вважається необхідною частиною терапевтичного процесу, що вимагає належної фасилітації та підтримки з боку терапевтів.

Загалом, частота серйозних суїцидальних думок або поведінки в дослідженнях, що підтримуються спонсорами, була низькою і спостерігалася лише у кількох учасників після лікування МДМА та в еквівалентній кількості учасників до або після терапії плацебо, і поверталася до нижчих показників, поки учасники перебували під ретельним наглядом. Станом на 01 березня 2022 року троє учасників повідомили про ПР суїцидальності (суїцидальні думки та/або поведінку) після прийому МДМА в клінічних дослідженнях Фази 2 та Фази 3, що проводилися за підтримки MAPS. На думку дослідника та спонсора, всі вони не були пов'язані з прийомом МДМА. Цікаво, що троє учасників повідомили про випадки суїцидальної поведінки або до прийому досліджуваного препарату (n=1, дослідження MP-2), або після прийому плацебо (n=2, дослідження MAPP1). Загалом, порівняльна частота випадків у групах свідчить про те, що ці побічні реакції залишаються нехарактерними для МДМА, а основне захворювання є альтернативним поясненням цих побічних реакцій.

У плацебо-контрольованому клінічному дослідженні Фази 3 MAPP1 суїцидальність, виміряна за допомогою C-SSRS і зареєстрована як ПР, мала однакову поширеність в обох досліджуваних групах; поширеність не була вищою в групі МДМА. Не було повідомлень про позитивні суїцидальні думки або поведінку після першого прийому препарату в учасників із захворюваннями, що загрожують життю, і лише кілька випадків позитивних думок, які не були серйозними, у дорослих з розладами аутистичного спектру під час дослідження.

Терапевтичні групи мінімізують ризики, ретельно оцінюючи всіх учасників, щоб визначити, чи існує поточний ризик

суїцидальної поведінки. Учасники зі спробами самогубства в анамнезі не виключаються, якщо на момент скринінгу не існує значного ризику суїцидальної поведінки. Якщо після включення в дослідження з'являлися позитивні серйозні думки або поведінка, дослідники проводили подальші спостереження за C-SSRS, щоб забезпечити безпеку учасників, і відстежували бали, поки вони не поверталися до несерйозних рівнів. Цей ризик важливо відстежувати через високу поширеність фонових подій у психіатричній популяції.

7.3.3 Імунологічні ефекти

У людей спостерігаються транзиторні імунологічні зміни після прийому дози 100 мг, включаючи зменшення кількості CD4-клітин, збільшення кількості NK-клітин та підвищення рівня імуносупресивних та протизапальних цитокінів порівняно з рівнями прозапальних та імуностимулюючих цитокінів. У деяких аспектах ці ефекти подібні до тих, що виникають при вживанні інших психоактивних речовин, тому не є унікальними для МДМА. Імунологічні ефекти тривають приблизно 24 години після прийому і здебільшого виникають опосередковано через вивільнення серотоніну. Значення цих імунологічних ефектів залишається незрозумілим. Виходячи з результатів досліджень, проведених спонсором на сьогоднішній день, очікується, що вплив цих ефектів буде помірним. Подальша оцінка у плацебо-контрольованому клінічному дослідженні Фази 3 MAPP1 не продемонструвала збільшення кількості інфекцій верхніх дихальних шляхів у групі МДМА порівняно з групою плацебо (див. Розділ 6.4.1.3 Короткий огляд побічних реакцій).

7.3.4 Вплив на печінку та інші лабораторні показники

Клінічні дослідження Фази 1, проведені поза спонсорською підтримкою, що включали введення МДМА здоровим добровольцям, не показали жодних результатів щодо функції печінки після прийому МДМА, а нещодавно опубліковане

дослідження даних про безпеку в об'єднаній вибірці здорових учасників не виявило жодних змін у функції печінки, оцінених за допомогою стандартної печінкової панелі. У цих дослідженнях не повідомлялося про несприятливий вплив на печінку. У перших двох спонсорованих клінічних дослідженнях Фази 2 (MP-1, MP-2) оцінювалися клінічні лабораторні показники безпеки після завершення двох або трьох сеансів прийому препарату. У середньому в дослідженні MP-1 не спостерігалось клінічно або статистично значущих змін АЛТ як показника функції печінки. Усі показники лабораторних аналізів, отримані після лікування, були в межах норми в групі MP-1. У подальших спонсорських дослідженнях не повідомлялося про жодні пов'язані з МДМА ПР, пов'язані з функцією печінки. Лише один учасник дослідження MP-2 повідомив про клінічно значущі порушення функції печінки, ймовірно, пов'язані зі спадковими факторами. Інший лабораторний показник (збільшення ШОЕ) вказував на запалення у суб'єкта з раком молочної залози в анамнезі через 3 місяці після останнього прийому МДМА як не пов'язаного з ПР. Функцію печінки через місяць після прийому МДМА оцінювали в дев'яти незалежних опублікованих фармакологічних клінічних дослідженнях з безпеки, які були опубліковані в об'єднаному аналізі (N=164) [232]. Ці дослідження виявили одну значущу зміну в γ -глутамілтранспептидазі ($p < 0,01$). Не було виявлено достовірних змін у рівнях креатиніну, ШКФ, АЛТ або АСТ. Ці результати підтверджують, що в середньому МДМА не впливає на функцію гепатобілярної системи у більшості людей, однак існують докази рідкісної ідіосинкратичної гепатотоксичності.

7.4 Оцінка та зменшення ризиків

Процедури дослідження та критерії відбору були розроблені на основі клінічних досліджень ПТСР Фази 2 та Фази 3, які виключають потенційних учасників з попередньо існуючими виключними медичними станами, що можуть посилити ризик. Терапевтичні групи та лікарі на місцях доступні по телефону протягом усього дослідження, якщо будь-яка проблема виникає,

коли учасник не перебуває на місці проведення дослідження. У разі виникнення невідкладної медичної допомоги або будь-якої іншої медичної проблеми під час сеансу дозування, лікар сайту повинен бути негайно доступний по телефону, і, оцінивши ситуацію, він повинен прийняти рішення про те, щоб або оцінити стан учасника самостійно на місці, або організувати переведення учасника до відділення невідкладної допомоги.

Процедури зменшення ризиків описані нижче за категоріями ризиків. Категорії ризиків були визначені шляхом аналізу можливих ризиків за допомогою Інструменту оцінки та категоризації ризиків (RACT).

7.4.1 Ризики високого рівня

Високий ризик не означає, що подія є більш ймовірною, але вказує на те, що, згідно з оцінкою RACT, в дослідженні необхідні нові та/або більш складні процедури, щоб забезпечити адекватність скринінгу для усунення або управління ризиком у популяції пацієнтів. На основі оцінки RACT не було виявлено ризиків високого рівня, пов'язаних з МДМА.

7.4.2 Ризики середнього рівня

Середній ризик не вказує на ймовірність того, що подія відбудеться, але згідно з оцінкою RACT вказує на те, що необхідні нові або багато процедур, які не є складними, щоб забезпечити адекватність скринінгу для усунення або управління ризиком у популяції пацієнтів.

Серцево-судинні та цереброваскулярні ризики та їх зниження

Відомо, що МДМА тимчасово підвищує частоту серцевих скорочень і артеріальний тиск в залежності від дози, що зазвичай не є проблемою для фізично здорових людей. Ці зміни зазвичай тривають не більше 6 годин. Учасники з ПТСР у клінічних дослідженнях Фази 2 та Фази 3, спонсорованих MAPS, не відрізняються від здорових людей у цій симптоміметичній,

фізіологічній реакції. У більшості людей не спостерігається підвищення серцево-судинних показників, які перевищують ті, що спостерігаються після помірною фізичного навантаження. Аналіз даних з безпеки, отриманих під час клінічних досліджень фази 2 та фази 3 терапії за допомогою МДМА, виявив дозозалежне підвищення САТ і, меншою мірою, ДАТ. Характеристика симпатоміметичних ефектів серед учасників з контрольованою артеріальною гіпертензією триває. Малоімовірно, що МДМА збільшує ризик подовження інтервалу QTc на основі остаточного дослідження ЕКГ та не впливає на якісні або кількісні параметри ЕКГ у дослідженні серцево-судинної системи собак *in vivo*.

Ризики, пов'язані з підвищеним артеріальним тиском, усуваються шляхом виключення осіб з уже існуючою неконтрольованою артеріальною гіпертензією та моніторингу артеріального тиску і пульсу, як описано в протоколах досліджень. До і після введення препарату під час сеансів дозування терапевтичні групи проводять моніторинг життєво важливих показників. Під час сеансів дозування команда терапевтів повинна звертати увагу на клінічні ознаки та симптоми потенційних рідкісних ускладнень серцево-судинних ефектів МДМА, таких як інсульт або гострий інфаркт міокарда (ГІМ). Будь-які симптоми, такі як біль у грудях, задишка, неврологічний дефіцит або сплутаність свідомості та інші потенційні ознаки впливу гіпертензії на важливі органи, повинні спонукати до проведення додаткових вимірювань життєво важливих показників і втручання в разі необхідності. Терапевтичні групи повинні повідомити лікаря на місці, якщо таке трапляється, для проведення оцінки. Якщо будь-який учасник має неврологічні порушення, оцінені лікарем на місці, незалежно від того, пов'язані вони з гіпертонічним кризом чи ні, він повинен перебувати під наглядом, як описано вище, і за наявності медичних показань бути доставленим до лікарні. Якщо обстеження в лікарні виявить гострий ішемічний інсульт, має бути достатньо часу для введення рекомбінантного тканинного плазміногену протягом 3 годин, рекомендованого в настанові Американської асоціації серцевих захворювань/Американської

асоціації боротьби з інсультом (AHA/ASA) від 2019 року [698].

Якщо учасник відчуває біль у грудях ішемічного типу, незалежно від того, пов'язаний він з гіпертонічним кризом чи ні, слід негайно зв'язатися з лікарем, який проводить дослідження, і якнайшвидше доставити учасника до відділення невідкладної допомоги каретою швидкої допомоги для оцінки стану пацієнта та дій відповідно до оцінки експерта на місці, що ґрунтується на національних та місцевих рекомендаціях AHA та Європейського товариства кардіологів (ESC). До транспортування в лікарню команда на місці може вживати будь-яких заходів, призначених лікарем на місці, включаючи введення ліків, таких як аспірин або нітрогліцерин, або надання додаткового кисню згідно з місцевими стандартами. Якщо подальше обстеження в лікарні виявить, що учасник переніс ГІМ, він повинен залишитись в межах часу, необхідного для остаточного лікування. Будь-який учасник, у якого виникли такі медичні ускладнення під час сеансу дозування, не повинен отримувати наступний сеанс дозування.

Інтервал QT може бути оцінений у разі госпіталізації для лікування серцево-судинних або цереброваскулярних подій. Якщо у будь-який час в учасника під час ЕКГ дослідження інтервал QT/QTcF становить >450 мс або >30 мс порівняно з початковим значенням, учасника слід відсторонити від лікування.

Психологічні ризики та їх пом'якшення

Існує середній ризик загострення психологічного дистресу у учасників із психіатричним діагнозом. Дані у пацієнтів з ПТСР з клінічного дослідження фази 3, спонсорованого MAPP1, вказують на те, що в обох сліпих групах учасників однаково часто повідомлялося про побічні ефекти, пов'язані з психологічним дистресом: тривожність (32,6% МДМА проти 40,9% плацебо), пригнічений настрій (10,9% МДМА проти 9,1% плацебо) та суїцидальні думки (45,7% МДМА проти 47,7% плацебо). Ці поширені ПР спостерігалися в обох групах лікування, були транзиторними за тривалістю, легкого та помірного ступеня тяжкості, а також перетиналися з фоновими подіями, пов'язаними з ПТСР, що могло вплинути на частоту подій, які спостерігалися

під час клінічних досліджень терапії з допомогою МДМА. Хоча ці дані не підтверджують, що психологічний дистрес є специфічним ризиком МДМА, психологічний дистрес може загострюватися в учасників з помірним або важким ПТСР після початку дії МДМА до зникнення останніх ефектів.

У клінічних дослідженнях ці симптоми, які можуть виникати в учасників, що приймали МДМА або плацебо, були самообмежувальними і добре реагували на заспокоєння з боку терапевтичної команди, з періодичним застосуванням бензодіазепінів для зняття тривоги. Під час цих досліджень учасники мали намір протистояти травматичному досвіду та пропрацювати його. Відповідно, ознаки психологічного дистресу, паніки або інших неприємних психологічних реакцій є очікуваними і можуть розглядатися як елемент психотерапевтичного процесу.

Належна підготовка та подальша підтримка зменшить труднощі, які можуть виникнути у учасників у зв'язку з гострими або підгострими реакціями. Потенціал дестабілізуючого психологічного стресу буде зведено до мінімуму завдяки:

- Виключенню людей, які можуть бути більш вразливими до нього (наприклад, людей з діагнозом біполярного афективного розладу типу 1 або з психотичними розладами).
- Підготовчі сеанси немедикаментозної терапії перед сеансом дозування.
- Створення атмосфери довіри під час сеансу дозування.
- Ретельний моніторинг.
- Телефонний контакт з учасниками протягом тижня після сесії дозування.
- Інтегративні сесії.
- У разі необхідності — ночівля на місці проведення дослідження на ніч перед кожним сеансом дозування для вивчення ПТСР. У такому випадку кваліфікований персонал буде доступний під час ночівлі, щоб відповісти на потреби учасника. Обслуговуючий персонал буде проінструктований зв'язатися з терапевтичною групою за запитом або при появі ознак потенційної СПР.

Під час підготовчих сесій учасникам слід пояснити, що протягом сеансів дозування можуть виникати складні емоції, зокрема горе, гнів, страх або паніка. Необхідно докласти всіх зусиль, щоб допомогти учасникам подолати складні симптоми і досягти більш комфортного і розслабленого стану до завершення сеансу дозування, включаючи емпатичне слухання з боку команди терапевтів і виконання діафрагмального дихання учасниками.

Хоч це було неочікувано, але якщо учасник сильно збуджений, тривожний, перебуває під загрозою самоушкодження або самогубства, або переживає будь-який інший важкий психологічний дистрес, в кінці сеансу терапії принаймні один член терапевтичної команди залишається з учасником ще щонайменше 2 години. Протягом цього часу терапевтична команда застосовує техніки управління афектами, розмовляє з учасником, щоб допомогти йому отримати когнітивну перспективу свого досвіду, а також допомагає учаснику застосувати техніки самозаспокоєння та щеплення стресом, представлені під час підготовчих сесій. Якщо наприкінці 2-годинного періоду стабілізації учасник залишається сильно занепокоєним, збудженим, перебуває під загрозою заподіяння собі шкоди або самогубства, або є психологічно нестабільним з інших причин, лікар та команда терапевтів обирають один з наступних варіантів:

1. Якщо наприкінці сеансу дозування виникає сильний дистрес, медсестра, асистент терапевта, лікар або член терапевтичної команди повинні залишатися з учасником доти, доки сильний дистрес не мине, або до часу призначення інтегративної сесії на наступний ранок. Потім команда терапевтів повинна зустрічатися з учасником щодня, доки не мине період дестабілізації.
2. Якщо після сеансу дозування учасник відчуває сильний, стійкий емоційний дистрес, наприклад, панічні атаки, сильну генералізовану тривогу або безсоння, лікар на місці може призначити бензодіазепін (зокрема, лоразепам) та/або снодійне (наприклад, золпідем). Лікар не повинен призначати

СИЗЗС, СИЗЗСН або інгібітори MAOI в цьому контексті, якщо тільки не буде визначено, що учасник буде виведений з дослідження. Залишкові симптоми будуть розглядатися під час частих подальших терапевтичних візитів з командою терапевтів.

3. Якщо в учасника виникне психотичний розлад, необхідно вжити заходів для його стабілізації або перевести його у відділення невідкладної допомоги (ВНД), якщо необхідна госпіталізація. Якщо учасника госпіталізують після важкої психологічної реакції, його буде відсторонено від участі в протоколі до одужання або стабілізації стану, після чого дослідник та/або лікар на місці проведення дослідження ретельно оцінить емоційний стан учасника.

Для тих учасників, які перебувають у постійних терапевтичних стосунках з психотерапевтом або психіатром, до лікування будь-яких психіатричних ускладнень повинен бути залучений зовнішній терапевт(и) учасника. Для учасників, які перебувають у постійних терапевтичних стосунках з дослідником або членом терапевтичної групи, лікування будь-яких психіатричних ускладнень має здійснюватися ними як терапевтом учасника.

7.4.3 Ризики низького рівня

Низький рівень ризику не вказує на ймовірність того, що подія відбудеться, але вказує на те, що згідно з оцінкою RACT, немає необхідності в нових або складних процедурах для забезпечення адекватності скринінгу для усунення або управління ризиком у популяції пацієнтів.

Терморегуляторні ризики та їх пом'якшення

МДМА, введений у контрольованому середовищі, викликає лише незначне підвищення температури тіла [15]. Температура навколишнього середовища не посилює і не послаблює цене значне підвищення у людей. Дані, зібрані в ході спонсорованих клінічних досліджень Фази 2 та Фази 3, показали, що порівняно з плацебо, більший відсоток учасників, які отримували МДМА, мали

пікову температуру тіла, що перевищувала вихідний рівень більш ніж на 1°C. Однак не було виявлено сильного зв'язку між дозою МДМА та піковою температурою тіла або між дозою МДМА та підвищенням температури тіла на 1°C вище вихідного рівня.

Під час прийому дози слід підтримувати комфортну температуру навколишнього середовища. Якщо температура підвищується більш ніж на 1°C або учасник заявляє, що йому жарко, слід спробувати знизити температуру тіла та підвищити комфорт, знявши ковдри та шари одягу, знизивши температуру навколишнього середовища та, за необхідності, спрямувавши на учасника вентилятор. Якщо, незважаючи на ці зусилля, температура підвищується більш ніж на 1,5°C вище базової лінії, слід звернутися до лікаря на місці для подальшого обстеження та лікування.

Осморегуляторний ризик та його пом'якшення

Очікується, що МДМА, введений у контрольованому середовищі, не матиме жодних ризиків для осморегуляторних змін. Учасникам не дозволяється пити більше трьох літрів води протягом сеансу дозування, а споживання рідини розподіляється належним чином протягом сеансу. Якщо після сеансу дозування в учасника спостерігаються будь-які ознаки токсичності або клінічно значущої ділюційної гіпонатріємії, незважаючи на ці запобіжні заходи, він не повинен отримувати наступний сеанс дозування, якщо тільки це не буде схвалено дослідником, лікарем на місці та медичним спостерігачем.

Ризик генотоксичності та його пом'якшення

Стандартний тест на генотоксичність МДМА показав, що МДМА має негативну генотоксичність *in vitro* та *in vivo*, як з активацією метаболізму, так і без неї.

Репродуктивні ризики та ризики розвитку і їх пом'якшення

Немає жодних даних щодо вживання МДМА вагітними жінками. За відсутності цих даних, епідеміологічні дослідження екстазі є єдиним джерелом даних на людях. Одне з двох досліджень споживачів екстазі припускає, що вживання екстазі

та полінаркоманії під час вагітності може бути пов'язане з деякими відхиленнями при народженні, в той час як інше дослідження не виявило такого зв'язку [650, 651]. Дослідження на щурах і кроликах не показали прямого або непрямого шкідливого впливу щодо репродуктивної токсичності. Були завершені дослідження токсичності повторних доз достатньої тривалості, фертильності, раннього ембріонального розвитку та ембріонального розвитку МДМА з вивченням токсикокінетики. Ці дослідження встановили, що доза NOAEL є найвищим рівнем дози, що оцінюється на рівні <10 мг/кг/добу (супратерапевтична доза) у щурів обох статей з точки зору фертильності, репродуктивних показників, а також токсичності для матері та розвитку кроликів. Доза NOAEL була найвищим рівнем дози, оціненим на рівні <15 мг/кг/добу (супратерапевтична доза) щодо токсичності для матері та розвитку у щурів. Через короткий період напіввиведення та режим дозування МДМА в разовій дозі, дослідження пре- та постнатального розвитку не вважаються необхідними для оцінки ризику для ненароджених. Оцінка ембріонального ризику на основі всіх наявних неклінічних (див. Розділ 4.3.5 Репродуктивна токсичність та токсичність для розвитку) та клінічних даних (див. Розділ 6.2.3.6 Репродуктивна система) свідчить про малоімовірну тератогенність/фетотоксичність для людини на ранніх термінах вагітності. На основі досліджень фертильності чоловіків, ембріональний ризик, пов'язаний з лікуванням чоловіків-учасників МДМА, також є малоімовірним.

У дослідженнях цієї програми беруть участь особи, здатні завагітніти, тобто фертильні, після менархе і до настання постменопаузи, за винятком випадків постійної стерилізації. Методи постійної стерилізації включають гістеректомію, двосторонню сальпінгоектомію та двосторонню оофоректомію. Постменопаузальний стан визначається як відсутність менструацій протягом 12 місяців без альтернативної медичної причини. Як запобіжний захід у клінічних дослідженнях учасниці, які можуть завагітніти, повинні пройти негативний тест на вагітність перед кожним введенням препарату, що проводиться

з інтервалом приблизно в один місяць, і повинні погодитися використовувати адекватні засоби контрацепції принаймні протягом періоду лікування, що закінчується через 10 днів після останнього введення препарату. Кінець відповідного системного впливу МДМА становить приблизно 48 годин [255].

7.4.4 Мінімальні ризики

Ризик мінімального рівня не вказує на ймовірність того, що подія відбудеться, але згідно з оцінкою RACT вказує на те, що не потрібно проводити жодних процедур, окрім базового моніторингу, щоб забезпечити достатній скринінг для усунення або управління ризиком у популяції пацієнтів.

Загальні очікувані ПР

Звичайні очікувані ПР зазвичай спостерігалися під час сеансів прийому, але були транзиторними і зазвичай зменшувалися, оскільки МДМА метаболізувався та виводився протягом наступних 48 годин після прийому. У клінічному дослідженні фази 3 MAPP1 найпоширенішими побічними реакціями, про які частіше повідомлялося в групі МДМА, були (>20%) м'язова скутість, зниження апетиту, нудота, гіпергідроз, відчуття холоду, (>10%) занепокоєння, мідріаз, запаморочення (постуральне), бруксизм, ністагм, підвищення артеріального тиску, відчуття нервозності, біль у грудях (не серцевий), сухість у роті, нечіткість зору, полакіурія, нав'язливі думки, блювання, стрес та м'язово-скелетний біль у грудях. ПР, як правило, були самообмежувачими.

Ризик нейротоксичності

Не схоже, що терапія за допомогою МДМА негативно впливає на когнітивні функції, виходячи з даних клінічних досліджень Фази 2, спонсорованих MAPS. Спонсор ретельно розглянув ризики нейротоксичності і дійшов висновку, що вони мінімальні в передбачуваному клінічному режимі дозування. Цей висновок підтверджується емпіричними та токсикокінетичними даними і узгоджується з відсутністю токсичності для ЦНС, про яку повідомлялося в неклінічних дослідженнях МДМА.

Потенціал зловживань

Незважаючи на те, що МДМА належить до наркотиків Списку I, дослідження, проведені на людях і тваринах, свідчать про те, що він має помірний потенціал зловживання, вищий, ніж у «класичних галюциногенів», таких як псилоцибін, але нижчий, ніж у психостимуляторів, таких як кокаїн або метамфетамін. У клінічних дослідженнях Фази 2 та Фази 3 не було зареєстровано жодних ПР, які могли б свідчити про потенціал зловживання серед учасників досліджень, які отримували лікування МДМА. Відхилення від плану не є проблемою для досліджень, що підтримуються спонсорами, оскільки МДМА вводиться тільки під наглядом клінічного дослідника. Введення МДМА та поводження з ним відповідає всім правилам, що стосуються використання контрольованих речовин у наукових дослідженнях.

Дослідження з оцінки поширеності проблемного вживання екстазі або залежності від нього свідчать про те, що невеликий відсоток людей, особливо з попередніми психологічними труднощами, може розвинути проблемне вживання екстазі або залежність від нього. Обсерваційне довгострокове спостереження, проведене щонайменше через 12 місяців після участі в клінічному дослідженні ранньої Фази 2 терапії ПТСР за допомогою МДМА, спонсорованого MAPS, показало, що 8,7% (8 з 92) учасників повідомили про вживання екстазі після участі в дослідженні, причому 6 з цих 8 учасників вживали екстазі до того, як були включені в дослідження. Кілька учасників добровільно заявили, що не будуть шукати МДМА поза психотерапевтичним середовищем.

Епідеміологічні дослідження

В епідеміологічних дослідженнях є повідомлення про захворюваність і смертність серед людей, які вживають екстазі (матеріал, представлений як такий, що містить МДМА, як визначено вище) в різних країнах світу без нагляду і контролю, зазвичай у поєднанні з полінаркоманією (див. Таблицю 3 в Розділі 5.1 Серйозні повідомлення про інциденти, смертність та захворюваність). Ці події трапляються відносно рідко,

враховуючи поширеність вживання екстазі, яка оцінюється приблизно в 20 мільйонів осіб у всьому світі. Найпоширеніші побічні ефекти при вживанні екстазі та полінаркоманії, описані в опублікованих звітах про такі випадки, включають гіпертермію, психіатричні проблеми, гепатотоксичність, вторинну до гіпертермії, та гіпонатріємію (див. Розділ 4.3 Токсикологія та Розділ 5.1 Серйозні повідомлення про інциденти, смертність та захворюваність). В опублікованих звітах про госпіталізацію у відділення невідкладної допомоги після вживання екстазі найчастішою причиною госпіталізації є тривожні та панічні реакції. Повідомлялося про смертельні дизритмії після вживання великих доз MDMA, що призводили до фібриляції шлуночків та асистолії. Особи з основними серцевими та/або легeneвими захворюваннями та попередніми станами, такими як синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта, особливо схильні до ризику серцевої недостатності та смертельних аритмій при вживанні MDMA. Сет і сетінг, ймовірно, відіграють певну роль у розвитку деяких пов'язаних з екстазі побічних ефектів, таких як інтенсивні фізичні вправи, недостатня увага до соматичних сигналів, а також недостатня або надмірна гідратація в поєднанні з фармакологічною дією на AVP, що призводить до гіпертермії або гіпонатріємії. Навіть якщо температура навколишнього середовища має менший вплив на дію MDMA на температуру тіла людини, ніж вважалося спочатку на основі досліджень на тваринах, можуть бути залучені інші фактори навколишнього середовища та поведінки, наприклад, пов'язані з інтенсивними фізичними вправами.

7.5 Довідкова інформація з безпеки для регуляторної звітності

Наведена нижче довідкова інформація з безпеки (ДІБ) описує очікувані серйозні побічні реакції (СПР), які спостерігалися щонайменше двічі в рамках програми клінічної розробки для цілей міжнародної регуляторної звітності, при цьому інформація в ДІБ не надає всебічного огляду профілю безпеки IMP (Таблиця 35).

Таблиця 35: Серйозні побічні реакції для ІМР, які вважаються очікуваними для цілей звіту з безпеки

Клас системних органів	СПР	Станом на 01 жовтня 2021 року: Кількість суб'єктів, експонованих у рамках програми розвитку (N)=358 Кількість суб'єктів, експонованих поза програмою розвитку (N)=1441		
		Всі СПР	Виникнення фатальних СПР	Виникнення загрозових для життя СПР
		N ^A (%)	N (%)	N (%)
Відсутній	Відсутні	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

^A N=кількість досліджуваних, які зазнали СПР

Спонсор не розглядає жодні СПР як очікувані для цілей прискореного звітування про непередбачувані побічні реакції. Хоча на сьогоднішній день в клінічних дослідженнях, що фінансуються MAPS (Див. Таблицю 16), спостерігалася одна СПР, проте вона не спостерігалася більше одного разу і, отже, не відповідає визначенню СПР для RSI.

8.0 Висновки

Виходячи з поточного стану наукових знань, ризик для суб'єктів, які відповідають критеріям клінічних досліджень, отримують МДМА за схемою одноразового прийому до 3 разів на курс лікування, як це використовується в спонсорованих дослідженнях, здається низьким. У клінічних дослідженнях Фази 2 та Фази 3 загальні показники ПР та реакцій є прийнятними і, як правило, самообмежуючими. Дані з безпеки плацебо-контрольованого клінічного дослідження Фази 3 вказують на те, що поширені ПР, про які повідомлялося з еквівалентною частотою в різних групах, ймовірно, є наслідком основного захворювання, яке лікується, або очікуваним результатом психологічної терапії, спрямованої на подолання травматичного досвіду. Ключове клінічне дослідження Фази 3 (MAPP1) продемонструвало, що симптоми ПТСР значно послаблюються під впливом терапії з використанням МДМА, що підтверджує результати, отримані під час клінічного дослідження Фази 2 (MAPP1). МДМА як доповнення до підтримуючої терапії виявився статистично кращим для лікування ПТСР за шкалою CAPS-5 від початкового рівня до 2 місяців після трьох сліпих сеансів дозування в порівнянні з терапією в парі з неактивним плацебо.

Майбутні дослідження, що проводяться спонсором, спрямовані на подальший розвиток профілю безпеки МДМА в популяції пацієнтів з ПТСР, а також у пацієнтів з іншими показаннями. Спонсор вивчає використання терапії за допомогою МДМА для лікування тривожних розладів та розладів харчової поведінки. Терапія за допомогою МДМА видається перспективним методом лікування хронічного ПТСР. Є надія, що МДМА з його унікальними фармакологічними механізмами в поєднанні з новим способом застосування в якості інтегративної мультимодальної терапії може покращити наявні методи лікування ПТСР і тривожних розладів з точки зору профілів безпеки, ефективності та стійкості ефекту.

Виходячи з раніше опублікованих даних і сучасного стану наукових знань, терапія за допомогою МДМА демонструє значні переваги, які переважають ризики при використанні 3-сеансової моделі лікування в поєднанні з сеансами немедикаментозної терапії для підготовки та інтеграції в лікуванні ПТСР.

Додаткова таблиця 1: Короткий огляд ініційованих дослідниками випробувань з використанням МДМА

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСІ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
ACTRN1261300068 5718 (Австралійський/ Новозеландський реєстр досліджень, 2013)	Два дослідження; Рандомізоване, подвійне сліпе плацебо- контрольоване дослідження з участю суб'єктів	13	Дослідження 1: 3/2 (Ч/Ж) Середній вік 60 років Дослідження 2: 70 мг (~1 мг/кг) 6/2 (Ч/Ж) Середній вік 53,4	Дослідження 1: 30 мг (~0,42 мг/кг) Дослідження 2: 70 мг (~1 мг/кг)	Плацебо	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалося. Не повідомля- лося про СПР. [699]
NCT03019822	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне дослідження. 4 сеанси дозування.	28	14/14 (Ч/Ж) Віковий діапазон 25-45 років	125 мг (~1,8 мг/кг)	Плацебо, 100 µg ЛСД, 40 мг амфетаміну	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалося. Не повідомля- лося про СПР. [602]
NCT04158778	Відкрите МДМА, два сеанси	14	8/6 (Ч/Ж); Середній вік: 48 років; Віковий діапазон 34-64; 14 Білі	125 мг (~1,8 мг/кг)	Відсутній	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалося. Не повідомля- лося про СПР. [645, 700]
DA02812; 2T32GM007281	Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване перехресне дослідження (4 сеанси)	36	18/18 (Ч/Ж) Середній вік 24,8; 22 європеоїди, 5 афроамери- канців, 5 азійців, 4 Інших	0,75 мг/кг 1,5 мг/кг	Плацебо, 20 мг метамфе- таміну	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалося. Не повідомля- лося про СПР. [701, 702]

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСІ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
Усвідомлення досконаlostі. Стипендія Ради медичних досліджень MR/ J008915/1	Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване перехресне дослідження	20	20/0 (Ч/Ж) Середній вік 24,8	100 мг (~1,4 мг/кг)	Плацебо	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [628, 703]
Науково-дослідна рада [ЮРPN-MRC] Нагорода за видатні досягнення Фонд Беклі Четвертий канал	Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване перехресне дослідження з повторними вимірюваннями *5 учасників записані для документального фільму без будь-якого подальшого аналізу	25	18/7 (Ч/Ж) Середній вік 34 роки	100 мг (~1,4 мг/кг)	Плацебо (аскорбінова кислота)	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [26, 616, 621, 704, 705]
NCT01951508	Рандомізоване, подвій- не сліпе, плацебо-контр- ольоване перехресне дослідження, 5 умов	24	12/12 (Ч/Ж) Віковий діапазон 19-29 років	125 мг (~1,8 мг/кг)	Плацебо, 60 мг метил- фенідаду, 600 мг модафінілу	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [629, 706, 707]
NCT01771874	Рандомізоване, подвій- не сліпе, плацебо- контрольоване, пере- хресне дослідження. 4 умови. Дослідження лікарської взаємодії	16	8/8 (Ч/Ж) Середній вік 24,3	125 мг (~1,8 мг/кг)	Плацебо, попереднє лікування бупропіоном (300 мг за 1 тиждень)	Бупропіон не змінював побічні реакції на МДМА Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [574, 583, 592, 610]

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСІ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
NCT01465685	Рандомізоване, подвій- не сліпе, плацебо-контр- ольоване, перехресне дослідження. 4 умови. Дослідження лікарської взаємодії.	16	8/8 (Ч/Ж) Середній вік 24,8	125 мг (~1,8 мг/кг)	Плацебо (манітол), попередня терапія 60 мг метил- фендату	Супутній прийом метил- фендату не підвищує ри- зик підвищення температури тіла, спричиненого МДМА. Повідомлень про ПР, що викликають зане- поєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомлялося про СПР. [557, 613, 708]
NCT01386177	Рандомізоване, плаце- бо-контрольоване по- двійне сліпе перехресне дослідження, 4 умови.	16	8/8 (Ч/Ж) Середній вік 25,8	125 мг (~1,8 мг/кг)	Плацебо, доксазозин	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [685]
NCT01616407	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо- контрольоване, перехресне дослідження. 3 умови.	30	15/15 (Ч/Ж) Віковий діапазон 18-32 років	75 мг (~1,1 мг/кг)	Плацебо, попереднє лікування метилфені- датом	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [605]
NCT00990067	Рандомізоване, подвійне сліпе, плаце- бо-контрольоване, пере- хресне дослідження. 4 умови.	16	8/8 (Ч/Ж) Середній вік 26,1	125 мг (~1,8 мг/кг)	Плацебо, попереднє лікування дулоксетин- ом	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [228, 601]
NCT01270672	Рандомізоване, плацебо- контрольоване, подвій- не сліпе перехресне	16	8/8 (Ч/Ж) Середній вік 24,2	125 мг (~1,8 мг/кг)	Плацебо, попереднє лікування	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСІ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
	дослідження, 4 умови				карведило- лом 50 мг	вимагалось. Не повідомля- лось про СПР. [227]
NCT00886886	Рандомізоване, подвій- не сліпе, плацебо-контр- ольоване, перехресне дослідження. 4 умови.	16	8/8(Ч/Ж) Середній вік 25,7	125 мг (~1,8 мг/кг)	Плацебо, попереднє лікування ребоксети- ном	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лось про СПР. [600]
Грант Європейського Союзу TREN-05- FP6TR-S07.61320- 518404-DRU	Подвійне сліпе, плацебо- контрольоване дослідження в межах суб'єктів (чотири умови)	16	8/8(Ч/Ж) Середній вік 22,0	25 мг (~0,36 мг/кг), 50 мг (~0,7 мг/кг) або 100 мг (~1,4 мг/кг)	Плацебо	Депривація сну погіршила навички водіння ознаки сплетіння; жодна доза МДМА не покращила і не погіршила продуктивність. Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лось про СПР. [622, 638, 709]
Грант Європейської Комісії GMA1-2000- 27043	Подвійне сліпе, плацебо- контрольоване, 3-стороннє перехресне дослідження (в межах суб'єктів), збалансоване за лікуванням	18	9/9(Ч/Ж) Середній вік 26,22	75 мг (~1,1 мг/кг)	Плацебо, 20 мг метилфені- дату	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лось про СПР. [639, 642, 643]
Дослідницький кон- сорціум IMMORTAL профінансований грантом ЄС GMA1-2000-27043.	Подвійне сліпе, плацебо- контрольоване, 6-стороннє перехресне дослідження	18	9/9(Ч/Ж) Середній вік 26,6	75 мг (~1,1 мг/кг) 100 мг (~1,4 мг/кг)	Плацебо, етанол	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лось про СПР. [640, 641]

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСІ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
Грантів не вказано, внутрішні кошти	подвійне сліпе, плацебо- контрольоване, в межах суб'єктів, двостороннє дослідження	14	7/7 (Ч/Ж) Середній вік 22,9	50 мг (~0,7 мг/ кг), а через 3 години - 75 мг (~1,1 мг/кг)	Плацебо	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [710, 711]
Фінансову підтримку цьому дослідженню надало Міністерство транспорту Нідерландів.	Подвійне сліпе, плацебо- контрольоване тростороннє перехресне дослідження (в межах суб'єктів)	12	8/4 (Ч/Ж) Середній вік 23,5	75 мг (~1,1 мг/ кг)	Плацебо, змішане з плацебо або етанолом	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [636]
NTR 1416	Подвійне сліпе, рандомізоване, плаце- бо-контрольоване, (в межах суб'єктів) пере- хресне дослідження	14	11/3 (Ч/Ж) Середній вік 23,43		Плацебо	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [619, 620]
NTR 2352; Ніделандська органі- зація наукових досліджень (NWO), номер гранту: 400-05-096; DIUE de la Generalitat de Cata- lunya (2009 SGR 718)	Подвійне сліпе, плацебо- контрольоване, в межах суб'єктів	15	11/4 (Ч/Ж) Віковий діапазон 20-28 років Середній вік 22,2	75 мг (~1,1 мг/кг)	Плацебо, 20 мг мемантину	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [712]
NTR 3691; Грант NWO: 400-07-2013; Грант DIUE: 2 014SGR 680	Подвійне сліпе, плацебо- контрольоване в межах суб'єктів 2x2 перехресне дослідження	20	12/8 (Ч/Ж) Середній вік 21,2		Плацебо, 40 мг кетансерину	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [713]

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСІ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
NTR 1421	Плацебо-контрольоване, 17 в межах суб'єктів	17	11/6 (Ч/Ж) Середній вік 21,0	75 мг (~1,1 мг/кг)	Плацебо, змішане з плацебо або 750 мг метирапону	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [612]
NTR 2636; Грант NWO 400-07-2013	2x2 подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, в межах суб'єктів	20	12/8 (Ч/Ж) Середній вік 18,26	75 мг (~1,1 мг/кг)	Плацебо, змішане з 20 мг піндолу, інтра- назальним окситоцином (40 МО + 16 МО)	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [609]
NTR 3691; Грант NWO: 400-07-2013; Грант DIUE: 20145GR 680	2x2 подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, в межах суб'єктів	20	12/8 (Ч/Ж) Середній вік 21,2	75 мг (~1,1 мг/кг)	Плацебо, змішане з плацебо або 40 мг кетансерину	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [627]
Грант NWO 400-05- 096; NTR 2352	подвійне сліпе, плацебо- контрольоване, в межах суб'єктів, 6 умов	17	9/8 (Ч/Ж) Середній вік 22,76	75 мг (~1,1 мг/кг)	Плацебо, 20 мг піндолу, 50 мг кетансерину	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [84, 190]
NTR 3691	Рандомізоване, подвій- не сліпе, плацебо- контрольоване дослідження	18	9/9 (Ч/Ж) Середній вік 21,4; генотип 5-HTTLPR: 5 (л/л), 13 (*/*)	75 мг (~1,1 мг/кг)	Плацебо	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [298]

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСІ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
DA02812	4-сеансове, в межах суб'єктів, подвійне сліпе, плацебо-контрольова- не, чотири умови	21	10/9 (Ч/Ж), 2 не вказано; Середній вік 24,4 роки; 17 європеоїдів, 2 азіатів, 1 афроаме- риканець, 1 змішаної раси	0,75 мг/кг; 1,5 мг/кг	Плацебо, 20 мг метам- фетаміну	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [27, 80]
Національний інститу- ти охорони здоров'я (NIH) (DA017716 і DA016776) та NIH/ Національний центр дослідницьких ресурсів (UCSF-CTSI UL1 RR024131)	В межах суб'єктів, подвійне сліпе, плацебо- контрольоване дослідження	12	6/6 (Ч/Ж) Середній вік 24	1,5 мг/кг	Плацебо	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [714]
DA02812	Подвійне сліпе, рандо- мізоване 3-сеансове дослідження; висхідна доза, рандо- мізоване плацебо	9	7/2 (Ч/Ж) Середній вік 24,0; 6 європеоїдної раси	0,75 мг/кг; 1,5 мг/кг	Плацебо (лактоза)	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [38]
R01 DA002812; T32 DA007255	3-сеансове, збалансоване, подвійне сліпе дослідження	36	18/18 (Ч/Ж) Середній вік 24,6; 23 європеоїдної раси	0,75 мг/кг; 1,5 мг/кг	Плацебо (D-глюкоза)	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [632, 644]

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСІ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
R01 DA02812 та R21 DA026579	4-сеансове, змішане внутрішньо-суб'єктне та міжсуб'єктне дослідження, з подвійним контролем	14	12/2 (Ч/Ж) Середній вік 25,4;	0,75 мг/кг; 1,5 мг/кг	Плацебо (лактоза), 20 або 40 МО інтрана- зального окситоцину	Спонсор провів пост- фактум аналіз 2-х відведень ЕКГ і виявив низьку ймовірність подовження інтервалу QT
DA02812; DA026570	4-сеансове, зміша- не внутрішньо-суб'єк- тне та міжсуб'єктне дослідження, з подвійним контролем	65	40/25 (Ч/Ж) Середній вік 23,8;	0,75 мг/кг; 1,5 мг/кг	Плацебо (лактоза), 20 або 40 МО інтрана- зального окситоцину	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [607, 715]
R21 DA026570 та R01 DA02812	3-сеансове, змішане внутрішньо-суб'єктне та міжсуб'єктне дослідження, 3 умови: наодинці, в присутності дослідницького асистента або в присутності двох інших активних учасників, які отримують однакову дозу (МДМА або плацебо)	33	24/9 (Ч/Ж) Середній вік 25; 22 європеоїди, 6 африканців, 4 латиноаме- риканці, 1 азіат	0,5 мг/кг; 1,0 мг/кг (максимум до 125 мг)	Плацебо, міжгруппове порівняння середовища (наодинці, з тверезим дослідником та з учасником, який приймає той самий препарат)	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [630]

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСІ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
За підтримки Національних інститутів охорони здоров'я (NIH) (DA017716 та DA016776) та NIH/Національного центру дослід- ницьких ресурсів (UCSF-CTSI U11 RR024131)	В межах суб'єктів, подвійне сліпе, плацебо- контрольоване	12	6/6 (Ч/Ж) Середній вік 24	1,5 мг/кг	Плацебо	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [714]
DA02812; T32 MH020065; T32 GM007281	Змішане; подвійне сліпе в межах суб'єктів (стресовий стан) та міжсуб'єктне (лікування) дослідження	26	20/6 (Ч/Ж) Середній вік 24,6 років; 10 європеїди, 2 афроамери- канців, 5 азіатів, 9 інших	0,5 мг/кг; 1,0 мг/кг	Плацебо (лактоза), стрес (Трірський стрес-тест) та сеанси без стресу	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [615]
Фінансування від MAPS [не є частиною IND]	Подвійне сліпе висхідне дозування, рандомізоване та плацебо-контрольоване в межах кожної дози; достроково припинене через політичні/ інституційні конфлікти	4	0/6 (Ч/Ж) Віковий діапазон 29-49 років; без історії вживання МДМА, ПТСР внаслідок сексуального насильства.	50 мг, 75 мг	Плацебо (2 з 6 отриму- вали тільки плацебо)	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [78]

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСІ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
DA031796; DA02812	2-сеансове, міжсуб'єктне, рандомізоване, плацебо-контрольова- не, подвійне сліпе	40	Група 1: 10/10 (Ч/Ж) Середній вік 24,9; 55% європеоїди, 5% чорношкірі, 25% азіати, 15% інші; Група 2: 10/10 (Ч/Ж) Середній вік 22,4; 55% європеоїди, 5% чорношкірі, 15% азіати, 25% інші	1,0 мг/кг	Плацебо (дексотроза)	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [717]
R01 DA002812; T32 DA007255	Подвійне сліпе, 3-сеансове, в межах суб'єктів, збалансоване	36	18/18 (Ч/Ж) Середній вік 24,6; 24 європеоїди, 4 афроамери- канці, 1 азіати, 7 змішаної раси	0,75 мг/кг; 1,5 мг/кг	Плацебо (лактоза)	МДМА посилював бажання знову вжити психоактивну речовину порівняно з пла- цебо-контролем. Жодних втручань не було потрібно. Ніяких СПР не виникло. [29]
NCT02232789	Рандомізоване, подвійне сліпе, перехресне та плацебо-контрольоване	12	12/0 (Ч/Ж) Середній вік 31 років	100 мг (~1,4 мг/кг)	Плацебо, 200 мг мефедрону	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [718]

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСІ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
2001SGR00407, 2005SGR00032, 2009SGR718, FIS 98/0181 та 01/1336	Рандомізоване, подвій- не сліпе, перехресне та плацебо-контрольоване, два сеанси	10	10/0 (Ч/Ж) Середній вік 24,9	100 мг (~1,4 мг/кг) 50 мг+100 мг через 2 години	Плацебо	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалося. Не повідомля- лося про СПР. [265]
NIDA 5R01BA0-17987-01, MICINN 510900355, грант FIS TRA, інші;	Відкрите, 2-сеансове в межах суб'єктів дослідження	21	12/9 (Ч/Ж) Середній вік 26,3 Європеоїди	1,5 мг/кг (75- 300 мг)	кофеїн проти МДМА+кофеїн, введений через 4 години після МДМА DXM, порівняно з МДМА+DXM, введеними 4 години пізніше	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не через 4 години вимагалося. Не повідомля- лося про СПР. [571]
NCT01447472 R01BA017987-01), MICINN F109/00355), грант №. RD06/0001/0026), AGAU R; грант №. 2009 SGR 718), NIDA 5R01BA0-17987-01, MICINN 510900355, грант FIS TRA, інші; NCT01447472	Відкрите, в межах суб'єктів дослідження, два сеанси					
Гранти FIS 97/1198, FIS98/0181, FIS00/0777 та FIS01/1336 від Fondo de Investigación Sanitaria, Мадрид, Іспанія; грант 2001SGR00407	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване перехресне дослідження Дослідження взаємодії психоактивних речовин	12	12/0 (Ч/Ж), вік не вказано	100 мг (~1,4 мг/кг)	Плацебо; з прийомом та без прийому 20 мг пароксе- тину протягом 3 попередніх днів	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалося. Не повідом- лялося про СПР. [569]

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСІ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
Generalitat de Catalunya (2001SGR00407), Fondo de Investigación Sanitaria (98/0181 та 01/1336)	Рандомізоване, подвійне сліпе, перехресне, плацебо- контрольоване дослідження	10	10/0 (Ч/Ж) Віковий діапазон 21-33 роки; попередній досвід вживання психостимулято- рів, канабісу або галюциногенів	100 мг день 1 + 100 мг день 2 (~1,4 мг/кг на добу)	Плацебо	Діагностичні критерії ізолюваної систолічної гіпертензії (>140 мм рт.ст.) були виявлені у 6 осіб після першої дози МДМА та у 8 осіб після другої дози; середня тривалість — 1 год (діапазон 0,5-2) після пер- шої дози та 1,4 год (діапа- зон 0,5-3) після другої дози. Двоє респондентів відпо- відали діагностичним кри- теріям синусової тахікардії (>100 ударів на хвилину), обидва після другої дози МДМА. Тахікардія тривала від 15 до 30 хвилин. Втру- чання не було потрібне, і не повідомлялося про СПР [577]

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСІ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
FIS 97/1198, CIRIT 1997-SGR-0077 та Plan Nacional sobre Drogas	Подвійне сліпе, з под- війним контролем, ран- домізоване перехресне, плацебо-контрольоване, Латинський квадрант 4х4. Держави в паперових данних, представлених в інших роботах Rasfıcı та ін., 2001 р.	9	9/0 (Ч/Ж) Середній вік 23	100 мг (~1,4 мг/кг) МДМА + етанол (0,8 г/кг)	Плацебо, окремо етанол (0,8 г/кг)	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручання не вимагалося. Не повідомля- лося про СПР. [648, 720]
FIS 98/0181, CIRIT 99-SGR-00242 та PNSD	Відкрите в межах суб'єктів/часового курсу дослідження	27	27/0 (Ч/Ж), вік не вказано	100 мг (~1,4 мг/кг), друга доза 100 мг Друга доза МДМА вводиться через 4 години порівняно з 24 годинами після першої доз	Відсутній	МДМА викликав залежне від часу зниження співвідношення CD4/CD8 Т-клітин через зменшення кількості CD4 Т-хелперів, зниження функціональ- ної відповіді лімфоцитів на мітогенну стимуляцію та одночасне збільшення кількості природних клітин-кілерів. Друга доза через 4 або 24 години посилювала отримані результати. Про СПР не повідомлялося. [614, 649]
FIS 97/1198, CIRIT (1997SGR00077), ISCIII 97/4344 та Plan Nacional sobre Drogas.	Попередня фаза; фаза дослідження: подвійне сліпе, рандомізоване, перехресне та плацебо-	14	14/0 (Ч/Ж) Середній вік 26,5	50 мг (~0,7 мг/кг) 75 мг (~1,1 мг/кг)	Плацебо, 40 мг рацемічного амфетаміну	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручання не вимагалося.

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСІ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
	контрольоване			125 мг (~1,8 мг/кг) 150 мг (~2,1 мг/кг)		Не повідомлялося про СТР. [12, 13, 18]
R01 DA017987, 2005SGR00032, (FIS-RTA RD06/0001/1009	Контрольоване відкрите дослідження взаємодії лікарських засобів (МДМА з декстрометорфаном)	15	15/0 (Ч/Ж) Середній вік 26 Віковий діапазон 19-33 роки	1,5 мг/кг (з подальшою дозою декстроме- торфану)	Відсутній	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СТР. [568]
5 K08 DA00370/ DA/NIDA	Подвійне сліпе, плацебо- контрольоване в межах суб'єктів дослідження	12	6/6 (Ч/Ж) Середній вік 22,3 10 європеоїдів, 1 азіат, 1 корінний американець	1 мг/кг	Плацебо 2 мг/кг d-амфетамін (10 і 20 мг), mCPP (0,5 і 0,75 мг/кг)	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СТР. [16]
R01 DA-14874/ DA/NIDA	подвійне сліпе, 2x2: два сеанси при 30 градусах С, два при 18 градусах С, два під час прийому МДМА, два під час прийому плацебо	10	6/4 (Ч/Ж) Середній вік 22,9 6 білих, 3 чорних, 1 змішаної раси	2 мг/кг	Плацебо	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СТР. [215]
K08 DA00370/ DA/NIDA	3 фази (6-сесійна фаза вибірки, 6-сесійна фаза відбору, 5-сесійна фаза тестування), в межах суб'єктів	8	5/3 (Ч/Ж) Середній вік 25,0 6 білих, 2 чорних	1 мг/кг 1,5 мг/кг	Плацебо 20 мг/кг d-амфетамін, 0,75 мг/кг mCPP	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СТР. [686]

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСІ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
Джо Янг, нагороджений кафедрою психіатрії та поведінкових нейронаук від штату Мічиган	Шестигрупове міжгрупове (по одній групі на кожну дозу МДМА та тСРР), плацебо-контрольоване, з висхідним порядком доз	15	8/14 (Ч/Ж) Середній вік 23,6 20 європеоїдів, 1 бірасовий, 1 близькосхідний	1,1 мг/кг 1,6 мг/кг 2,1 мг/кг	Плацебо, тСРР (17,5, 35, 52,5 мг/70 кг)	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомлялося про СРР. [633]
R01-DA14874	Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, в межах суб'єктів; 3 «сеанси», що складаються з 3 ночей у лабораторії сну [визхідний рівень, лікування, ніч відновлення].	7	5/2 (Ч/Ж) Середній вік 25,3 6 білих, 1 чорних	2 мг/кг	Плацебо, з 8 або 4-годинним перебуван- ням у ліжку	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомлялося про СРР. [597]
ZopMW 31000062 (Нідерланди)	Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване перехресне дослідження (в межах суб'єктів); чотири умови, схрещування МДМА з THC	16	12/4 (Ч/Ж) Середній вік 21,4	100 мг (~1,4 мг/кг)	Плацебо; змішане з плацебо або THC	Один суб'єкт повідомив про «погане самопочуття» під впливом стану МДМА. Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомлялося про СРР. [81, 684, 721, 722]
Це дослідження було підтримано грантом ZopMW (31000062)	Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване перехресне дослідження (в межах суб'єктів); 4 умови	16	9/7 (Ч/Ж) Віковий діапазон 18-29 роки	100 мг (~1,4 мг/кг)	Плацебо, змішане з плацебо або етанолом	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомлялося про СРР. [637, 722-724]

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСІ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
Не вказано	Подвійне сліпе, перехресне, натуралістичне дослідження	12	8/4 (Ч/Ж) Віковий діапазон 21-30 роки	75 мг (~1,1 мг/кг)	Плацебо, 0,5 г/кг етанолу	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [725]
NIDA (Hart, R01 DA03746)	Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження в межах суб'єктів	11	9/2 (Ч/Ж) Віковий діапазон 21-39 роки Середній вік 29,3	100 мг (~1,4 мг/кг)	Плацебо, (20 мг, 40 мг) метамфетамін	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [39, 688]
Проект ЕС DRUID (TREN-05-FP6 TR- S07.61320-518404- DRUID)	Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, 4-стороннє перехресне дослідження (МДМА або плацебо x етанол або плацебо)	19	10/9 (Ч/Ж) Віковий діапазон 21-40 роки Середній вік 30,8	100 мг (~1,4 мг/кг)	Плацебо, змішане з плацебо або етанолом	МДМА не виявив значно- го впливу на керування автомобілем порівняно з плацебо. Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надхо- дило, втручань не вима- галось. Не повідомлялося про СПР. [726]
Грант Австралійської дослідницької ради DR0772762	Подвійне сліпе, плацебо-онтольоване, збалансоване в межах суб'єктів дослідження	61	28/33 (Ч/Ж) Середній вік 25,4	100 мг (~1,4 мг/кг)	Плацебо, 0,42 мг/кг, метамфетамін	Водіння під впливом МДМА було гіршим, ніж метамфетамін після прийому метамфета- міну та плацебо. Не пові- домлялося про жодні ПР, що викликають занепо- коєння, і жодних втручань

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСІ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
						не було потрібно. Про ПР не повідомлялося. [727-729]
Це дослідження було підтримано національними інститутами охорони здоров'я DA017716 і DA016776 та Національним центром дослід- ницьких ресурсів NIN/ Центром дослідницьких ресурсів UCSF- CTSIUL1 RR024131	Дослідження 1: Рандомізоване, плацебо- контрольоване, подвій- не сліпе дослідження з 4 умовами Дослідження 2: Рандомізоване, плацебо- контрольоване, подвійне сліпе дослідження з двома умовами	28	Дослідження 1: 8/8 (Ч/Ж) Середній вік 26,6 Дослідження 2: 6/6 (Ч/Ж) Середній вік 28,6	Дослідження 1: 1,5 мг/кг з/без празозину Дослідження 2: 1,5 мг/кг, потім через 30 хвилин 20 мл/кг води	Дослідження 1: Плацебо, попереднє лікування Дослідження 2: празозин Дослідження 2: Плацебо	Дослідження 1: Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручання не вимагалося. Не повідомля- лося про СТР. Дослідження 2: МДМА різко збільшує гіпо- натріємічний ефект води. Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручання не вимагалося. Не повідомля- лося про СТР. [43, 626]
Це дослідження було профінансовано в рамках програми інтрамуральних досліджень, Національного інституту з питань зловживання наркотиками, NIN. Номери грантів та номери NCT не вказані	Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване в межах суб'єктів, збалансоване та подвійне сліпе дослідження	50	33/17 (Ч/Ж) Віковий діапазон 18-35 років; 73% афроаме- риканці, 23% європеоїди та 4% невідомо/ змішані	1,0 мг/кг, 1,6 мг/кг (максимум 150 мг)	Плацебо	Значно нижча плазматова концентрація НММА AUC ₀₋₂₄ в афроамери- канських учасників після прийому низької дози. Те ж саме було виявлено у жінок. Повідомлень про ПР, що викликають зане- покоєння, не надходило, втручання не вимагалося. Не повідомлялося про СТР. [558, 585, 730, 731]

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСІ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
DA05707 та DA017964	Подвійне сліпе, рандо- мізоване, плацебо- контрольоване в межах суб'єктів. Подвійне сліпе, рандо-мізоване, збалан- соване (в межах суб'єк- тів) дослідження	9	7/2 (Ч/Ж) Віковий діапазон 18-24	1,0 мг/кг, 1,6 мг/кг (максимум 150 мг)	Плацебо	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [253, 255]
DA01696, DA12393, DA00053 (R.T.J.), гран- ти Національного інституту з питань зловживання нар- котиками DA00064, DA14528 (J.N.M.), Відділ дослідницьких ресурсів, Національ- ний інститут охорони здоров'я Грант 5 M01 RR-00079	Подвійне сліпе перехресне дослідження (в межах суб'єктів), висхідна доза	8	5/3 (Ч/Ж) Віковий діапазон 24-39 Середній вік 29	0,5 мг/кг; 1,5 мг/кг	Плацебо (лактоза) У роботі Lester et al, 2000р, порівнювали кардіологічні дані з висхід- ними дозами добутаміну	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [14, 37]
Номери грантів не вказані; за підтримки Швейцарського федерального офісу громадського здоров'я, Берн, Швейцарія, та Дослідницького інституту Хефтера.	Рандомізоване, плацебо- контрольоване, в межах суб'єктів (плацебо/індо- лол, плацебо/МДМА)	15	15/0 (Ч/Ж) Середній вік 24,3	1,6 мг/кг	Плацебо, попереднє лікування піндололом	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідом- лялося про СПР. [188, 732]

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСИ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
DA01696, DA12393, DA00053 (R.T.), гран- ти Національного інституту з питань зловживання нар- котиками DA00064, DA14528 (J.N.M.), Відділ дослідницьких ресурсів, Національ- ний інститут охорони здоров'я Грант 5 M01 RR-00079	Подвійне сліпе перехресне дослідження (в межах суб'єктів), висхідна доза	8	5/3 (Ч/Ж) Віковий діапазон 24-39, Середній вік 29	0,5 мг/кг; 1,5 мг/кг	Плацебо (лактоза), висхідні دوزи добутаміну	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручання не вимагалося. Не повідомля- лося про СПР. [14, 37]
За підтримки Науково-дослідного інституту ім. Хефтера, номер гранту від- сутній	Рандомізоване, подвій- не сліпе контрольоване в межах суб'єктів дослі- дження, EEG в обох	16	10/6 (Ч/Ж) Середній вік 26	1,7 мг/кг	Плацебо	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручання не вимагалося. Не повідом- лялося про СПР. [617, 733]
За підтримки Науково-дослідного інституту ім. Хефтера, номер гранту відсутній	Рандомізоване, плацебо- контрольоване в межах суб'єктів, попередньо введений препарат, МДМА	16	12/4 (Ч/Ж) Середній вік 27,4	1,5 мг/кг	Плацебо, 40 мг циталопраму в/в перед лікуванням	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручання не вимагалося. Не повідомля- лося про СПР. [594, 595]
За підтримки Науково-дослідного інституту ім. Хефтера, номер гранту відсутній	Рандомізоване, плацебо- контрольоване в межах суб'єктів, попередньо введений препарат, МДМА	14	13/1 (Ч/Ж) Середній вік 26	1,5 мг/кг	Плацебо, попереднє лікування кетансерином 50 мг п/о	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручання не вимагалося. Не повідомля- лося про СПР. [598]

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСІ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
За підтримки Науково-дослідного інституту ім. Хефтера, номер гранту відсутній	Рандомізоване, плацебо-контрольоване в межах суб'єктів, попередньо введений препарат, МДМА	13	9/4 (Ч/Ж) Середній вік 26	1,5 мг/кг	Плацебо, попереднє лікування 1,4 мг галоперидолу	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручання не вимагалося. Не повідомля- лося про СПР. [604]
Не вказано, «SBG Medical Science Foundation, Швей- царія» та Дослід- ницький інститут Хефтера	Подвійне сліпе, плацебо- контрольоване перехресне дослідження (в межах суб'єктів)	16	13/3 (Ч/Ж) Середній вік 29	1,7 мг/кг	Плацебо	В одного пацієнта спостерігалось підвищення артеріального тиску до 240/145 САТ/ДАТ, що не потребувало медичного втручання. Зміни АТ, значущі для САТ, на відміну від ДАТ, хоча присутні. [17, 734]
Грантівта НКТ не вказано	Спостереження, з психіатричного ліку- вання швейцарських психіатрів, коли лікування МДМА було дозволено	2	1/1 (Ч/Ж) Віковий діапазон 24-40	1,7 мг/кг 1,5 мг/кг	Відсутній	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручання не вимагалося. Не повідомлялося про СПР. [563, 564]
Грантівта НКТ не вказано	Відкрите дослідження, однократна доза, а також базовий рівень після введення	8	8/0 (Ч/Ж) Віковий діапазон 22-32	40 мг (~0.57 мг/кг)	Плацебо	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручання не вимагалося. Не повідомлялося про СПР. [154, 236, 377]

Фінансування/ гранти/ підтримка	Дизайн дослідження	Вибірка з ураху- ванням МДМА	Демографічні показники	Доза МДМА НСИ	Компаратор	Висновки щодо безпеки
DA06863, MH00534, RR00425	Плацебо-контрольоване, 18 подвійне сліпе дослідження з двома зростаючими дозами МДМА на суб'єкта	18	12/6 (Ч/Ж) Віковий діапазон 20-62	від 0,25 мг/кг до 2,5 мг/кг з підвищенням на 0,25 мг/кг; кожна особа отримувала 2 зростаючі дози	Плацебо	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [40, 549, 735]
Грантівта фінансування не вказано	Відкрите / натуралістичне, в контексті поточної психотерапії	29	Не вказано	75-150 мг (~1.1-2.1 мг/кг). 200 мг (~2.9 мг/кг) та половинна доза пропону- ється пізніше	Відсутній	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [51]
Грантівта фінансування не вказано	Відкрите одноразове введення	21	13/8 (Ч/Ж) Віковий діапазон 20-58	Різноманітні, самостійно вибрані, 0,8 мг/фунт, в середньому 1,14 мг/фунт (приблизно 2,5 мг/кг)	Відсутній	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [36]
Не вказано, визнає «407 донорів з краудфандингової кампанії»	Відкрите в межах суб'єктів дослідження, три сеанси	3	1/2 (Ч/Ж) Віковий діапазон 35-45	75 мг (~1,1 мг/кг) або 125 мг (~1,8 мг/кг) з 1/2-дозою, запропонова- ною пізніше	Відсутній	Повідомлень про ПР, що викликають занепокоєння, не надходило, втручань не вимагалось. Не повідомля- лося про СПР. [736]

Додаткова таблиця 2: Температура тіла перед прийомом препарату, пікова та кінцева температура тіла (°C) під час сеансів прийому плацебо або будь-якої дози МДМА в дослідженні МАА-1, спонсорованому MAPS

Доза МДМА НСІ	N	Середнє значення (SD) Мін/Макс до прийому препарату	Пікове середнє значення (SD) Мін/Макс	Кінцеве середнє значення (SD) Мін/Макс	N (%) при температурі на 1°C вище за попередній препарат
Плацебо	4	36,5 (0,23) 36,1/36,8	36,8(0,12) 36,6/36,9	36,7 (0,20) 36,4/36,9	0
75 мг	4	36,6 (0,45) 36,2/37,2	37,2 (0,29) 36,9/37,6	37,0 (0,19) 36,7/37,2	0
100 мг	7	36,6 (0,50) 35,9/37,3	37,3 (0,33) 36,7/37,7	37,2 (0,31) 36,6/37,6	2 (28,6)
125 мг	4	37,1 (0,23) 36,8/37,4	37,4 (0,26) 37,2/37,7	37,3 (0,08) 37,2/37,4	0
Відкрите (75 мг)	4	36,7 (0,26) 36,4/36,9	37,2 (0,35) 36,7/37,6	37,1 (0,35) 36,7/37,6	0
Відкрите (125 мг)	4	36,6 (0,19) 36,4/36,9	37,2 (0,26) 36,8/37,4	36,9 (0,36) 36,4/37,2	0

Додаткова таблиця 3: Температура тіла перед прийомом препарату, пікова та кінцева температура тіла (°C) під час сеансів прийому плацебо або повної дози МДМА в дослідженні МДА-1, спонсорованому MAPS

Доза МДМА НСІ	N	Середнє значення (SD) Мін/Макс до прийому препарату	Пікове середнє значення (SD) Мін/Макс	Кінцеве середнє значення (SD) Мін/Макс	N (%) при температурі на 1 °C вище за попередній препарат
Плацебо	5	36,4 (0,43) 35,7/36,9	36,9 (0,27) 36,5/37,5	36,4 (0,56) 35,0/37,0	1 (20,0)
125 мг	13	36,3 (0,49) 35,6/37,4	37,3 (0,71) 36,1/39,9	36,9 (0,44) 35,9/37,6	7 (53,8)
Відкрите (125 мг)	17	36,3 (0,44) 35,4/37,2	37,3 (0,33) 36,6/38,0	36,9 (0,39) 36,0/37,4	9 (52,9)

Додаткова таблиця 4: Систолічний тиск до прийому препарату, піковий та кінцевий систолічний тиск під час сеансів прийому плацебо або будь-якої дози МДМА в дослідженні МАА-1, спонсорованому MAPS

Доза МДМА HCl	N	Середнє значення (SD) Мін/Макс до прийому препарату	Пікове середнє значення (SD) Мін/Макс	Кінцеве середнє значення (SD) Мін/Макс	N (%) з САТ понад 180 мм рт.ст.
Плацебо	4	131,0(11,6) 112,0/144,0	142,5 (11,8) 126,0/159,0	126,9 (5,6) 121,0/138,0	0
75 мг	4	117,5 (14,8) 101,0/137,0	136,3 (26,3) 116,0/174,0	122,0(10,7) 112,0/134,0	0
100 мг	7	113,3 (12,9) 92,0/133,0	121,4 (9,4) 113,0/141,0	114,6(10,2) 105,0/135,0	0
125 мг	4	114,8(5,1) 109,0/120,0	123,5 (14,6) 110,0/143,0	114,0 (4,1) 111,0/120,0	0
Відкрите (75 мг)	4	124(11,0) 1 16,0/140,0	138,8(17,0) 127,0/164,0	131,8(17,6) 114,0/156,0	0
Відкрите (125 мг)	4	131,0(3,9) 126,0/135,0	153,0(17,6) 135,0/170,0	142,8(19,1) 127,0/170,0	0

Додаткова таблиця 5: Систолічний тиск до прийому препарату, піковий та кінцевий систолічний тиск під час сеансів прийому плацебо або повної дози МДМА в дослідженні МДА-1, спонсорованому MAPS

Доза МДМА HCl	N	Середнє значення (SD) Мін/Макс до прийому препарату	Пікове середнє значення (SD) Мін/Макс	Кінцеве середнє значення (SD) Мін/Макс	N (%) з САТ понад 180 мм рт.ст.
Плацебо	5	127,5 (13,34) 102,0/145,0	146,0 (15,53) 126,0/173,0	119,7(8,71) 106,0/135,0	2 (40,0)
125 мг	13	129,9(17,94) 91,0/178,0	157,54 (17,05) 127,0/192,0	125,69 (11,45) 103,0/145,0	7(53,8)
Відкрите (125 мг)	17	129,1 (19,13) 78,0/162,0	157,0 (18,64) 119,0/196,0	128,0(13,8) 106,0/153,0	5 (29,4)

Додаткова таблиця 6: Діастолічний тиск до прийому препарату, піковий та кінцевий діастолічний тиск під час сеансів прийому плацебо або будь-якої дози МДМА в дослідженні МАА-1, спонсорованому MAPS

Доза МДМА НСІ	N	Середнє значення (SD) Мін/Макс до прийому препарату	Пікове середнє значення (SD) Мін/Макс	Кінцеве середнє значення (SD) Мін/Макс	N (%) з ДАТ вище 110 мм рт.ст.
Плацебо	4	76,9(10,0) 64,0/89,0	82,3 (11,2) 72,0/106,0	74,5 (8,6) 62,0/88,0	0
75 мг	4	68,5 (9,3) 61,0/81,0	80,3 (5,3) 73,0/85,0	68,8 (4,6) 64,0/74,0	0
100 мг	7	60,7(6,3) 52,0/72,0	76,9 (8,4) 62,0/89,0	67,1 (8,5) 59,0/82,0	0
125 мг	4	67,8 (2,2) 66,0/71,0	78,3 (9,0) 69,0/86,0	68,5 (3,4) 64,0/72,0	0
Відкрите (75 мг)	4	71,0(10,8) 62,0/85,0	82,5 (4,7) 77,0/88,0	72,0(3,5) 69,0/75,0	0
Відкрите (125 мг)	4	81,5 (8,3) 70,0/88,0	88,3 (7,6) 79,0/95,0	73,0 (7,6) 62,0/78,0	0

Додаткова таблиця 7: Діастолічний тиск до прийому препарату, піковий та кінцевий діастолічний тиск під час сеансів прийому плацебо або будь-якої дози МДМА в дослідженні МДА-1, спонсорованому MAPS

Доза МДМА НСІ	N	Середнє значення (SD) Мін/Макс до прийому препарату	Пікове середнє значення (SD) Мін/Макс	Кінцеве середнє значення (SD) Мін/Макс	N (%) з ДАТ вище 120 мм рт.ст.
Плацебо	5	78,5 (16,49) 4,06/94,0	91,6(13,40) 72/112	78,4(11,40) 64/100	1 (20,0)
125 мг	13	78,7 (11,05) 55,0/106,0	93,9(19,11) 75,0/154,0	73,1 (7,47) 58,0/84,0	4 (30,8)
Відкрите (125 мг)	17	81,1 (16,09) 50,0/117,0	94,6(11,69) 72,0/118,0	77,5 (12,66) 52,0/97,0	2(11,8)

Додаткова таблиця 8: Частота серцевих скорочень до прийому препарату, пікова та кінцева частота серцевих скорочень під час сеансів прийому плацебо або будь-якої дози МДМА в дослідженні МАА-1, спонсорованому MAPS

Доза МДМА нсі	N	Середнє значення (SD) Мін/Макс до прийому препарату	Пікове середнє значення (SD) Мін/Макс	Кінцеве середнє значення (SD) Мін/Макс	N (%) з ЧСС понад 110 уд./хв.
Плацебо	4	57,3 (9,7) 47,0/78,0	75,3 (10,3) 63,0/94,0	67,4 (7,4) 59,0/83,0	0
75 мг	4	68,0 (3,7) 63,0/72,0	87,0 (14,0) 75,0/105,0	73,8 (6,3) 65,0/80,0	0
100 мг	7	70,0 (12,2) 53,0/88,0	89,3 (12,1) 71,0/105,0	79,1 (15,9) 58,0/100,0	0
125 мг	4	78,5 (12,1) 61,0/88,0	95,0 (19,8) 75,0/114,0	89,3 (13,2) 75,0/101,0	1 (25,0)
Відкрите (75 мг)	4	58,0 (6,1) 52,0/65,0	71,8 (10,1) 58,0/82,0	66,5 (7,1) 57,0/74,0	0
Відкрите (125 мг)	4	64,0 (6,9) 58,0/74,0	87,0 (8,1) 80,0/94,0	70,0 (6,2) 63,0/78,0	0

Додаткова таблиця 9: Частота серцевих скорочень до прийому препарату, пікова та кінцева частота серцевих скорочень під час сеансів прийому плацебо або будь-якої дози МДМА в дослідженні МДА-1, спонсорованому MAPS

Доза МДМА нсі	N	Середнє значення (SD) Мін/Макс до прийому препарату	Пікове середнє значення (SD) Мін/Макс	Кінцеве середнє значення (SD) Мін/Макс	N (%) з ЧСС понад 120 уд./хв.
Плацебо	5	69,0 (13,88) 50,0/100,0	81,5 (12,26) 71,0/108,0	71,4 (7,11) 60,0/86,0	0
125 мг	13	69,3 (10,74) 53,0/95,0	105,5 (14,44) 89,0/133,0	92,9 (16,43) 69,0/133,0	6 (46,2)
Відкрите (125 мг)	17	70,3 (10,23) 57,0/91,0	106,8 (17,34) 77,0/140,0	87,1 (13,97) 62,0/117,0	6 (35,3)

Додаткова таблиця 10: Короткий огляд позитивних та серйозних реакцій на C-SSRS протягом життя та на базовому рівні для дослідження MAA-1

Доза MDMA HCl	Протягом життя ^a N (%)		Перед прийомом препарату ^b N (%)
Соціальна тривожність у дорослих з аутизмом			
Сліпе Плацебо	PI	3 (75,0)	0
	SI	0	0
	PB	1 (25,0)	0
	O	4	8
	N	4	4
Сліпе Активна доза (75-125 мг)	PI	4 (50,0)	0
	SI	1(12,5)	0
	PB	1(12,5)	0
	O	8	16
	N	8	8

PI=позитивні думки, SI=серйозні думки, PB=позитивна поведінка, O=спостереження, N=кількість учасників

^a «Протягом життя» враховує всі суїцидальні думки та поведінку до Візиту 1 дослідження, згідно зі спогадами учасників та їхніми медичними картками.

^b Перед прийомом препарату - це заходи, вжиті під час підготовчих сесій та перед прийомом препарату під час сеансу дозування 1.

Додаткова таблиця 11: Позитивні та серйозні реакції на C-SSRS під час сеансів дозування та інтегративного сеансу 1, телефонного дзвінка на 2-й день та телефонного дзвінка на 7-й день після прийому препарату в дослідженні MAA-1

Доза МДМАНСІ	Сеанс 1 N (%)				Сеанс 2 N (%)				
	До прийому препарату ^A	Під час прийому препарату ^B	Інтегративний сеанс 1	День 2	До прийому препарату ^A	Під час прийому препарату ^B	Інтегративний сеанс 1	День 2	День 7
Соціальна тривожність у дорослих з аутизмом									
Сліпе Плацебо	PI	0	0	0	0	0	0	0	0
	SI	0	0	0	0	0	0	0	0
	PB	0	0	0	0	0	0	0	0
	N	4	4	4	4	3	3	4	4
Сліпе Активна доза (75-125 мг)	PI	0	1 (14,3)	1 (12,5)	0	0	0	0	0
	SI	0	0	0	0	0	0	0	0
	PB	0	0	0	0	0	0	0	0
	N	8	7	8	8	8	6	7	7
Відкрите Стадія 2 Активна доза (75-125 мг)	PI	1 (25,0)	0	0	0	0	0	0	0
	SI	0	0	0	0	0	0	0	0
	PB	0	0	0	0	0	0	0	0
	N	4	4	4	4	4	4	4	3

PI=позитивні думки, SI=серйозні думки, PB=позитивна поведінка, O=спостереження, N=кількість учасників

^A Вимірювання перед прийомом препарату проводиться в день сеансу дозування перед прийомом препарату.

^B Спостереження під час прийому препарату вимірюється в кінцевій точці сеансу дозування, приблизно через 6 годин після прийому препарату.

Додаткова таблиця 12: Позитивні реакції на C-SSRS у кінцевих точках після лікування в дослідженні MAA-1

Доза МДМА HCl	Первинна/вторинна кінцева точка N (%)		Довгострокове спостереження N (%)
Соціальна тривожність у дорослих з аутизмом			
Сліпе	PI	1 (25,0)	2 (50,0)
Плацебо	SI	0	0
	PB	0	0
	N	4	4
Сліпе	PI	2 (28,6)	0
Активна доза (75-125 мг)	SI	0	0
	PB	0	0
	N	7	7

PI=позитивні думки, SI=серйозні думки, PB=позитивна поведінка, O=спостереження, N=кількість учасників

Додаткова таблиця 13: Короткий огляд позитивних та серйозних реакцій на C-SSRS протягом життя та базового рівня у дослідженні МДА-1

Доза МДМА HCl	Протягом життя ^a N (%)		Перед прийомом препарату ^b N (%)
Тривога, пов'язана з небезпечною для життя хворобою			
Сліпе	PI	4 (80,0)	5 (25,0)
Плацебо	SI	1 (20,0)	0
	PB	0	1 (5,0)
	O	5	20
	N	5	5
Сліпе	PI	10 (76,9)	0
Активна доза (125 мг)	SI	0	0
	PB	3 (23,1)	0
	O	13	52
	N	13	13

PI=позитивні думки, SI=серйозні думки, PB=позитивна поведінка, O=спостереження, N=кількість учасників

^a «Протягом життя» враховує всі суїцидальні думки та поведінку до Візиту 1 дослідження, згідно зі спогадами учасників та їхніми медичними картками.

^b Перед прийомом препарату - це заходи, вжиті під час підготовчих сесій та перед прийомом препарату під час сеансу дозування 1.

Додаткова таблиця 14: Позитивні та серйозні реакції на С-SSRS під час сеансів дозування та через 1 день після прийому препарату для дослідження МДА-1

Доза МДМА НСІ	Сеанс 1 N (%)		Сеанс 2 N (%)		Сеанс 3 N (%)		День інте- грації 1
	Перед прийомом препарату ^а	Під час прийому препарату ^б	Перед прийомом препарату ^а	Під час прийому препарату ^б	Перед прийомом препарату ^а	Під час прийому препарату ^б	
Тривога, пов'язана з небезпечною для життя хворобою							
Плацебо	PI	0	0	0	0	-	-
	SI	0	0	0	0	0	0
	PB	0	0	0	0	0	0
	N	5	5	5	5	5	5
Активна доза (125 мг)	PI	0	0	0	0	0	0
	SI	0	0	0	0	0	0
	PB	0	0	0	0	0	0
	N	13	13	13	13	11	10
Відкрите Стадія 2	PI	0	0	0	0	0	0
	SI	0	0	0	0	0	0
	PB	0	0	0	0	0	0
	N	5	5	5	5	5	5

PI=позитивні думки, SI=серйозні думки, PB=позитивна поведінка, O=спостереження, N=кількість учасників

^а Вимірювання перед прийомом препарату проводиться в день сеансу дозування перед прийомом препарату.

^б Спостереження під час прийому препарату вимірюється в кінцевій точці сеансу дозування, приблизно через 6 годин після прийому препарату.

Додаткова таблиця 15: Позитивні реакції на C-SSRS під час телефонного контакту після сеансів дозування для дослідження МДА-1

Доза МДМА НСІ		Сеанс 1 N (%)		Сеанс 2 N (%)		Сеанс 3 N (%)	
		День 2	День 7	День 2	День 7	День 2	День 7
Тривога, пов'язана з небезпечною для життя хворобою							
Сліпе	PI	0	0	0	0	—	—
Плацебо	SI	0	0	0	0		
	PB	0	0	0	0		
	N	5	5	5	5		
Сліпе	PI	0	0	0	0	0	0
Активна доза (125 мг)	SI	0	0	0	0	0	0
	PB	0	0	0	0	0	0
	N	13	13	13	13	12	12
Відкрите	PI	0	0	0	0	0	0
Дози стадія 2 (100-125 мг)	SI	0	0	0	0	0	0
	PB	0	0	0	0	0	0
	N	5	5	5	5	5	5

PI=позитивні думки, SI=серйозні думки, PB=позитивна поведінка, O=спостереження, N=кількість учасників
 Позитивні реакції на C-SSRS у кінцевих точках після лікування для дослідження МДА-1

Доза МДМА НСІ		Первинна/вторинна кінцева точка N (%)	Кінець стадії 1/ Кінець стадії 2 N (%)	Довгострокове спостереження N (%)
Тривога, пов'язана з небезпечною для життя хворобою				
Сліпе	PI	0	—	1 (20,0)
Плацебо	SI	0		0
	PB	0		0
	N	5		5
Сліпе	PI	1 (7,7)	0	0
Активна доза (125 мг)	SI	0	0	0
	PB	0	0	0
	N	13	12	12
Відкрите	PI	0	0	—
Дози стадія 2 (100-125 мг)	SI	0	0	
	PB	0	0	
	N	5	5	

PI=позитивні думки, SI=серйозні думки, PB=позитивна поведінка, O=спостереження, N=кількість учасників

Додаткова таблиця 16: Поширеність спонтанних реакцій, про які повідомлялося під час сеансів дозування та телефонних контактів на 1-7 день після сеансів дозування у клінічному дослідженні фази 2 для дослідження МАА-1, що фінансується спонсором

Доза МДМА НСІ після прийому	День 0 N (%)	День 1 N (%)	День 2 N (%)	День 3 N (%)	День 4 N (%)	День 5 N (%)	День 6 N (%)	День 7 N (%)
Тривожність								
Плацебо (N=4)	1 (25,0)	—	1 (25,0)	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	6 (75,0)	1 (25,5)	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=4)	1 (25,0)	—	—	—	—	—	—	—
Діарея								
Плацебо (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	—	—	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=4)	1 (25,0)	—	—	—	—	—	—	—
Труднощі з концентрацією уваги								
Плацебо (N=4)	1 (25,0)	—	—	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	5 (62,5)	1 (25,5)	3 (37,5)	1 (12,5)	—	—	1 (12,5)	—
Відкрите (N=4)	2 (50,0)	—	—	—	—	—	—	—
Запаморочення								
Плацебо (N=4)	1 (25,0)	—	—	—	—	—	1 (25,0)	1 (25,0)
75-125 мг (N=8)	1 (12,5)	—	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
Сонливість								
Плацебо (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	1 (12,5)	—	—	—	—	—	1 (12,5)	—
Відкрите (N=4)	1 (25,0)	—	—	—	—	—	—	—

Доза МДМА НСІ після прийому	День 0 N (%)	День 1 N (%)	День 2 N (%)	День 3 N (%)	День 4 N (%)	День 5 N (%)	День 6 N (%)	День 7 N (%)
Сухість у роті								
Плацебо (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	—	—	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
Втома								
Плацебо (N=4)	1 (25,0)	—	2 (50,0)	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	4 (50,0)	3 (37,5)	3 (37,5)	1 (12,5)	—	—	1 (12,5)	—
Відкрите (N=4)	—	2 (50,0)	3 (75,0)	—	—	1 (25,0)	1 (25,0)	1 (25,0)
Головний біль								
Плацебо (N=4)	1 (25,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	4 (50,0)	3 (37,5) ^A	2 (25,0)	—	—	3 (37,5)	2 (25,0)	1 (12,5)
Відкрите (N=4)	—	1 (25,0)	1 (25,0)	—	—	1 (25,0)	—	—
Важкість у ногах								
Плацебо (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	—	—	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
Сильне порушення ходи/рівноваги								
Плацебо (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	1 (12,5)	—	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
Порушення мислення								
Плацебо (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	—	—	—	—	—	—	—	—

Доза МДМА НСІ після прийому	День 0 N (%)	День 1 N (%)	День 2 N (%)	День 3 N (%)	День 4 N (%)	День 5 N (%)	День 6 N (%)	День 7 N (%)
Відкрите (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
Підвищена драгівливість								
Плацебо (N=4)	—	—	1 (25,0)	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	1 (12,5)	—	—	—	—	1 (12,5)	1 (12,5)	—
Відкрите (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
Безсоння								
Плацебо (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	—	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	—	1 (12,5)	1 (12,5)	—
Відкрите (N=4)	—	1 (25,0)	1 (25,0)	—	—	—	—	—
Стискання щелепи								
Плацебо (N=4)	—	—	1 (25,0)	—	—	—	—	1 (25,0)
75-125 мг (N=8)	1 (12,5)	—	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=4)	—	1 (25,0)	—	—	—	—	—	—
Відсутність апетиту								
Плацебо (N=4)	1 (25,0)	—	—	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	3 (37,5)	3 (37,5)	1 (12,5)	—	—	—	—	—
Відкрите (N=4)	3 (75,0)	—	—	—	—	—	—	—
Пригнічений настрій								
Плацебо (N=4)	—	—	1 (25,0)	—	—	—	2 (50,0)	1 (25,0)
75-125 мг (N=8)	2 (25,0)	2 (25,0)	4 (50,0)	—	—	1 (12,5)	1 (25,0)	1 (12,5)
Відкрите (N=4)	—	1 (25,0)	1 (25,0)	—	—	—	—	1 (25,0)
М'язова напруга								
Плацебо (N=4)	1 (25,0)	—	—	—	—	—	—	—

Доза МДМА НСІ після прийому	День 0 N (%)	День 1 N (%)	День 2 N (%)	День 3 N (%)	День 4 N (%)	День 5 N (%)	День 6 N (%)	День 7 N (%)
75-125 мг (N=8)	3 (37,5)	—	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=4)	2 (50,0)	—	—	—	—	1 (25,0)	—	—
Нудота								
Плацебо (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	—	—	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
Потреба у більшій кількості сну								
Плацебо (N=4)	—	1 (25,0)	1 (25,0)	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	1 (12,5)	2 (25,0)	—	1 (12,5)	—	—	—	—
Відкрите (N=4)	—	3 (75,0)	2 (50,0)	—	—	—	—	—
Ністагм								
Плацебо (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	—	—	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
Парестезія								
Плацебо (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	—	1 (12,5)	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=4)	1 (25,0)	1 (25,0)	—	—	—	—	—	—
Потовиділення								
Плацебо (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	—	—	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
Неспокій								

Доза МДМА НСІ після прийому	День 0 N (%)	День 1 N (%)	День 2 N (%)	День 3 N (%)	День 4 N (%)	День 5 N (%)	День 6 N (%)	День 7 N (%)
Плацебо (N=4)	1 (25,0)	—	—	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	3 (37,5)	—	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=4)	1 (25,0)	—	1 (25,0)	—	—	—	—	—
Роздуми								
Плацебо (N=4)	—	—	—	—	—	—	1 (25,0)	—
75-125 мг (N=8)	1 (12,5)	—	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=4)	2 (50,0)	—	—	—	—	—	—	—
Чутливість до холоду								
Плацебо (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	1 (25,0)
75-125 мг (N=8)	4 (50,0)	—	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
Спрага								
Плацебо (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	2 (25,0)	1 (12,5)	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—
Слабкість								
Плацебо (N=4)	1 (25,0)	—	—	—	—	—	—	—
75-125 мг (N=8)	1 (12,5)	1 (12,5)	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=4)	—	—	—	—	—	—	—	—

^A Серйозна реакція = «Головний біль» на 1-й день в учасника групи активної дози (75-125 мг МДМА НСІ)

Додаткова таблиця 17: Поширеність спонтанних реакцій, про які повідомлялося під час сеансів дозування МДА-1

Доза	Кількість учасників (%) ^A		
	Плацебо (N=5)	125 мг МДМА HCl (N=13)	Відкрите (N=17)
Тривожність	—	3 (23,1)	2 (11,8)
Діарея	—	—	—
Труднощі з концентрацією уваги	—	—	—
Запаморочення	—	—	—
Сонливість	—	1 (7,7)	3 (17,6)
Сухість у роті	1 (20,0)	9 (69,2)	8 (47,1)
Втома	—	2 (15,4)	5 (29,4)
Головний біль	1 (20,0)	8 (61,5)	4 (23,5)
Важкість у ногах	—	—	—
Сильне порушення ходи/рівноваги	—	—	1 (5,9)
Порушення мислення	—	—	—
Підвищена дратівливість	—	—	—
Безсоння	1 (20,0)	2 (15,4)	4 (23,5)
Стискання щелепи	1 (20,0)	11 (84,6)	15 (88,2)
Відсутність апетиту	—	4 (30,8)	7 (41,2)
Пригнічений настрій	—	1 (7,7)	—
М'язова напруга	—	—	—
Нудота	1 (20,0)	3 (23,1)	4 (23,5)
Потреба у більшій кількості сну	—	—	—
Ністагм	—	1 (7,7)	2 (11,8)
Парастезія	—	1 (7,7)	1 (5,9)
Потовиділення	—	9 (69,2)	7 (41,2)
Неспокій	—	2 (15,4)	2 (11,8)
Роздуми	—	—	—
Чутливість до холоду	1 (20,0)	2 (15,4)	2 (11,8)
Спрага	2 (40,0)	11 (84,6)	9 (52,9)
Слабкість	—	—	1 (5,9)

^A Про серйозні реакції не повідомлялося.

Доза МДМА НСІ після прийому	День 1 N (%)	День 2 N (%)	День 3 N (%)	День 4 N (%)	День 5 N (%)	День 6 N (%)	День 7 N (%)
Тривожність							
Плацебо (N=5)	—	1 (20,0)	2 (40,0)	—	1 (20,0)	—	1 (20,0)
125 мг (N=13)	4 (30,8)	3 (23,1)	4 (30,8)	4 (30,8)	1 (7,7)	2 (15,4)	4 (30,8)
Відкрите (N=17)	1 (5,9)	5 (29,4)	5 (29,4)	5 (29,4)	4 (23,5)	5 (29,4)	1 (19)
Діарея							
Плацебо (N=5)	—	—	—	—	—	1 (20,0)	—
125 мг (N=13)	—	—	—	—	—	—	1 (7,7)
Відкрите (N=17)	—	1 (5,9) ^A	—	—	1 (5,9)	—	—
Труднощі з концентрацією уваги							
Плацебо (N=5)	—	—	—	—	—	—	—
125 мг (N=13)	—	1 (7,7)	2 (15,4)	—	—	—	—
Відкрите (N=17)	2 (11,8)	3 (17,6)	3 (17,6)	—	—	—	—
Запаморочення							
Плацебо (N=5)	—	—	—	—	—	—	—
125 мг (N=13)	—	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=17)	1 (5,9)	—	—	—	—	—	—
Сонливість							
Плацебо (N=5)	—	—	1 (20,0)	—	—	—	—
125 мг (N=13)	4 (30,8)	—	1 (7,7)	—	—	—	—
Відкрите (N=17)	1 (5,9)	2 (11,8)	1 (5,9)	1 (5,9)	—	—	—
Сухість у роті							

Доза МДМА НСІ після прийому	День 1 N (%)	День 2 N (%)	День 3 N (%)	День 4 N (%)	День 5 N (%)	День 6 N (%)	День 7 N (%)
Плацебо (N=5)	—	—	—	—	—	—	—
125 мг (N=13)	2 (15,4)	1 (7,7)	1 (7,7)	—	—	—	—
Відкрите (N=17)	3 (17,6)	2 (11,8)	—	—	—	—	—
Втома							
Плацебо (N=5)	—	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)	—	—	—
125 мг (N=13)	6 (46,2)	9 (69,2)	12 (92,3)	8 (61,5)	8 (61,5)	6 (46,2)	5 (38,5)
Відкрите (N=17)	7 (41,2)	13 (76,5)	10 (58,8)	5 (29,4)	7 (41,2)	2 (11,8)	—
Головний біль							
Плацебо (N=5)	2 (40,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	—	—	—
125 мг (N=13)	6 (46,2)	4 (30,8)	2 (15,4)	2 (15,4)	—	—	—
Відкрите (N=17)	7 (41,2)	5 (29,4)	2 (11,8)	2 (11,8)	2 (11,8)	1 (5,9)	—
Важкість у ногах							
Плацебо (N=5)	—	—	—	—	—	—	—
125 мг (N=13)	—	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=17)	—	—	—	—	—	—	—
Сильне порушення ходи/рівноваги							
Плацебо (N=5)	—	—	—	—	—	—	—
125 мг (N=13)	—	1 (7,7)	—	—	1 (7,7)	1 (7,7)	—
Відкрите (N=17)	1 (5,9)	—	—	—	—	—	—
Порушення мислення							
Плацебо (N=5)	—	—	—	—	—	—	—
125 мг (N=13)	—	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=17)	—	—	—	—	—	—	—

Доза МДМА НСІ після прийому	День 1 N (%)	День 2 N (%)	День 3 N (%)	День 4 N (%)	День 5 N (%)	День 6 N (%)	День 7 N (%)
Підвищена дратівливість							
Плацебо (N=5)	—	—	—	—	1 (20,0)	1 (20,0)	1 (20,0)
125 мг (N=13)	—	—	—	—	1 (7,7)	2 (15,4)	1 (7,7)
Відкрите (N=17)	—	—	—	—	—	—	2 (11,8)
Безсоння							
Плацебо (N=5)	—	—	2 (40,0)	1 (20,0)	—	—	—
125 мг (N=13)	6 (46,2)	2 (15,4)	2 (15,4)	—	—	—	—
Відкрите (N=17)	3 (17,6)	4 (23,5)	1 (5,9)	2 (11,8)	—	2 (11,8)	3 (17,6)
Стискання щелепи							
Плацебо (N=5)	1 (20,0)	—	—	—	—	—	—
125 мг (N=13)	7 (53,8)	4 (30,8)	3 (23,1)	1 (7,7)	—	—	—
Відкрите (N=17)	9 (52,9)	8 (47,1)	4 (23,5)	3 (17,6)	2 (11,8)	1 (5,9)	1 (5,9)
Відсутність апетиту							
Плацебо (N=5)	—	—	—	—	—	—	—
125 мг (N=13)	2 (15,4)	1 (7,7)	—	1 (7,7)	—	—	—
Відкрите (N=17)	—	—	1 (5,9)	—	—	—	—
Пригнічений настрій							
Плацебо (N=5)	—	1 (20,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
125 мг (N=13)	3 (23,1)	5 (38,5)	5 (38,5)	1 (7,7)	3 (23,1)	2 (15,4)	2 (15,4)
Відкрите (N=17)	1 (5,9)	5 (29,4)	7 (41,2)	1 (5,9)	5 (29,4)	3 (17,6)	1 (5,9)
М'язова напруга							
Плацебо (N=5)	—	—	—	—	—	—	—
125 мг (N=13)	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)	—	—	—

Доза МДМА НСІ після прийому	День 1 N (%)	День 2 N (%)	День 3 N (%)	День 4 N (%)	День 5 N (%)	День 6 N (%)	День 7 N (%)
Відкрите (N=17)	1 (5,9)	—	—	2 (11,8)	—	—	—
Нудота							
Плацебо (N=5)	1 (20,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	—	—	—
125 мг (N=13)	2 (15,4)	4 (30,8)	4 (30,8)	2 (15,4)	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)
Відкрите (N=17)	2 (11,8)	—	—	—	—	—	—
Потреба у більшій кількості сну							
Плацебо (N=5)	1 (20,0)	1 (20,0)	—	—	—	—	1 (20,0)
125 мг (N=13)	5 (38,5)	6 (46,2)	6 (46,2)	2 (15,4)	1 (7,7)	2 (15,4)	—
Відкрите (N=17)	1 (5,9)	7 (41,2)	5 (29,4)	2 (11,8)	2 (11,8)	1 (5,9)	1 (5,9)
Ністагм							
Плацебо (N=5)	—	—	—	—	—	—	—
125 мг (N=13)	—	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=17)	—	—	—	—	—	—	—
Парастезія							
Плацебо (N=5)	—	—	—	—	—	—	—
125 мг (N=13)	—	1 (7,7)	—	—	—	—	—
Відкрите (N=17)	—	—	—	—	—	—	—
Потовиділення							
Плацебо (N=5)	—	—	—	—	—	—	—
125 мг (N=13)	—	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=17)	1 (5,9)	—	—	—	—	—	—
Неспокій							
Плацебо (N=5)	—	—	1 (20,0)	—	1 (20,0)	1 (20,0)	1 (20,0)

Доза МДМА НСІ після прийому	День 1 N (%)	День 2 N (%)	День 3 N (%)	День 4 N (%)	День 5 N (%)	День 6 N (%)	День 7 N (%)
125 мг (N=13)	1 (7,7)	—	—	—	1 (7,7)	—	—
Відкрите (N=17)	—	—	—	1 (5,9)	1 (5,9)	—	—
Роздуми							
Плацебо (N=5)	—	—	—	—	—	—	—
125 мг (N=13)	—	—	—	—	—	1 (7,7)	—
Відкрите (N=17)	—	—	2 (11,8)	—	—	1 (5,9)	1 (5,9)
Чутливість до холоду							
Плацебо (N=5)	—	—	—	—	—	—	—
125 мг (N=13)	—	1 (7,7)	—	—	—	—	—
Відкрите (N=17)	—	—	—	—	—	—	—
Спрага							
Плацебо (N=5)	—	—	—	—	—	—	—
125 мг (N=13)	2 (15,4)	—	—	—	—	—	—
Відкрите (N=17)	2 (11,8)	1 (5,9)	1 (5,9)	—	—	—	—
Слабкість							
Плацебо (N=5)	—	—	—	—	—	—	—
125 мг (N=13)	1 (7,7)	—	1 (7,7)	—	—	—	—
Відкрите (N=17)	—	1 (5,9)	—	—	—	—	—

^Λ Одне серйозне повідомлення про діарею на 2-й день реакції були легкими або помірними.

Додаткова таблиця 19: Побічні реакції за класом органів системи MedDRA (V. 17.1) серед дорослих з аутизмом у спонсорованому клінічному дослідженні Фази 2 терапії з використанням МДМА МАА-1

SOC	Термін, переважний для побічної реакції ^A	Сліпе Плацебо	Сліпе 75-125 мг МДМА HCl	Відкрите 75-125 мг МДМА HCl	12-місячне спостереження
Учасники в кожній дозовій групі		4	8	4	11
Учасники, які повідомили про ПР		1	4	3	3
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Загальні розлади та умови вживання					
Біль		—	—	—	1 (9,0)
Пірексія		—	1 (12,5)	—	
Шлунково-кишкові розлади					
Синдром подразненого кишечника		1 (25,0)	—	—	—
Інфекції та інвазії					
Назофарингіт		—	1 (12,5)	—	1 (9,0)
Синусит		1 (25,0)	—	—	—
Інфекція верхніх дихальних шляхів		1 (25,0)	1 (12,5)	1 (25,0)	—
Травми, отруєння, процедурні ускладнення					
Травма зв'язок		—	1 (12,5)	—	—
Травма сітківки ока		—	—	—	1 (9,0)
Захворювання опорно-рухового апарату та сполучної тканини					
Біль у спині		—	—	1 (25,0)	—
Міалгія		—	—	1 (25,0)	—
Розлади нервової системи					
Головний біль		—	1 (12,5)	—	—
Непритомність		—	—	—	1 (9,0)
Психічні розлади					
Тривожність		—	1 (12,5)	—	—
Пригнічений настрій		—	2 (25,0)	—	—
Депресія		1 (25,0)	1 (12,5)	—	—
Дисоціація		—	—	—	—
Панічна атака		—	1 (12,5)	1 (25,0)	—
Панічна реакція		—	1 (12,5)	—	—
Психіатричний симптом		—	—	—	—

СОС	Термін, переважний для побічної реакції ^А	Сліпе Плацебо	Сліпе 75-125 мг МДМА НСІ	Відкрите 75-125 мг МДМА НСІ	12-місячне спостереження
	Суїцидальні думки	1 (25,0)	2 (25,0)	1 (25,0)	—
Розлади репродуктивної системи та молочної залози					
	Дисменорея	—	1 (12,5)	—	—
Розлади дихання, грудної клітки та середостіння					
	Кашель	—	1(12,5)	1 (25,0)	—
	Біль у ротоглотці	—	—	1 (25,0)	—

^А Коді отримані з MedDRA v17. Повідомляється лише про один випадок індивідуальної реакції на одного суб'єкта після кожного сеансу та дози. Про серйозні побічні реакції не повідомлялося.

Додаткова таблиця 20: Побічні реакції^А за системою MedDRA (v 17.1) серед учасників з тривогою, пов'язаною з небезпечною для життя хворобою, у спонсорованому клінічному дослідженні Фази 2 терапії з використанням МДМА МДА-1

СОС	Термін, переважний для побічної реакції ^А	Сліпе Плацебо	Сліпе 125 мг МДМА НСІ	Відкрите 125 мг МДМА НСІ	12-місячне спостереження
	Учасники в кожній дозовій групі	5	13	17	17
	Учасники, які повідомили про щонайменше 1 ПР	2	11	7	9
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Серцеві розлади					
	Аритмія	—	—	1 (5,9)	—
Шлунково-кишкові розлади					
	Дискомфорт у животі	—	1 (7,7)	—	—
	Біль у верхній частині живота	—	1 (7,7)	—	—
	Афтозний стоматит	1 (20,0)	—	—	—
	Біль у стравоході [Стравохідний біль]	—	—	—	—
	Нудота	—	1 (7,7)	—	—
	Біль у ділянці стравоходу	—	—	1 (5,9)	—
	Діарея	—	1 (7,7)	—	—
Загальні розлади та умови вживання					
	Біль у грудях	1 (20,0)	—	—	—
	Втома	—	3 (23,1)	—	—
	Біль	1 (20,0)	1(7,7)	—	—

SOC	Термін, переважний для побічної реакції ^A	Сліпе Плацебо	Сліпе 125 мг МДМА НСІ	Відкрите 125 мг МДМА НСІ	12-місячне спостереження
Інфекції та інвазії					
Грип		—	2 (15,4)	—	—
Менінгіт		—	—	—	1 (5,9) ^B
Оральний герпес		—	—	1 (5,9)	—
Постпроцедурний целюліт		—	—	—	1 (5,9)
Сепсис		—	—	—	1 (5,9) ^B
Лишай інфекція		—	1 (7,7)	—	—
Інфекція верхніх дихальних шляхів		—	—	1 (5,9)	—
Вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів		1 (20,0)	—	—	—
Травми, отруєння та процедурні ускладнення					
Контузія		—	2 (15,4)	—	—
Падіння		—	1 (7,7)	—	—
Скелетна травма		1 (20,0)	—	—	—
Ссадина шкіри		—	1 (7,7)	—	—
Тепловий удар		1 (20,0)	—	—	—
Перелом зуба		—	1 (7,7)	—	—
Дослідження					
Нерегулярний серцевий ритм		—	—	1 (5,9)	—
Зниження ваги		—	1 (7,7)	—	—
Захворювання опорно-рухового апарату та сполучної тканини					
Артралгія		—	1 (7,7)	—	—
Біль у спині		—	2 (15,4)	—	—
Дегенерація міжхребцевих дисків		—	—	—	1 (5,9)
Підошовний фасциїт		1 (20,0)	—	—	—
М'язові спазми		1 (20,0)	—	—	—
Склеродермія		—	—	—	1 (5,9)
Теносиновіт стенозуючий		—	1 (7,7)	—	—
Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені					
Внутрішньопотокове проліферативне ураження молочної залози		—	—	—	1 (5,9)
Інвазивна протокова карцинома молочної залози		—	—	—	1 (5,9) ^B

SOC	Термін, переважний для побічної реакції ^A	Сліпе Плацебо	Сліпе 125 мг МДМА НСІ	Відкрите 125 мг МДМА НСІ	12-місячне спостере- ження
Хордома		—	1 (7,7) ^B	—	—
Розлади нервової системи					
Афазія		—	—	—	1 (5,9) ^B
Порушення рівноваги		—	1 (7,7)	—	—
Цереброваскулярне порушення		—	—	—	1 (5,9) ^B
Незграбність		—	1 (7,7)	—	—
М'язові скорочення мимовільні		1 (20,0)	—	—	—
Невропатія периферична		1 (20,0)	—	1 (5,9)	1 (5,9)
Парестезія		—	1 (7,7)	—	1 (5,9)
Ішіас		—	—	—	1 (5,9)
Синусовий головний біль		—	1 (7,7)	—	—
Параліч спинного мозку		—	—	—	1 (5,9) ^B
Тремор		—	—	1 (5,9)	—
Психічні розлади					
Тривожність		—	1 (7,7)	2 (11,8)	—
Бруксизм		—	—	1 (5,9)	—
Пригнічений настрій		—	—	1 (5,9)	—
Депресія		—	1 (7,7)	—	1 (5,9)
Дисоціація		—	1 (7,7)	—	—
Наркоманія ^C		—	—	—	—
Гіпоманія		—	—	1 (5,9)	—
Безсоння		1 (20,0)	2 (15,4)	4 (23,5)	—
Розлади нирок та сечовипускання					
Нефролітіаз		—	1 (7,7)	—	—
Розлади репродуктивної системи та молочної залози					
Вагінальні виділення		—	1 (7,7)	—	—
Розлади дихання, грудної клітки та середостіння					
Гіпервентиляція		—	1 (7,7)	—	—
Захворювання шкіри та підшкірної клітковини					
Алопеція		—	1 (7,7)	—	—
Свербіж		—	—	1 (5,9)	—
Кропив'янка		—	1 (7,7)	1 (5,9)	—
Судинні розлади					

SOC	Термін, переважний для побічної реакції ^A	Сліпе Плацебо	Сліпе 125 мг МДМА HCl	Відкрите 125 мг МДМА HCl	12-місячне спостереження
	Припливи	—	—	1 (5,9)	—
	Лімфатичний набряк	—	—	—	1 (5,9)
	Склеродермія	—	—	—	1 (5,9)
	Теносиновіт стенозуючий	—	1 (7,7)	—	—

^A Про кожну побічну реакцію повідомлялося один раз на одного суб'єкта в сліпому або відкритому дослідженні.

^B PR, що оцінювалися як тяжкі. З семи PR, оцінених як тяжкі, шість PR виникли в одного пацієнта після рецидиву раку. Останній візит учасника був первинною кінцевою точкою. Пацієнт помер до початку LTFU. У другого пацієнта виникла тяжка PR під час довгострокового спостереження.

^C LLT була незалежним вживанням галюциногенів, а не розладом, пов'язаним зі зловживанням препаратом.

Додаткова таблиця 21: Ключові моменти клінічної фармакології та кардіологічної безпеки МДМА

Терапевтична доза та експозиція	Максимальний запропонований клінічний режим дозування: Три розділені одноразові дози з інтервалом приблизно в місяць: початкова доза 80 мг-120 мг МДМА НСІ та додаткова доза 40 мг-60 мг МДМА НСІ, що вводиться через 1,5-2 години після початкової дози. Середнє значення (%CV) C _{max} та AUC для одноразової максимальної запропонованої клінічної дози 125 мг МДМА НСІ [232]: C _{max} : 223,5±38,5 нг/мл (N=136) AUC: 948±172,9 нг*год/мл (N=136) Середнє значення (%CV) C _{max} та AUC у рівноважному стані при максимальному запропонованому клінічному режимі дозування: Клінічний режим дозування не досягає стаціонарного стану, тільки одноразова доза з перервою між дозами щонайменше 2 тижні.	
Максимально допустима доза	NOAEL: 100 мг/кг (п.о.) у щурів в одиначному житті	
Максимальна випробувана доза	Одноразова доза	150 мг МДМА НСІ
	Багаторазова доза	Препарат призначений для введення у вигляді розділеної разової дози в 1-й день: початкова доза, за якою слідує додаткова доза, що вводиться через 1,5-2,0 години. На 30-й та 60-й день можна вводити додаткові разові дози за тією ж схемою, якщо це показано.
Exposures Achieved at Maximum Tested Dose	Одноразова доза	Початкова доза 150 мг МДМА НСІ (N=2) [18]: МДМА C _{max} : 441,9-486,9 нг/мл AUC ₀₋₂₄ : 5132,8-5232,0 нг*год/мл МДА C _{max} : 34,2-31,4 нг/мл AUC ₀₋₂₄ : 373,9-590,0 нг*год/мл
	Багаторазова доза	Початкова доза 50 мг МДМА НСІ + додаткова доза 100 мг МДМА НСІ через 2,0 години (N=10) [265]: МДМА C _{max} +12,8%, AUC _∞ +16,2%, МДА C _{max} +25%, AUC _∞ +37,5%, НММА C _{max} -38,2%, AUC _∞ -29,8%,

Діапазон лінійної РК*	$C_{\max}$ МДМА нормалізується до 75 мг 100 мг (N=2): 1,39 125 мг (N=8): 1,97 150 мг (N=2): 3,89	AUC_{0-24} МДМА нормалізується до 75 мг 100 мг (N=2): 1,66 125 мг (N=8): 1,76 150 мг (N=2): 3,94
*Більше даних щодо РК було доступно для дози 75 мг (N=8), яка була використана як основа для нормалізації дози [18]	МДМА $C_{\max}$ нормалізується до 75 мг 100 мг (N=2): 1,53 125 мг (N=8): 1,81** 150 мг (N=2): 3,55 МДМА $C_{\max}$ нормалізується до 75 мг 100 мг (N=2): 2,35 125 мг (N=8): 1,76 150 мг (N=2): 4,21 ** Це співвідношення було підтверджено в нещодавньому дослідженні за участю N=29, які отримували 75 мг МДМА HCl [232]. 125 мг МДМА HCl (N=110): 1,83	МДМА AUC_{0-24} нормалізується до 75 мг 100 мг (N=2): 1,66 125 мг (N=8): 1,76 150 мг (N=2): 3,94
Накопичення в стаціонарному стані	Терапевтичне застосування — разова доза, МДМА не досягає стаціонарного стану	
Метаболіти	Метаболізм МДМА в печінці залежить від дози і має нелінійну фармакокінетику. МДМА метаболізується шляхом <i>N-деметилування</i> до єдиного активного метаболіту МДА кількома ферментами, включаючи CYP2D6 (>30%), CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19 та CYP2B6, за якими слідує СОМТ. Далі вихідна сполука та МДА піддаються <i>O</i> -деметилуванню до ННМА та ННА відповідно. Як ННМА, так і ННА згодом піддаються <i>O</i> -метилуванню переважно до НММА та НМА. Ці чотири метаболіти, особливо НММА та НМА, виводяться з сечею у вигляді кон'югованого глюкуронідного або сульфатного метаболіту.	
Поглинання	Абсолютна/відносна біодоступність	МДМА не досліджували при внутрішньовенному введенні у людей

Розповсюдження	T_{max}	T_{max} залежно від дози введеного МДМА НСІ [18]: ● Вихідний МДМА: 75 мг: 1.8±0.4 години 100 мг: 2-3 години 125 мг: 2.4±1.0 години 150 мг: 1.5-2 години ● Активний метаболіт МДА: 75 мг: 5.1±2.6 години 100 мг: 4-6 годин 125 мг: 7.1±2.8 години 150 мг: 4-10 годин
	Vd/F або Vd	Vd/F від дози введеного МДМА [253]: 1.0 мг/кг МДМА НСІ (43-106 мг): 5.5±1.1 л/кг 1.6 мг/кг МДМА НСІ (69-150 мг): 5.5±1.3 л/кг
	% зв'язано	51% Зв'язано при концентрації 200 нг/мл [560]
	Шлях	Первинний шлях печінковий, метаболізується від 50% до 75% Нирковий кліренс від 8% до 11%. Усі метаболіти МДМА в сечі були виявлені у вигляді глюкуронідних та сульфатних кон'югатів. Після прийому 1,0 мг/кг МДМА НСІ більшість виводилася з сечею у вигляді неактивних метаболітів НММА сульфату (13%), за яким слідували ДНМА 3-сульфат (9%) та глюкуронід НММА (5%), і лише 8% — у вигляді вихідної сполуки МДМА [253]. Після прийому 1,6 мг/кг МДМА НСІ більша частина виводилася з сечею у вигляді неактивних метаболітів - сульфату НММА (10%), далі йшли 3-сульфат ДНМА (9%) і глюкуронід НММА (4%), і лише 11% — у вигляді вихідної сполуки МДМА. Дослідження метаболізму 100 мг МДМА НСІ показали подібні показники виведення [253].
Усунення	Клема t _{1/2}	Термінальний t_{1/2} від дози введеного МДМА НСІ [253]: ● Вихідний МДМА: 1.0 мг/кг (43 мг-106 мг): 6.9±3.4 години 1.6 мг/кг (69 мг-150 мг): 8.1±2.1 години ● Активний метаболіт МДА: 1.0 мг/кг (43 мг-106 мг): 10.6±4.3 години 1.6 мг/кг (69 мг-150 мг): 12.3±3.7 години

Внутрішні фактори	CL/F або CL	Ниркова КЛ за дозою введеного МДМА НСІ [18]: 75 мг: 12,8±5,6 л/год 100 мг: 20,4-12,3 л/год 125 мг: 13,0±5,4 л/год 150 мг: 5,2-11,3 л/год CL/F за дозою введеного МДМА НСІ [253]: 1 1,0 мг/кг (43 мг-106 мг): 0,62±0,19 л/год/кг 1,6 мг/кг (69 мг-150 мг): 0,48±0,11 л/год/кг
	Вік	Педіатрична РК буде протестована після первинної NDA. Інформація про вплив віку на експозицію відсутня, але з механістичної точки зору відомо, що ферменти, відповідальні за метаболізм МДМА, не залежать від віку.
	Стать	В аналізі об'єданого дослідження стать не впливала на концентрацію в плазмі після корекції на масу тіла [570].
	Раса	Параметри РК від дози введеного МДМА [253]: 1,0 мг/кг (43 мг-106 мг) МДМА НСІ: C _{max} МДМА: +22% у чорношкірих порівняно з європейцями AUC МДМА: +19% у чорношкірих порівняно з європейцями MDA C _{max} : +9,3% у чорношкірих порівняно з європейцями 1,6 мг/кг (69-150 мг) МДМА: МДМА C _{max} : +21% у чорношкірих порівняно з європейцями МДМА AUC: +8% у чорношкірих порівняно з європейцями МДА C _{max} : +1,4% у чорношкірих порівняно з європейцями
	Печінкова та ниркова недостатність	CYP2D6 з низьким рівнем CYP2D6 проти екстенсивних метаболізаторів [586]: МДМА C _{max} +15% +15 МДА C _{max} +50% НММА C _{max} -50-70%. Дослідження РК у суб'єктів з помірною печінковою недостатністю планується як постмаркетингове дослідження фази 4 (МРКН). Через нирковий кліренс вихідної сполуки <20%, РК-дослідження при нирковій недостатності не планується.

Зовнішні фактори	Взаємодія з іншими психоактивними речовинами	Пароксетин (N=7), інгібітор CYP2D6, метаболізується CYP2D6>>>CYP3A4>CYP1A2>CYP2C19>CYP3A5 [591]. МДМА C_{max} +17% AUC_{0-27} +23% МДА C_{max} +17% AUC_{0-27} +16% Бупропіон (N=16) Інгібітор CYP2D6 та CYP2B6, метаболізується [592]: МДМА C_{max} +14% AUC_{0-24} +33% $t_{1/2}$ +24% МДА C_{max} -15% AUC_{0-24} -12% 30 мг декстрометорфану (N=12), метаболізується CYP2D6>>> CYP3A4> CYP2B6. При одночасному введенні з 1,5 мг/кг МДМА HCl [569]. Декстрометорфан C_{max} +87.9% AUC_{0-8} +89.1% Декстрорфан C_{max} -93.0% AUC_{0-8} -90.4% 3-метоксиморфінан C_{max} +72.2% AUC_{0-8} +64.6%
------------------	--	--

	Гідроксиморфінан-3-ол $C_{\max}$ -87.2% AUC_{0-8} -86.7% Метилфенідат (N=16), метаболізується CYP2D6 [557]. МДМА $C_{\max}$ -3.5% AUC_{0-24} +3.2% МДА $C_{\max}$ -3.6% AUC_{0-24} -3.4% Метілфенідат $C_{\max}$ +<0.1% AUC_{0-24} -<0.1%	
Очікуваний сценарій високого клінічного впливу	Вплив іжі на організм Метаболізм МДМА є складним. при цьому метаболізується 50-75% вихідної сполуки. Основні ферменти, що беруть участь у метаболізмі МДМА, включають CYP2D6 (>30%)> CYP1A2>CYP3A4>CYP2C19>CYP2B6. Активні дози МДМА HCl (75 мг -125 мг) оборотно інгібують CYP2D6 і знижують активність CYP3A4, при цьому активність CYP2D6 нормалізується через 10 днів після прийому препарату. Були продемонстровані компенсаторні метаболічні механізми при інгібуванні CYP2D6, такі як збільшення активності CYP1A2 на 20-40% [571]. У терапевтичному діапазоні доз 75-125 мг МДМА HCl спостерігається концентраційно-залежний ефект. Вивчення вищих доз МДМА у здорових людей викликає як безпекові, так і етичні проблеми через те, що МДМА входить до Списку 1 як контрольована речовина. Хоча спостерігалось підвищення артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, ці випадки не супроводжувалися клінічними ознаками та симптомами впливу гіпертензії на кінцеві органи (наприклад, біль у грудях, задишка, неврологічний дефіцит або сплутаність свідомості) і не вважалися клінічно значущими ПР. Найгіршим сценарієм буде сильне пригнічення CYP2D6, CYP2B6 та CYP1A2 у поєднанні з введенням початкової дози 125 мг МДМА HCl з подальшим введенням додаткової половинної дози через 1,5-2,0 години. Виходячи з експозиції, що спостерігалася при інгібуванні CYP2D6/CYP2B6 бупропіоном з підвищенням $C_{\max}$ на +14% та	

Очікуваний сценарій високого клінічного впливу (продовження)	AUS_{на}+33%, уоподібненні з підвищенням C_{max} на +12,8% та AUS_{на}+16,2% при застосуванні додаткової дози, збільшення експозиції очінується як C_{max} +26,8% МДМА та AUS +49,2% МДМА. Якщо СУР1A2 додатково інгібується, консервативна оцінка полягає в подвоєнні оцінки експозиції для підвищення C_{max} на +53%, а AUS може бути підвищена до +75%. 125 мг МДМА HCl: Якщо приблизно 60% метаболізму припиняється, помірний печінок недостатність збільшує AUS вдвічі до еквівалента 250 мг МДМА HCl. Вплив на печінку одноразових доз понад 150 мг МДМА HCl на сьогоднішній день не досліджувався. Заплановані дослідження з вивчення впливу на печінку охоплюватимуть терапевтичну дозу 120 мг МДМА HCl з максимальною силою дозування 60 мг МДМА HCl в капсулах. У клінічних дослідженнях, що фінансуються MAPS, МДМА вводиться тільки під наглядом підготовлених і кваліфікованих медичних працівників у контрольованому середовищі. Неклінічні дані <i>in vitro</i>: Спонсор завершив належним чином контрольоване дослідження I_{kr} <i>in vitro</i> (зазвичай його називають дослідженням людського гена, пов'язаного з ефіром (hERG)) відповідно до ICH S7A та S7B. Остаточні результати, отримані за допомогою методу клітинних пластирних затискачів, показали, що IC50 становить 206 μM, а коефіцієнт Хілла — 1,1 для МДМА при температурі, близькій до фізіологічної (33°C), що в 170 разів перевищує очікувану незв'язану концентрацію МДМА в плазмі крові при клінічному впливі в дозі 2 мг/кг на рік [218]. Ці результати демонструють, що МДМА має мінімальний ризик подовження QTc або torsade de pointes (TdP), що є одним з найбільш критичних типів аритмії, пов'язаних з раптовою смертю. Неклінічні дані <i>in vivo</i>: Спонсор завершив дослідження серцево-судинної системи <i>in vivo</i> в рамках розширеного однодозового нейротоксикологічного дослідження GLP, в якому собакам породи бігль вводили 0,2,4, 9/12 мг/кг МДМА (з поправочним коефіцієнтом для солі HCl) один раз на тиждень протягом 4 тижнів (дослідження 2884-002). Собаку зазвичай використовують для дослідження електрофізіології серця таким чином, щоб можна було екстраполювати на людину з точки зору того, які серцеві іонні канали сприяють реполяризації серця і тривалості потенціалу дії. Усім тваринам у всіх групах проводили електрокардіографічне (ЕКГ) дослідження до початку експерименту, а всім тваринам, які вижили, - до та через 1-2 години після введення дози на 1-й день і перед термінальною некропсією (2-й і 27-й дні дослідження). Стандарти ЕКГ (10 відведень) реєстрували зі швидкістю 50 мм/сек. Інтервали RR, PR та QT, а також тривалість QRS вимірювали за допомогою відповідного відведення. Головний дослідник з електрокардіографічного аналізу інтерпретував електрокардіограми. Частоту серцевих скорочень розраховували за кількістю комплексів ЕКГ за 10 секунд. QTc розраховували з використанням поправки Ван де Вотеера. У цьому дослідженні не було виявлено впливу перорального прийому МДМА на якісні або кількісні параметри ЕКГ.
Доклінічна кардіологічна безпека	

Клінічна кардіологічна безпека	Кумулятивна відома експозиція до МДМА в клінічних дослідженнях, спонсорованих MAPS						
	Дослідження	Фаза	Країна	Досліджувана популяція	Запланований набір	Вплив МДМА на учасників	Вплив плацебо на учасників
	MP-1	2	США	ПТСР	21	22 ^A	8
	MP-2	2	Швейцарія	ПТСР	12	14	—
	MP-3	2	Ізраїль	ПТСР	12	5	—
	MP-4	2	Канада	ПТСР	12	6	2
	MP-8	2	США	ПТСР	24	26	—
	MP-9	2	Ізраїль	ПТСР	10	10	—
	MP-12	2	США	ПТСР	23	28	—
	MP1-E2	2	США	ПТСР	3 ^B	3 ^B	—
	MT-1	1	США	Здоровий волонтер	120	96 ^C	96
	MAA-1	2	США	Люди з аутизмом та соціальною тривожністю	12	12	4
	MDA-1	2	США	Тривога через хворобу, що загрожує життю	18	18	5
	MPVA-1	1/2	США	ПТСР та занепокоєння зацікавлених сторін	20	12	—
	MPVA-4	1	США	Здоровий волонтер	30	17	17
	MP16	2	США	ПТСР	60	33	—
	MP17	2	Канада	ПТСР	5	4	—
	MP18	2	ЄЄЗ	ПТСР	40	4	—
	MAPP1	3	США, Канада, Ізраїль	ПТСР	100	46	44
	MAPP2	3	США, Канада, Ізраїль	ПТСР	100	Сліп: 41 всього ^D	
	MAPPUSX	2	США, Канада, Ізраїль	ПТСР	100	5	—
	Всього				719	358	176

(На основі остаточних даних для завершених досліджень та попередніх даних для досліджень, що тривають)

	● 2 спонсоровані клінічні дослідження фази 3 у пацієнтів (N=51): початкові дози від 84 мг до 100 мг МДМА^Е з додатковою дозою від 34 мг до 50 мг МДМА через 1,5-2 години після початкової дози. Кількість експозицій: 3 сеанси введення одноразової дози. MARR2 виключено, оскільки воно триває і є сліпим. ● 15 спонсорованих клінічних досліджень фази 2 за участю пацієнтів (N=194): початкові дози від 21 мг, 25 мг, 34 мг, 64мг, 68 мг, 84 мг, 100 мг, 106 мг, до 128 мг МДМА з додатковою половинною дозою через 1,5-2 години після початкової дози. Учасники, рандомізовані в групи від 21 мг до 64 мг МДМА в сліпих клінічних дослідженнях фази 2, мали відкритий перехід на активну дозу (від 84 мг до 106 мг МДМА). Кількість експозицій: від 1 до 6 сеансів прийому одноразової дози (1-3 сліпі, 2-3 відкриті експозиції). ● 2 спонсоровані клінічні дослідження фази 1 за участю здорових добровольців (N=113): початкові дози від 84 мг до 106 мг МДМА з додатковою дозою через 1,5-2 години після початкової дози. Кількість експозицій: 1-2 сеанси введення одноразової дози. ● 78 ініційованих дослідником клінічних досліджень фази 1 та фази 2 (N=1441), дози від 0,25 мг/кг до 3,1 мг/кг МДМА HCl (17,5-217 мг, виходячи з припущення про стандартну вагу 70 кг). Кількість експозицій: Щонайменше 1. Серцеві ускладнення у клінічних дослідженнях, що фінансуються MAPS Нижче наведені випадки серцевої безпеки, що спостерігалися в групі МДМА в клінічних дослідженнях фази 2 і 3, що фінансуються MAPS, на сьогоднішній день. Побічні реакції, що минали без лікування. • <i>Подовження інтервалу QT:</i> не повідомлялося • <i>Непритомність (постуральна):</i> 1 учасник з ПТСР, який отримував активну дозу (від 64 мг до 106 мг МДМА), та 3 учасники з ПТСР, які отримували активну дозу (від 68 мг до 128 мг МДМА), зазнали цієї ПР у сліпому дослідженні. • <i>Непритомність (непостуральна):</i> не повідомлялося • <i>Судоми:</i> не повідомлялося • <i>Загострення шлуночкової екстрасистолії:</i> 1 учасник з ПТСР, який отримував активну дозу (106 мг МДМА), зазнав цієї ПР в сліпому дослідженні. Учасник мав одну шлуночкову екстрасистолію на базовій ЕКГ до експозиції та шлуночкову екстрасистолію в анамнезі. Спостерігався під час п'ятої експозиції, тривалістю 1 день, повідомлено спонсору як очікувана СПР на основі госпіталізації для спостереження та подальшої оцінки. • <i>Шлуночкова тахікардія:</i> не повідомлялося • <i>Синусова тахікардія:</i> у 1 учасника з ПТСР, який отримував активну дозу МДМА в сліпому дослідженні MP-1, спостерігалася ця ПР. Повідомлялося через 12 днів після другої експозиції, тривалість 54 дні. • <i>Фібріляція шлуночків:</i> не повідомлялося • <i>Трипотінія:</i> не повідомлялося • <i>Поліморфна шлуночкова тахікардія <i>multisource de pointes</i>:</i> не повідомлялося
--	---

	• <i>Прискорене серцебиття</i>: 6 учасників відкритого дослідження 2 фази з ПТСР, які отримували активну дозу (від 68 мг до 128 мг МДМА), 4 учасники сліпого дослідження 3 фази з ПТСР, які отримували активну дозу (від 68 мг до 100 мг МДМА), та 1 учасник відкритого дослідження 2 фази з ПТСР, який отримував активну дозу (від 68 мг до 100 мг МДМА), зазнали цього ПР. • <i>Раптова смерть</i>: не повідомлялося
	У клінічному дослідженні фази 2 MR-8 учасники з контролюваною гіпертензією (підтримуваною в нормі за допомогою ліків) були допущені до участі, якщо вони пройшли ядерний стрес-тест і ультразвукове дослідження сонних артерій на додаток до нормальної ЕКГ під час скринінгу. Загалом було включено 4 особи з контролюваною гіпертензією, які отримували лікування (25 мг МДМА N=1, 64 мг МДМА N=1, 106 мг МДМА N=2). У 75% (3 з 4) учасників, які отримували 64 мг та 106 мг МДМА, спостерігалось транзиторне підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) вище 160 мм рт.ст. під час сліпих сеансів з 64 мг до 106 мг МДМА та у 67% (2 з 3) учасників, які отримували 84 мг до 106 мг МДМА, під час відкритих сеансів. Після прийому 25 мг МДМА не спостерігалось підвищення САТ >160 мм рт.ст. Серед цих 4 учасників пікові значення САТ під час сліпої експозиції МДМА становили 131 мм рт.ст. при прийомі 25 мг МДМА, 179 мм рт.ст. при прийомі 64 мг МДМА та 177 мм рт.ст. при прийомі 106 мг МДМА. Під час відкритого перехресного дослідження з 84 мг до 106 мг МДМА піковий САТ під час експозиції становив 193 мм рт.ст. Максимальний САТ для цих 7 учасників з контролюваною гіпертензією становив 193 мм рт.ст., що відбулося під час відкритого сеансу. Базові значення та підвищення після вживання МДМА виявилися вищими в цій підгрупі, ніж у загальній вибірці, але будь-яке значущє порівняння обмежене розміром вибірки. У жодного з учасників з контролюваною гіпертензією не спостерігалось ПР з боку серцево-судинної системи, а САТ повернувся до базового або близького до базового рівня на фінальному сеансі без додаткового прийому ліків. У клінічному плацебо-контрольованому дослідженні Фази 3 MAPP1 учасники з контролюваною гіпертензією (підтримуваною в нормі за допомогою ліків) були допущені до участі в дослідженні, якщо вони пройшли ядерний стрес-тест і УЗД сонних артерій на додаток до нормальної ЕКГ під час скринінгу. Було 7 учасників з контролюваною гіпертензією в анамнезі (n=3 МДМА), з цих трьох МДМА-учасників один мав транзиторне підвищення систолічного тиску > 180 мм рт.ст. після прийому препарату під час першої та другої сесії прийому (підвищення систолічного тиску > 40 мм рт.ст. порівняно з вимірюванням до прийому), а ще один мав транзиторне підвищення діастолічного тиску > 110 мм рт.ст. після прийому препарату під час другої сесії прийому (підвищення діастолічного тиску > 25 мм рт.ст. порівняно з вимірюванням до прийому). У жодного з учасників МДМА з контролюваною артеріальною гіпертензією не спостерігалось ПР з боку серцево-судинної системи. Систолічний та діастолічний тиск повернувся до вихідного або близького до вихідного рівня під час фінального вимірювання без будь-яких додаткових ліків або втручань.

^a У MR-1 учасники отримували або МДМА, або неактивне плацебо, але учасники, які вирішили продовжити участь

у відкритому перехресному дослідженні на Стадії 2, також отримували активну дозу МДМА (лише один учасник вирішив не продовжувати участь у Стадії 2 у МР-1 через сильну та стійку відповідь на плацебо.

^B У МР1-Е2 учасники раніше брали участь у МР-1. Ці учасники не враховувалися при остаточному підведенні підсумків.

^C У дослідженні МТ-1 використовується сліпе повне перехресне дослідження, в якому плацебо вводилося під час однієї сесії, а МДМА — під час іншої сесії.

^D Поточне дослідження MAPP2 має сліпий розподіл 1:1. Комбіновані сліпі експозиції не додавалися до загальної кількості МДМА або плацебо.

^E Значення в дослідженнях, що підтримуються спонсорами, відображають активну масу вільної основи МДМА, а не загальну масу МДМА HCl. Див. Додаткова таблиця 23: Діаграма перетворення солі МДМА в активну молекулу.

Додаткова таблиця 22: Діаграма перетворення солі МДМА в активну молекулу

Кількість капсул у кожній дозі МДМА HCl (мг)	МДМА HCl (мг)	МДМА (мг)
	12,5	11
	15	13
	25	21
	30	25
	37,5	32
	40	34
	50	42
	60	50
	62,5	53
2 x 37,5	75	64
2 x 40	80	68
2 x 50	100	84
3 x 37,5	112,5	96
2 x 60	120	100
2 x 62,5	125	106
4 x 37,5	150	128
2 x 60 + 40	160	134
3 x 60	180	150
3 x 62,5	187,5	159
6 x 37,5	225	192

Молекулярна маса (ММ) МДМА у вигляді безводної солі HCl (229,70 г/моль) та ММ МДМА як основи (193,25 г/моль) були використані для перерахунку мг МДМА HCl у мг МДМА (активна частина), округлених до найближчих мг, на капсулу. У дослідженнях, де вводили кілька капсул, перераховану кількість на капсулу перемножували.

Список використаних джерел

1. Yehuda, R., et al., *Post-traumatic stress disorder*. Nat Rev Dis Primers, 2015. **1**: p. 15057.
2. Shalev, A., I. Liberzon, and C. Marmar, *Post-Traumatic Stress Disorder*. N Engl J Med, 2017. **376**(25): p. 2459-2469.
3. Stefanovics, E.A., M.N. Potenza, and R.H. Pietrzak, *PTSD and obesity in U.S. military veterans: Prevalence, health burden, and suicidality*. Psychiatry Res, 2020. **291**: p.113242.
4. Dorrington, S., et al., *Trauma, post-traumatic stress disorder and psychiatric disorders in a middle-income setting: prevalence and comorbidity*. Br J Psychiatry, 2014. **205**(5): p. 383-9.
5. Tarrier, N. and L. Gregg, *Suicide risk in civilian PTSD patients--predictors of suicidal ideation, planning and attempts*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2004. **39**(8): p. 655-61.
6. Cipriani, A., et al., *Comparative efficacy and acceptability of pharmacological treatments for post-traumatic stress disorder in adults: a network meta-analysis*. Psychol Med, 2018. **48**(12): p. 1975-1984.
7. Lee, D.J., et al., *Psychotherapy Versus Pharmacotherapy for Posttraumatic Stress Disorder: Systemic Review and Meta-Analyses to Determine First-Line Treatments*. Depress Anxiety, 2016. **33**(9): p. 792-806.
8. Steenkamp, M.M., et al., *Psychotherapy for Military-Related PTSD: A Review of Randomized Clinical Trials*. JAMA, 2015. **314**(5): p. 489-500.
9. Bradley, R., et al., *A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD*. Am J Psychiatry, 2005. **162**(2): p. 214-27.
10. Brady, K., et al., *Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial*. JAMA, 2000. **283**(14): p. 1837-44.
11. Kolbrich, E.A., et al., *Physiological and subjective responses to controlled oral 3,4-methylenedioxymethamphetamine administration*. J Clin Psychopharmacol, 2008. **28**(4): p. 432-40.
12. Cami, J., et al., *Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"): psychomotor performance and subjective effects*. J Clin Psychopharmacol, 2000. **20**(4): p. 455-66.
13. Mas, M., et al., *Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in humans*. J Pharmacol Exp Ther, 1999. **290**(1): p. 136-45.
14. Harris, D.S., et al., *Subjective and hormonal effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans*. Psychopharmacology (Berl), 2002. **162**(4): p. 396-405.

15. Liechti, M.E., A. Gamma, and F.X. Vollenweider, *Gender differences in the subjective effects of MDMA*. Psychopharmacology (Berl), 2001. **154**(2): p. 161-8.
16. Tancer, M. and C.E. Johanson, *Reinforcing, subjective, and physiological effects of MDMA in humans: a comparison with d-amphetamine and mCPP*. Drug Alcohol Depend, 2003. **72**(1): p. 33-44.
17. Vollenweider, F.X., et al., *Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA ("ecstasy") in MDMA-naïve healthy volunteers*. Neuropsychopharmacology, 1998. **19**(4): p. 241-51.
18. de la Torre, R., et al., *Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans*. Br J Clin Pharmacol, 2000. **49**(2): p. 104-9.
19. Marks, D.M., C.U. Pae, and A.A. Patkar, *Triple reuptake inhibitors: a premise and promise*. Psychiatry Investig, 2008. **5**(3): p. 142-7.
20. Millan, M.J., *Dual- and triple-acting agents for treating core and co-morbid symptoms of major depression: novel concepts, new drugs*. Neurotherapeutics, 2009. **6**(1): p. 53-77.
21. Han, D.D. and H.H. Gu, *Comparison of the monoamine transporters from human and mouse in their sensitivities to psychostimulant drugs*. BMC Pharmacol, 2006. **6**: p. 6.
22. Liechti, M.E. and F.X. Vollenweider, *Which neuroreceptors mediate the subjective effects of MDMA in humans? A summary of mechanistic studies*. Hum Psychopharmacol, 2001. **16**(8): p. 589-598.
23. Murnane, K.S., et al., *Endocrine and neurochemical effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its stereoisomers in rhesus monkeys*. J Pharmacol Exp Ther, 2010. **334**(2): p. 642-50.
24. Setola, V., et al., *3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") induces fenfluramine-like proliferative actions on human cardiac valvular interstitial cells in vitro*. Mol Pharmacol, 2003. **63**(6): p. 1223-9.
25. Simmler, L.D., et al., *Monoamine transporter and receptor interaction profiles of a new series of designer cathinones*. Neuropharmacology, 2014. **79**: p. 152-60.
26. Carhart-Harris, R.L., et al., *The effect of acutely administered MDMA on subjective and BOLD-fMRI responses to favourite and worst autobiographical memories*. Int J Neuropsychopharmacol, 2014. **17**(4): p. 527-40.
27. Bedi, G., et al., *A window into the intoxicated mind? Speech as an index of psychoactive drug effects*. Neuropsychopharmacology, 2014. **39**(10): p. 2340-8.
28. Wardle, M.C., M.G. Kirkpatrick, and H. de Wit, *'Ecstasy' as a social drug: MDMA preferentially affects responses to emotional stimuli with social*

- content. Soc Cogn Affect Neurosci, 2014. **9**(8): p. 1076-81.
29. Wardle, M.C. and H. de Wit, *MDMA alters emotional processing and facilitates positive social interaction*. Psychopharmacology (Berl), 2014. **231**(21): p. 4219-29.
 30. Mitchell, J.M., et al., *MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study*. Nat Med, 2021. **27**(6): p. 1025-1033.
 31. Mithoefer, M.C., 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): p. 2735-2745.
 32. Feduccia, A.A., et al., *Breakthrough for trauma treatment: Safety and efficacy of MDMA-assisted psychotherapy compared to paroxetine and sertraline*. Frontiers in Psychiatry, 2019. **10**: p. 1-7.
 33. Jerome, L., et al., *Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials*. Psychopharmacology (Berl), 2020.
 34. Danforth, A., *Findings from a collective case study of the MDMA/ Ecstasy experiences of adults on the autism spectrum: Transcripts from Psychedelic Science 2013*. MAPS Bulletin, 2013. **23**(3): p. 30-35.
 35. Danforth, A.L., *Embracing Neurodiversity in Psychedelic Science: A Mixed-Methods Inquiry into the MDMA Experiences of Autistic Adults*. J Psychoactive Drugs, 2019: p. 1-9.
 36. Downing, J., *The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers*. J Psychoactive Drugs, 1986. **18**(4): p. 335-40.
 37. Lester, S.J., et al., *Cardiovascular effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine. A double-blind, placebo-controlled trial*. Ann Intern Med, 2000. **133**(12): p. 969-73.
 38. Bedi, G., et al., *Effects of MDMA on sociability and neural response to social threat and social reward*. Psychopharmacology (Berl), 2009. **207**(1): p. 73-83.
 39. Kirkpatrick, M.G., et al., *A direct comparison of the behavioral and physiological effects of methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans*. Psychopharmacology (Berl), 2012. **219**(1): p. 109-22.
 40. Grob, C., *MDMA research: preliminary investigations with human subjects*. Int J Drug Policy, 1998. **9**(2): p. 119-124.
 41. Mithoefer, M.C., et al., *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): p. 439-52.

42. Oehen, P., et al., *A randomized, controlled pilot study of MDMA (+/-3,4-Methylenedioxy-methamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD)*. J Psychopharmacol, 2013. **27(1)**: p. 40-52.
43. Baggott, M.J., et al., *MDMA Impairs Response to Water Intake in Healthy Volunteers*. Adv Pharmacol Sci, 2016. **2016**: p. 2175896.
44. Pacifici, R., et al., *[Immunomodulator properties of ecstasy (MDMA)]*. Ann Ist Super Sanita, 2000. **36(1)**: p. 69-75.
45. Freudenmann, R.W., F. Oxler, and S. Bernschneider-Reif, *The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents*. Addiction, 2006. **101(9)**: p. 1241-5.
46. Shulgin, A. and A. Shulgin, *Pihkal: A Chemical Love Story*. 1st ed. 1991, Berkeley, CA: Transform Press. 1-978.
47. Anderson, G.M.d., et al., *Absolute configuration and psychotomimetic activity*. NIDA Res Monogr, 1978. **22**: p. 8-15.
48. Shulgin, A.T. and D.E. Nichols, *Characterization of three new psychotomimetics, in The Pharmacology of Hallucinogens*, R.C. Stillman and R.E. Willette, Editors. 1978, Pergamon: New York.
49. Rudnick, G. and S.C. Wall, *The molecular mechanism of "ecstasy" [3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA)]: serotonin transporters are targets for MDMA-induced serotonin release*. Proc Natl Acad Sci USA, 1992. **89(5)**: p. 1817-21.
50. O'Neil, M.J., *The Merck Index: An Encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals*. Merck Research Laboratories, Merck and Co. Inc, Whitehouse station, New Jersey, 2006. **319**.
51. Greer, G. and R. Tolbert, *Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting*. J Psychoactive Drugs, 1986. **18(4)**: p. 319-27.
52. Hysek, C.M., et al., *MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior*. Soc Cogn Affect Neurosci, 2014. **9(11)**: p. 1645-52.
53. Kirkpatrick, M.G., et al., *Effects of MDMA and Intranasal oxytocin on social and emotional processing*. Neuropsychopharmacology, 2014. **39(7)**: p. 1654-63.
54. Adamson, S., *Through the gateway of the heart: Accounts of experiences With MDMA and other empathogenic substances*. 1985, San Francisco CA: Four Trees Publications.
55. Grinspoon, L. and J.B. Bakalar, *Can drugs be used to enhance the psychotherapeutic process?* Am J Psychother, 1986. **40(3)**: p. 393-404.
56. Nichols, D.E., *Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic*

- class: entactogens*. J Psychoactive Drugs, 1986. **18**(4): p. 305-13.
57. Greer, G. and R.J. Strassman, *Information on "Ecstasy"*. Am J Psychiatry, 1985. **142**(11): p. 1391.
 58. Greer, G.R. and R. Tolbert, *A method of conducting therapeutic sessions with MDMA*. J Psychoactive Drugs, 1998. **30**(4): p. 371-379.
 59. Metzner, R. and S. Adamson, *Using MDMA in healing, psychotherapy and spiritual practice, in Ecstasy, A Complete Guide: A Comprehensive Look at the Risks and Benefits of MDMA.*, J. Holland, Editor. 2001, Inner Traditions: Rochester VT. p. 182-207.
 60. Greer, G. and R. Tolbert, *The therapeutic use of MDMA., in Ecstasy: The clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA.*, S.J. Peroutka, Editor. 1990, Kluwer Academic: Boston, MA. p. 21-35.
 61. Beck, J. and M. Rosenbaum, *Pursuit of Ecstasy: The MDMA Experience*. 1994, Albany, NY: SUNY Press.
 62. US Department of Health and Human Services, S.A.a.M.H.S.A., Center for Behavioral Health Statistics and Quality, *National Survey on Drug Use and Health (NSDUH-2016-DS0001)*. 2018: Retrieved from <https://datafiles.samhsa.gov/>.
 63. Europol, E.M.C.f.D.a.D.A.a., *EU Drug Markets Report 2019*. 2019, Publications Office of the European Union: Luxembourg.
 64. Drug Enforcement Agency, *Scheduling of Controlled Substances: Scheduling of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) into Schedule 1 of the Controlled Substances Act: Remand*, DEA, Editor. 1988, Federal Register: Washington, DC. p. 5156-5160.
 65. Lawn, J.C., *On the Matter of MDMA Scheduling, in Docket No. 84-48*, Drug_Enforcement_Administration, Editor. 1986: Washington, DC.
 66. Henry, J.A., K.J. Jeffreys, and S. Dawling, *Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy")*. Lancet, 1992. **340**(8816): p. 384-7.
 67. Cohen, R.S. and J. Cocores, *Neuropsychiatric manifestations following the use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA: "Ecstasy")*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1997. **21**(4): p. 727-34.
 68. Williamson, S., et al., *Adverse effects of stimulant drugs in a community sample of drug users*. Drug Alcohol Depend, 1997. **44**(2-3): p. 87-94.
 69. Krystal, J.H., et al., *Chronic 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) use: effects on mood and neuropsychological function?* Am J Drug Alcohol Abuse, 1992. **18**(3): p. 331-41.
 70. McCann, U.D., et al., *Serotonin neurotoxicity after (+/-)3,4-methylene-dioxymethamphetamine (MDMA; "Ecstasy"): a controlled study in humans*. Neuropsychopharmacology, 1994. **10**(2): p. 129-38.

71. McCann, U.D., et al., *Cognitive performance in (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") users: a controlled study*. Psychopharmacology (Berl), 1999. **143**(4): p. 417-25.
72. Parrott, A.C. and J. Lasky, *Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a Saturday night dance*. Psychopharmacology (Berl), 1998. **139**(3): p. 261-8.
73. Ricaurte, G.A., et al., *Toxicodynamics and long-term toxicity of the recreational drug, 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy')*. Toxicol Lett, 2000. **112-113**: p. 143-6.
74. Baumann, M.H., et al., *Effects of dose and route of administration on pharmacokinetics of (+ or -)-3,4-methylenedioxymethamphetamine in the rat*. Drug Metab Dispos, 2009. **37**(11): p. 2163-70.
75. Biezonski, D.K. and J.S. Meyer, *The Nature of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-Induced Serotonergic Dysfunction: Evidence for and Against the Neurodegeneration Hypothesis*. Curr Neuropharmacol, 2011. **9**(1): p. 84-90.
76. Gouzoulis-Mayfrank, E. and J. Daumann, *The confounding problem of polydrug use in recreational ecstasy/MDMA users: a brief overview*. J Psychopharmacol, 2006. **20**(2): p. 188-93.
77. Rogers, G., et al., *The harmful health effects of recreational ecstasy: a systematic review of observational evidence*. Health Technol Assess, 2009. **13**(6): p. iii-iv, ix-xii, 1-315.
78. Bouso, J.C., et al., *MDMA-assisted psychotherapy using low doses in a small sample of women with chronic posttraumatic stress disorder*. J Psychoactive Drugs, 2008. **40**(3): p. 225-36.
79. Mithoefer, M.C., et al., *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, 2013. **27**(1): p. 28-39.
80. Bedi, G., D. Hyman, and H. de Wit, *Is ecstasy an "empathogen"? Effects of +/-3,4-methylenedioxymethamphetamine on prosocial feelings and identification of emotional states in others*. Biol Psychiatry, 2010. **68**(12): p. 1134-40.
81. Dumont, G.J., et al., *Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) administration*. Soc Neurosci, 2009. **4**(4): p. 359-66.
82. Farre, M., et al., *Pharmacological interaction between 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and paroxetine: pharmacological effects and pharmacokinetics*. J Pharmacol Exp Ther, 2007. **323**(3): p. 954-62.

83. Hysek, C.M., G. Domes, and M.E. Liechti, *MDMA enhances "mind reading" of positive emotions and impairs "mind reading" of negative emotions*. Psychopharmacology (Berl), 2012. **222**(2): p. 293-302.
84. van Wel, J.H., et al., *Effects of Acute MDMA Intoxication on Mood and Impulsivity: Role of the 5-HT(2) and 5-HT(1) Receptors*. PLoS One, 2012. **7**(7): p. e40187.
85. Wagner, A.C., et al., *Combining Cognitive-Behavioral Conjoint Therapy for PTSD with 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA): A Case Example*. J Psychoactive Drugs, 2019: p. 1-8.
86. Wang, J.B., et al., *Scaling Up: Multisite Open-Label Clinical Trials of MDMA-Assisted Therapy for Severe Posttraumatic Stress Disorder*. Journal of Humanistic Psychology, 2021: p. 00221678211023663.
87. Feduccia, A.A., J. Holland, and M.C. Mithoefer, *Progress and promise for the MDMA drug development program*. Psychopharmacology (Berl), 2018. **235**(2): p. 561-571.
88. Maples-Keller, J.L., et al., *A randomized controlled trial of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and fear extinction retention in healthy adults*. J Psychopharmacol, 2022: p. 2698811211069124.
89. Danforth, A.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): p. 3137-3148.
90. Wolfson, P.E., et al., *MDMA-assisted psychotherapy for treatment of anxiety and other psychological distress related to life-threatening illnesses: a randomized pilot study*. Sci Rep, 2020. 10(1): p. 20442.
91. Lyon, R.A., R.A. Glennon, and M. Titeler, *3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA): stereoselective interactions at brain 5-HT1 and 5-HT2 receptors*. Psychopharmacology (Berl), 1986. **88**(4): p. 525-6.
92. Shulgin, A.T., *The background and chemistry of MDMA*. J Psychoactive Drugs, 1986. **18**(4): p. 291-304.
93. Navarro, M., et al., *Usefulness of saliva for measurement of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its metabolites: correlation with plasma drug concentrations and effect of salivary pH*. Clin Chem, 2001. **47**(10): p. 1788-95.
94. Nair, J.B., et al., *Fully Validated, Multi-Kilogram cGMP Synthesis of MDMA*. ACS Omega, 2022. **7**(1): p. 900-907.
95. Hardman, H.F., C.O. Haavik, and M.H. Seevers, *Relationship of the structure of mescaline and seven analogs to toxicity and behavior in five species of laboratory animals*. Toxicol Appl Pharmacol, 1973. **25**(2): p. 299-309.

96. Gardani, M., R.N. Blance, and S.M. Biello, *MDMA alters the response of the mammalian circadian clock in hamsters: effects on re-entrainment and triazolam-induced phase shifts*. Brain Res, 2005. **1046**(1-2): p. 105-15.
97. Mechan, A., et al., *Pharmacokinetic profile of single and repeated oral doses of MDMA in squirrel monkeys: relationship to lasting effects on brain serotonin neurons*. Neuropsychopharmacology, 2006. **31**(2): p. 339-50.
98. Wang, X., et al., *(+/-)-3,4-Methylenedioxymethamphetamine administration to rats does not decrease levels of the serotonin transporter protein or alter its distribution between endosomes and the plasma membrane*. J Pharmacol Exp Ther, 2005. **314**(3): p. 1002-12.
99. Frith, C.H., et al., *Toxicity of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in the dog and the rat*. Fundam Appl Toxicol, 1987. **9**(1): p. 110-9.
100. Frith, C.H. and W. Slikker, *28-Day Oral Toxicity of Methylenedioxymethamphetamine hydrochloride in rats: Protocol # EMD-SC-002*. 1985, MAPS: Unpublished.
101. Johnson, M.P., A.J. Hoffman, and D.E. Nichols, *Effects of the enantiomers of MDA, MDMA and related analogues on [3H]serotonin and [3H]dopamine release from superfused rat brain slices*. Eur J Pharmacol, 1986. **132**(2-3): p. 269-76.
102. Cole, J.C. and H.R. Sumnall, *The pre-clinical behavioural pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)*. Neurosci Biobehav Rev, 2003. **27**(3): p. 199-217.
103. Zsilla, G., et al., *3,4-Methylenedioxymethamphetamine, mephedrone, and beta-phenylethylamine release dopamine from the cytoplasm by means of transporters and keep the concentration high and constant by blocking reuptake*. Eur J Pharmacol, 2018. **837**: p. 72-80.
104. Fitzgerald, J.L. and J.J. Reid, *Effects of methylenedioxymethamphetamine on the release of monoamines from rat brain slices*. Eur J Pharmacol, 1990. **191**(2): p. 217-20.
105. Kankaanpaa, A., et al., *The acute effects of amphetamine derivatives on extracellular serotonin and dopamine levels in rat nucleus accumbens*. Pharmacol Biochem Behav, 1998. **59**(4): p. 1003-9.
106. Verrico, C.D., G.M. Miller, and B.K. Madras, *MDMA (Ecstasy) and human dopamine, norepinephrine, and serotonin transporters: implications for MDMA-induced neurotoxicity and treatment*. Psychopharmacology (Berl), 2007. **189**(4): p. 489-503.
107. Cozzi, N.V., et al., *Inhibition of plasma membrane monoamine transporters by beta-ketoamphetamines*. Eur J Pharmacol, 1999. **381**(1): p. 63-9.
108. Partilla, J.S., et al., *Interaction of amphetamines and related compounds at the vesicular monoamine transporter*. J Pharmacol Exp Ther, 2006.

- 319**(1): p. 237-46.
109. Bogen, I.L., et al., *Short- and long-term effects of MDMA ("ecstasy") on synaptosomal and vesicular uptake of neurotransmitters in vitro and ex vivo*. *Neurochem Int*, 2003. **43**(4-5): p. 393-400.
 110. Gu, X.F. and E.C. Azmitia, *Integrative transporter-mediated release from cytoplasmic and vesicular 5-hydroxytryptamine stores in cultured neurons*. *Eur J Pharmacol*, 1993. **235**(1): p. 51-7.
 111. Leonardi, E.T. and E.C. Azmitia, *MDMA (ecstasy) inhibition of MAO type A and type B: comparisons with fenfluramine and fluoxetine (Prozac)*. *Neuropsychopharmacology*, 1994. **10**(4): p. 231-8.
 112. Pilgrim, J.L., et al., *Serotonin toxicity involving MDMA (ecstasy) and moclobemide*. *Forensic Sci Int*, 2012. **215**(1-3): p. 184-8.
 113. Vuori, E., et al., *Death following ingestion of MDMA (ecstasy) and moclobemide*. *Addiction*, 2003. **98**(3): p. 365-8.
 114. Slikker, W., Jr., et al., *Behavioral and neurochemical effects of orally administered MDMA in the rodent and nonhuman primate*. *Neurotoxicology*, 1989. **10**(3): p. 529-42.
 115. Mlinar, B. and R. Corradetti, *Endogenous 5-HT, released by MDMA through serotonin transporter- and secretory vesicle-dependent mechanisms, reduces hippocampal excitatory synaptic transmission by preferential activation of 5-HT_{1B} receptors located on CA1 pyramidal neurons*. *Eur J Neurosci*, 2003. **18**(6): p. 1559-71.
 116. Rothman, R.B. and M.H. Baumann, *Monoamine transporters and psychostimulant drugs*. *Eur J Pharmacol*, 2003. **479**(1-3): p. 23-40.
 117. Gudelsky, G.A. and B.K. Yamamoto, *Actions of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on cerebral dopaminergic, serotonergic and cholinergic neurons*. *Pharmacol Biochem Behav*, 2008. **90**(2): p. 198-207.
 118. Feduccia, A.A., N. Kongovi, and C.L. Duvauchelle, *Heat increases MDMA-enhanced NAcc 5-HT and body temperature, but not MDMA self-administration*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2010. **20**(12): p. 884-94.
 119. Yamamoto, B.K. and L.J. Spanos, *The acute effects of methylenedioxymethamphetamine on dopamine release in the awake-behaving rat*. *Eur J Pharmacol*, 1988. **148**(2): p. 195-203.
 120. Shankaran, M. and G.A. Gudelsky, *Effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on hippocampal dopamine and serotonin*. *Pharmacol Biochem Behav*, 1998. **61**(4): p. 361-6.
 121. Bradbury, S., et al., *Acquisition of MDMA self-administration: pharmacokinetic factors and MDMA-induced serotonin release*. *Addict Biol*, 2014. **19**(5): p. 874-84.

122. Lazenka, M.F., et al., *Sex differences in abuse-related neurochemical and behavioral effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in rats*. Pharmacol Biochem Behav, 2017. **152**: p. 52-60.
123. Acquas, E., et al., *Intravenous administration of ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) enhances cortical and striatal acetylcholine release in vivo*. Eur J Pharmacol, 2001. **418**(3): p. 207-11.
124. Nair, S.G. and G.A. Gudelsky, *3,4-Methylenedioxymethamphetamine enhances the release of acetylcholine in the prefrontal cortex and dorsal hippocampus of the rat*. Psychopharmacology (Berl), 2006. **184**(2): p. 182-9.
125. Battaglia, G., et al., *Pharmacologic profile of MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) at various brain recognition sites*. Eur J Pharmacol, 1988. **149**(1-2): p. 159-63.
126. Jones, D.C., S.S. Lau, and T.J. Monks, *Thioether metabolites of 3,4-methylenedioxyamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine inhibit human serotonin transporter (hSERT) function and simultaneously stimulate dopamine uptake into hSERT-expressing SK-N-MC cells*. J Pharmacol Exp Ther, 2004. **311**(1): p. 298-306.
127. PDSP, *MDMA receptor binding profiles from Psychoactive Drug Screening Program Database Contract # NO1MH32004 (NIMH PDSP), with data accessed between November 12 and November 14, 2007*. 2007, National Institute of Mental Health.
128. Giannaccini, G., et al., *Short-term effects of 3,4-methylen-dioxy-metamphetamine (MDMA) on 5-HT(1A) receptors in the rat hippocampus*. Neurochem Int, 2007. **51**(8): p. 496-506.
129. Brunner, D. and R. Hen, *Insights into the neurobiology of impulsive behavior from serotonin receptor knockout mice*. Ann N Y Acad Sci, 1997. **836**: p. 81-105.130.
130. Graeff, F.G., et al., *Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression*. Pharmacol Biochem Behav, 1996. **54**(1): p. 129-41.
131. Glennon, R.A. and R. Young, *MDMA stimulus generalization to the 5-HT(1A) serotonin agonist 8-hydroxy-2- (di-n-propylamino)tetralin*. 2000. **66**(3): p. 483-488.
132. Glennon, R.A., et al., *N-Methyl-1-(4-methoxyphenyl)-2-aminopropane (PMMA) and N-Methyl-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-aminopropane (MDMA) produce non-identical discriminative stimuli in rats*. Pharmacol Biochem Behav, 2007. **86**(3): p. 477-84.
133. Schechter, M.D., *Discriminative profile of MDMA*. Pharmacol Biochem Behav, 1986. **24**(6): p. 1533-7.
134. Webster, J.I., D.N. Harper, and S. Schenk, *Generalization of serotonin*

- and dopamine ligands to the discriminative stimulus effects of different doses of *+/-3,4-methylenedioxymethamphetamine*. *Behav Pharmacol*, 2017. **28**(4): p. 245-254.
135. Schenk, S. and Q. Highgate, *Dopamine and serotonin antagonists fail to alter the discriminative stimulus properties of +/-methylenedioxymethamphetamine*. *Behav Pharmacol*, 2019. **30**(4): p. 327-334.
 136. Nair, S.G. and G.A. Gudelsky, *3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) enhances the release of acetylcholine by 5-HT₄ and D₁ receptor mechanisms in the rat prefrontal cortex*. *Synapse*, 2005. **58**(4): p. 229-35.
 137. Kuteykin-Teplyakov, K. and R. Maldonado, *Looking for prosocial genes: ITRAQ analysis of proteins involved in MDMA-induced sociability in mice*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014. **24**(11): p. 1773-83.
 138. Belmer, A., et al., *Positive regulation of raphe serotonin neurons by serotonin 2B receptors*. *Neuropsychopharmacology*, 2018. **43**(7): p. 1623-1632.
 139. Bankson, M.G. and B.K. Yamamoto, *Serotonin-GABA interactions modulate MDMA-induced mesolimbic dopamine release*. *J Neurochem*, 2004. **91**(4): p. 852-9.
 140. Cordero-Erausquin, M., et al., *Nicotinic receptor function: new perspectives from knockout mice*. *Trends Pharmacol Sci*, 2000. **21**(6): p. 211-7.
 141. Llabres, S., et al., *Molecular basis of the selective binding of MDMA enantiomers to the alpha4beta2 nicotinic receptor subtype: synthesis, pharmacological evaluation and mechanistic studies*. *Eur J Med Chem*, 2014. **81**: p. 35-46.
 142. Jorgensen, H., et al., *Serotonin receptors involved in vasopressin and oxytocin secretion*. *J Neuroendocrinol*, 2003. **15**(3): p. 242-9.
 143. Forsling, M.L., et al., *The effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') and its metabolites on neurohypophysial hormone release from the isolated rat hypothalamus*. *Br J Pharmacol*, 2002. **135**(3): p. 649-56.
 144. Thompson, M.R., et al., *A role for oxytocin and 5-HT(1A) receptors in the prosocial effects of 3,4 methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy")*. *Neuroscience*, 2007. **146**(2): p. 509-14.
 145. Morley, K.C., J.C. Arnold, and I.S. McGregor, *Serotonin (1A) receptor involvement in acute 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) facilitation of social interaction in the rat*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005. **29**(5): p. 648-57.
 146. Broadbear, J.H., et al., *Oxytocinergic regulation of endogenous as well as drug-induced mood*. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014. **119**: p. 61-71.

147. Pettie, M., et al., *A genetic deletion of the serotonin transporter differentially influences the behavioural effects of MDMA*. J Psychopharmacol, 2019. **33**(3): p. 355-363.
148. Ferraz de Paula, V., et al., *Methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) Decreases Neutrophil Activity and Alters Leukocyte Distribution in Bone Marrow, Spleen and Blood*. Neuroimmunomodulation, 2009. **16**(3): p. 191-200.
149. Nash, J.F., Jr., H.Y. Meltzer, and G.A. Gudelsky, *Elevation of serum prolactin and corticosterone concentrations in the rat after the administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine*. J Pharmacol Exp Ther, 1988. **245**(3): p. 873-9.
150. Connor, T.J., J.P. Kelly, and B.E. Leonard, *An assessment of the acute effects of the serotonin releasers methylenedioxymethamphetamine, methylenedioxyamphetamine and fenfluramine on immunity in rats*. Immunopharmacology, 2000. **46**(3): p. 223-35.
151. Murnane, K.S., et al., *The neuropharmacology of prolactin secretion elicited by 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"): a concurrent microdialysis and plasma analysis study*. Horm Behav, 2012. **61**(2): p. 181-90.
152. Tiangco, D.A., et al., *3,4-Methylenedioxymethamphetamine activates nuclear factor-kappaB, increases intracellular calcium, and modulates gene transcription in rat heart cells*. Cardiovasc Toxicol, 2005. **5**(3): p. 301-10.
153. Schindler, C.W., et al., *Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its main metabolites on cardiovascular function in conscious rats*. Br J Pharmacol, 2014. **171**(1): p. 83-91.
154. Fallon, J.K., et al., *Action of MDMA (ecstasy) and its metabolites on arginine vasopressin release*. Ann N Y Acad Sci, 2002. **965**: p. 399-409.
155. Fonsart, J., et al., *Sprague-Dawley rats display sex-linked differences in the pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its metabolite 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA)*. Toxicol Appl Pharmacol, 2009. **241**(3): p. 339-47.
156. Malpass, A., et al., *Acute toxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in Sprague-Dawley and Dark Agouti rats*. Pharmacol Biochem Behav, 1999. **64**(1): p. 29-34.
157. Palenicek, T., et al., *Increased sensitivity to the acute effects of MDMA ("ecstasy") in female rats*. Physiol Behav, 2005. **86**(4): p. 546-53.
158. Davis, W.M., H.T. Hatoum, and I.W. Waters, *Toxicity of MDA (3,4-methylenedioxyamphetamine) considered for relevance to hazards of MDMA (Ecstasy) abuse*. Alcohol Drug Res, 1987. **7**(3): p. 123-34.
159. Fantegrossi, W.E., et al., *Pharmacological characterization of the effects*

- of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") and its enantiomers on lethality, core temperature, and locomotor activity in singly housed and crowded mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 2003. **166**(3): p. 202-11.
160. Mahmood, I. and J.D. Balian, *Interspecies scaling: a comparative study for the prediction of clearance and volume using two or more than two species*. *Life Sci*, 1996. **59**(7): p. 579-85.
 161. Fantegrossi, W.E., et al., *Nantenine: an antagonist of the behavioral and physiological effects of MDMA in mice*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2004. **173**(3-4): p. 270-7.
 162. Meyer, J.S., et al., *Neural effects of MDMA as determined by functional magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in awake marmoset monkeys*. *Ann N Y Acad Sci*, 2006. **1074**: p. 365-76.
 163. Molliver, M.E., et al., *Neurotoxicity of MDMA and related compounds: anatomic studies*. *Ann N Y Acad Sci*, 1990. **600**: p. 649-61; discussion 661-4.
 164. O'Callaghan, J.P. and D.B. Miller, *Neurotoxicity profiles of substituted amphetamines in the C57BL/6J mouse*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994. **270**(2): p. 741-51.
 165. Sabol, K.E., et al., *Amphetamine analogs have differential effects on DRL 36-s schedule performance*. *Psychopharmacology (Berl)*, 1995. **121**(1): p. 57-65.
 166. Miller, D.B. and J.P. O'Callaghan, *Neurotoxicity of d-amphetamine in the C57BL/6J and CD-1 mouse. Interactions with stress and the adrenal system*. *Ann N Y Acad Sci*, 1996. **801**: p. 148-67.
 167. Collins, S.A., G.A. Gudelsky, and B.K. Yamamoto, *MDMA-induced loss of parvalbumin interneurons within the dentate gyrus is mediated by 5HT_{2A} and NMDA receptors*. *Eur J Pharmacol*, 2015. **761**: p. 95-100.
 168. Ma, K.H., et al., *Effects of dextromethorphan on MDMA-induced serotonergic aberration in the brains of non-human primates using [(123) I]-ADAM/SPECT*. *Sci Rep*, 2016. **6**: p. 38695.
 169. Karimi, S., M. Jahanshahi, and M.J. Golalipour, *The Effect of MDMA-Induced Anxiety on Neuronal Apoptosis in Adult Male Rats' Hippocampus*. *Folia Biol (Praha)*, 2014. **60**(4): p. 187-91.
 170. Isbister, G.K. and N.A. Buckley, *The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment*. *Clin Neuropharmacol*, 2005. **28**(5): p. 205-14.
 171. Gillman, P.K., *Ecstasy, serotonin syndrome and the treatment of hyperpyrexia*. *Med J Aust*, 1997. **167**(2): p. 109, 111.
 172. Mueller, P.D. and W.S. Korey, *Death by "ecstasy": the serotonin syndrome?* *Ann Emerg Med*, 1998. **32**(3 Pt 1): p. 377-80.
 173. Dutta, R.R., M.A. Taffe, and C.D. Mandyam, *Chronic administration*

of amphetamines disturbs development of neural progenitor cells in young adult nonhuman primates. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018. **85**: p. 46-53.

174. Frith, C.H. and W. Slikker, *28-Day Oral Toxicity of Methylenedioxymethamphetamine hydrochloride in dogs: Protocol # EMD-SC-001.* 1985: Unpublished: MAPS [As Earth Metabolic Design Laboratories].
175. Selken, J. and D.E. Nichols, *Alpha1-adrenergic receptors mediate the locomotor response to systemic administration of (+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in rats.* Pharmacol Biochem Behav, 2007. **86**(4): p. 622-30.
176. Fletcher, P.J., J. Sinyard, and G.A. Higgins, *The effects of the 5-HT(2C) receptor antagonist SB242084 on locomotor activity induced by selective, or mixed, indirect serotonergic and dopaminergic agonists.* Psychopharmacology (Berl), 2006. **187**(4): p. 515-25.
177. Crean, R.D., et al., *Effects of (+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine, (+/-)-3,4-methylenedioxyamphetamine and methamphetamine on temperature and activity in rhesus macaques.* Neuroscience, 2006. **142**(2): p. 515-25.
178. Bhattacharya, S.K., A. Bhattacharya, and S. Ghosal, *Anxiogenic activity of methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy): an experimental study.* Biogenic Amines, 1998. **7**: p. 217-237.
179. Ho, Y.J., et al., *Acute and long-term consequences of single MDMA administration in relation to individual anxiety levels in the rat.* Behav Brain Res, 2004. **149**(2): p. 135-44.
180. Budzynska, B., et al., *Acute behavioral effects of co-administration of mephedrone and MDMA in mice.* Pharmacol Rep, 2017. **69**(2): p. 199-205.
181. Mechan, A.O., et al., *A study of the effect of a single neurotoxic dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "ecstasy") on the subsequent long-term behaviour of rats in the plus maze and open field.* Psychopharmacology (Berl), 2002. **159**(2): p. 167-75.
182. Gurtman, C.G., et al., *Increased anxiety in rats after 3,4-methylenedioxymethamphetamine: association with serotonin depletion.* Eur J Pharmacol, 2002. **446**(1-3): p. 89-96.
183. Clemens, K.J., et al., *MDMA ("ecstasy"), methamphetamine and their combination: long-term changes in social interaction and neurochemistry in the rat.* Psychopharmacology (Berl), 2004. **173**(3-4): p. 318-25.
184. Ando, R.D., et al., *Partial lesion of the serotonergic system by a single dose of MDMA results in behavioural disinhibition and enhances acute MDMA-induced social behaviour on the social interaction test.* Neuropharmacology, 2006. **50**(7): p. 884-96.

185. Garcia-Pardo, M.P., et al., *Cognitive and behavioural effects induced by social stress plus MDMA administration in mice*. Behav Brain Res, 2017. **319**: p. 63-72.
186. Thompson, M.R., G.E. Hunt, and I.S. McGregor, *Neural correlates of MDMA ("Ecstasy")-induced social interaction in rats*. Soc Neurosci, 2009. **4**(1): p. 60-72.
187. Hunt, G.E., et al., *MDMA-induced c-Fos expression in oxytocin-containing neurons is blocked by pretreatment with the 5-HT-1A receptor antagonist WAY 100635*. Brain Res Bull, 2011. **86**(1-2): p. 65-73.
188. Hasler, F., et al., *Investigation of serotonin-1A receptor function in the human psychopharmacology of MDMA*. J Psychopharmacol, 2009. **23**(8): p. 923-35.
189. Hysek, C.M., F.X. Vollenweider, and M.E. Liechti, *Effects of a beta-blocker on the cardiovascular response to MDMA (Ecstasy)*. Emerg Med J, 2010. **27**(8): p. 586-9.
190. van Wel, J.H., et al., *Blockade of 5-HT(2) Receptor Selectively Prevents MDMA-Induced Verbal Memory Impairment*. Neuropsychopharmacology, 2011. **36**(9): p. 1932-9.
191. Liester, M.B., et al., *Phenomenology and sequelae of 3,4-methylenedioxymethamphetamine use*. J Nerv Ment Dis, 1992. **180**(6): p. 345-52; discussion 353-4.
192. Peroutka, S.J., H. Newman, and H. Harris, *Subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in recreational users*. Neuropsychopharmacology, 1988. **1**(4): p. 273-7.
193. Solowij, N., W. Hall, and N. Lee, *Recreational MDMA use in Sydney: a profile of 'Ecstasy' users and their experiences with the drug*. Br J Addict, 1992. **87**(8): p. 1161-72.
194. Pitts, E.G., et al., *3,4-Methylenedioxymethamphetamine Increases Affiliative Behaviors in Squirrel Monkeys in a Serotonin 2A Receptor-Dependent Manner*. Neuropsychopharmacology, 2017.
195. Edsinger, E. and G. Dolen, *A Conserved Role for Serotonergic Neurotransmission in Mediating Social Behavior in Octopus*. Curr Biol, 2018. **28**(19): p. 3136-3142 e4.
196. Stewart, A., et al., *Behavioral effects of MDMA ('ecstasy') on adult zebrafish*. Behav Pharmacol, 2011. **22**(3): p. 275-80.
197. Taffe, M.A., et al., *Functional consequences of repeated (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) treatment in rhesus monkeys*. Neuropsychopharmacology, 2001. **24**(3): p. 230-9.
198. Goodwin, A.K. and L.E. Baker, *A three-choice discrimination procedure dissociates the discriminative stimulus effects of d-amphetamine and (+/-)-MDMA in rats*. Exp Clin Psychopharmacol, 2000. **8**(3): p. 415-23.

199. Goodwin, A.K., et al., *Behavioral effects and pharmacokinetics of (+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy) after intragastric administration to baboons*. J Pharmacol Exp Ther, 2013. **345**(3): p. 342-53.
200. Plaza-Zabala, A., et al., *Effects of repeated MDMA administration on the motivation for palatable food and extinction of operant responding in mice*. Psychopharmacology (Berl), 2010. **208**(4): p. 563-73.
201. Mohr, D., et al., *Acute and long-term effect of MDMA on startle reflex and prepulse inhibition in rats*. Behav Pharmacol, 2007. **18**: p. S14-S14.
202. Arrue, A., F.M. Gomez, and M.T. Giralt, *Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') on the jaw-opening reflex and on the alpha-adrenoceptors which regulate this reflex in the anesthetized rat*. Eur J Oral Sci, 2004. **112**(2): p. 127-33.
203. Gordon, C.J., *Thermophysiological responses to hyperthermic drugs: extrapolating from rodent to human*. Prog Brain Res, 2007. **162**: p. 63-79.
204. Reveron, M.E., E.Y. Maier, and C.L. Duvauchelle, *Experience-dependent changes in temperature and behavioral activity induced by MDMA*. Physiol Behav, 2006. **89**(3): p. 358-63.
205. Concheiro, M., et al., *Nonlinear pharmacokinetics of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its pharmacodynamic consequences in the rat*. Drug Metab Dispos, 2014. **42**(1): p. 119-25.
206. Musolino, S.T., et al., *Improved method for optical fiber temperature probe implantation in brains of free-moving rats*. J Neurosci Methods, 2019. **313**: p. 24-28.
207. Kiyatkin, E.A., et al., *Critical role of peripheral vasoconstriction in fatal brain hyperthermia induced by MDMA (Ecstasy) under conditions that mimic human drug use*. J Neurosci, 2014. **34**(23): p. 7754-62.
208. Dafters, R.I., *Effect of ambient temperature on hyperthermia and hyperkinesis induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "ecstasy") in rats*. Psychopharmacology (Berl), 1994. **114**(3): p. 505-8.
209. Malberg, J.E. and L.S. Seiden, *Small changes in ambient temperature cause large changes in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-induced serotonin neurotoxicity and core body temperature in the rat*. J Neurosci, 1998. **18**(13): p. 5086-94.
210. Feio-Azevedo, R., et al., *Aged rats are more vulnerable than adolescents to "ecstasy"-induced toxicity*. Arch Toxicol, 2018. **92**(7): p. 2275-2295.
211. Gordon, C.J., et al., *Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on autonomic thermoregulatory responses of the rat*. Pharmacol Biochem Behav, 1991. **38**(2): p. 339-44.
212. Pedersen, N.P. and W.W. Blessing, *Cutaneous vasoconstriction contributes*

- to hyperthermia induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) in conscious rabbits. *J Neurosci*, 2001. **21**(21): p. 8648-54.
213. Von Huben, S.N., et al., *Impact of ambient temperature on hyperthermia induced by (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine in rhesus macaques*. *Neuropsychopharmacology*, 2007. **32**(3): p. 673-81.
 214. Bowyer, J.F., et al., *Plasma levels of parent compound and metabolites after doses of either d-fenfluramine or d-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) that produce long-term serotonergic alterations*. *Neurotoxicology*, 2003. **24**(3): p. 379-90.
 215. Freedman, R.R., C.E. Johanson, and M.E. Tancer, *Thermoregulatory effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2005. **183**(2): p. 248-56.
 216. Crean, R.D., S.A. Davis, and M.A. Taffe, *Oral administration of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine and (+)methamphetamine alters temperature and activity in rhesus macaques*. *Pharmacol Biochem Behav*, 2007. **87**(1): p. 11-9.
 217. Banks, M.L., et al., *Ambient temperature effects on 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced thermodysregulation and pharmacokinetics in male monkeys*. *Drug Metab Dispos*, 2007. **35**(10): p. 1840-5.
 218. De La Torre, R., et al., *Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans: Non-linear pharmacokinetics of MDMA*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2002. **49**(2): p. 104-109.
 219. Abbas, R., et al., *A Thorough QT Study to Evaluate the Effects of a Supratherapeutic Dose of Sertraline on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects*. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2020. **9**(3): p. 307-320.
 220. Otsuka, Y., *Paroxetine-induced QTc prolongation*. *J Gen Fam Med*, 2017. **18**(6): p. 442- 445.
 221. Vandeputte, C. and J.R. Docherty, *Vascular actions of 3,4- methylenedioxymethamphetamine in alpha(2A/D)-adrenoceptor knockout mice*. *Eur J Pharmacol*, 2002. **457**(1): p. 45-9.
 222. Bexis, S. and J.R. Docherty, *Effects of MDMA, MDA and MDEA on blood pressure, heart rate, locomotor activity and body temperature in the rat involve alpha-adrenoceptors*. *Br J Pharmacol*, 2006. **147**(8): p. 926-34.
 223. Bexis, S. and J.R. Docherty, *Role of alpha2A-adrenoceptors in the effects of MDMA on body temperature in the mouse*. *Br J Pharmacol*, 2005. **146**(1): p. 1-6.
 224. Quinn, S.T., et al., *Blockade of noradrenaline transport abolishes 4-methylthioamphetamine-induced contraction of the rat aorta in vitro*. *Auton Autacoid Pharmacol*, 2006. **26**(4): p. 335-44.
 225. Hysek, C.M., et al., *Effects of the alpha(2)-adrenergic agonist*

- clonidine on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy volunteers.* J Pharmacol Exp Ther, 2012. **340**(2): p. 286-94.
226. Hysek, C.M. and M.E. Liechti, *Effects of MDMA alone and after pretreatment with reboxetine, duloxetine, clonidine, carvedilol, and doxazosin on pupillary light reflex.* Psychopharmacology (Berl), 2012. **224**(3): p. 363-76.
 227. Hysek, C.M., et al., *Carvedilol inhibits the cardiostimulant and thermogenic effects of MDMA in humans: Lost in translation.* Br J Pharmacol, 2013. **170**(6): p. 1273-5.
 228. Hysek, C.M., et al., *Duloxetine inhibits effects of MDMA ("ecstasy") in vitro and in humans in a randomized placebo-controlled laboratory study.* PLoS One, 2012. **7**(5): p. e36476.
 229. Fonseca, D.A., et al., *Hyperthermia Severely Affects the Vascular Effects of MDMA and Metabolites in the Human Internal Mammary Artery In Vitro.* Cardiovasc Toxicol, 2017. **17**(4): p. 405-416.
 230. van der Schier, R., et al., *Opioid-induced respiratory depression: reversal by non-opioid drugs.* F1000Prime Rep, 2014. 6: p. 79.
 231. Goad, P.T., *Acute and subacute oral toxicity study of MDMA in rats (protocol number: EMD-AT-001, 1985)* 1986: Unpublished; MAPS [Earth Metabolic Design Laboratories].
 232. Vizeli, P. and M.E. Liechti, *Safety pharmacology of acute MDMA administration in healthy subjects.* J Psychopharmacol, 2017. **31**(5): p. 576-588.
 233. Farah, R. and R. Farah, *Ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine)-induced inappropriate antidiuretic hormone secretion.* Pediatr Emerg Care, 2008. **24**(9): p. 615-7.
 234. Esposito, P., et al., *The syndrome of inappropriate antidiuresis: pathophysiology, clinical management and new therapeutic options.* Nephron Clin Pract, 2011. **119**(1): p. c62-73; discussion c73.
 235. Laycock, J., *Introduction to vasopressin.* Perspectives on vasopressin. London: World Scientific Publishing Company, Imperial College Press, 2010: p. 1-16.
 236. Forsling, M., et al., *Arginine vasopressin release in response to the administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"): is metabolism a contributory factor?* J Pharm Pharmacol, 2001. **53**(10): p. 1357-63.
 237. Tasker, J.G., et al., *Cell biology of oxytocin and vasopressin cells, in Hormones, brain and behavior*, Pfaff D.W., et al., Editors. 2002, Academic Press: London. p. 811-842.
 238. Burbach, J., L. Young, and J. Russell, *Oxytocin: synthesis, secretion, and*

- reproductive functions*. Knobil and Neill's physiology of reproduction, 2006. **2**: p. 3055-3128.
239. Hargreaves, G.A., et al., *High ambient temperature increases 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy")-induced Fos expression in a region-specific manner*. Neuroscience, 2007. **145**(2): p. 764-74.
 240. Stanley, N., A. Salem, and R.J. Irvine, *The effects of co-administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") or para-methoxyamphetamine and moclobemide at elevated ambient temperatures on striatal 5-HT, body temperature and behavior in rats*. Neuroscience, 2007. **146**(1): p. 321-9.
 241. McNamara, R., et al., *Caffeine promotes hyperthermia and serotonergic loss following co-administration of the substituted amphetamines, MDMA ("Ecstasy") and MDA ("Love")*. Neuropharmacology, 2006. **50**(1): p. 69-80.
 242. Kasai, M., et al., *The effects of mirtazapine and fluoxetine on hyperthermia induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in rats*. Neurosci Lett, 2011. **499**(1): p. 24-7.
 243. Thompson, M.R., et al., *Chronic fluoxetine treatment partly attenuates the long-term anxiety and depressive symptoms induced by MDMA ("Ecstasy") in rats*. Neuropsychopharmacology, 2004. **29**(4): p. 694-704.
 244. Upreti, V.V. and N.D. Eddington, *Fluoxetine pretreatment effects pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ECSTASY) in rat*. J Pharm Sci, 2008. **97**(4): p. 1593-605.
 245. Mueller, M., et al., *Nonlinear pharmacokinetics of (+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") and its major metabolites in squirrel monkeys at plasma concentrations of MDMA that develop after typical psychoactive doses*. J Pharmacol Exp Ther, 2008. **327**(1): p. 38-44.
 246. Mueller, M., et al., *Metabolism and disposition of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") in baboons after oral administration: comparison with humans reveals marked differences*. J Pharmacol Exp Ther, 2011. **338**(1): p. 310-7.
 247. De Letter, E.A., et al., *Is vitreous humour useful for the interpretation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) blood levels? Experimental approach with rabbits*. Int J Legal Med, 2000. **114**(1-2): p. 29-35.
 248. Wan Aasim, W.R., S.C. Tan, and S.H. Gan, *Interspecies In Vitro Evaluation of Stereoselective Protein Binding for 3,4-Methylenedioxymethamphetamine*. Journal of Chemistry, 2017. **2017**: p. 8103726.
 249. Scheidweiler, K.B., et al., *(+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine and metabolite disposition in plasma and striatum of wild-type and multidrug resistance protein 1a knock-out mice*. J Anal Toxicol, 2011.

35(7): p. 470-80.

250. Campbell, N.G., et al., *MDMA administration to pregnant Sprague-Dawley rats results in its passage to the fetal compartment*. Neurotoxicol Teratol, 2006. **28(4):** p. 459-65.
251. Williams, M.T., et al., *Absorption and clearance of +/-3,4-methylenedioxymethamphetamine from the plasma of neonatal rats*. Neurotoxicol Teratol, 2004. **26(6):** p. 849-56.
252. de la Torre, R. and M. Farre, *Neurotoxicity of MDMA (ecstasy): the limitations of scaling from animals to humans*. Trends Pharmacol Sci, 2004. **25(10):** p. 505-8.
253. Kolbrich, E.A., et al., *Plasma pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine after controlled oral administration to young adults*. Ther Drug Monit, 2008. **30(3):** p. 320-32.
254. Fantegrossi, W.E., et al., *Discriminative stimulus effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its enantiomers in mice: pharmacokinetic considerations*. J Pharmacol Exp Ther, 2009. **329(3):** p. 1006-15.
255. Mueller, M., et al., *Direct comparison of (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") disposition and metabolism in squirrel monkeys and humans*. Ther Drug Monit, 2009. **31(3):** p. 367-73.
256. Valtier, S., C.F. Phelix, and J.T. Cody, *Analysis of MDMA and its metabolites in urine and plasma following a neurotoxic dose of MDMA*. J Anal Toxicol, 2007. **31(3):** p. 138-43.
257. Jamali, B., et al., *Evaluation of the Ecstasy influence on tramadol and its main metabolite plasma concentration in rats*. Drug Metab Pers Ther, 2017. **32(3):** p. 137-145.
258. Kuwayama, K., et al., *Interaction of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and methamphetamine during metabolism by in vitro human metabolic enzymes and in rats*. J Forensic Sci, 2012. **57(4):** p. 1008-13.
259. Moon, K.H., et al., *Mechanism of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy)-mediated mitochondrial dysfunction in rat liver*. Proteomics, 2008. **8(18):** p. 3906-18.
260. Bonkale, W.L. and M.C. Austin, *3,4-Methylenedioxymethamphetamine induces differential regulation of tryptophan hydroxylase 2 protein and mRNA levels in the rat dorsal raphe nucleus*. Neuroscience, 2008. **155(1):** p. 270-6.
261. Schenk, S., et al., *Effects of repeated exposure to MDMA on 5HT1a autoreceptor function: behavioral and neurochemical responses to 8-OHDPAT*. Psychopharmacology (Berl), 2013. **227(2):** p. 355-61.
262. Adori, C., et al., *Recovery and aging of serotonergic fibers after single and intermittent MDMA treatment in Dark Agouti rat*. J Comp Neurol, 2011.

- 519**(12): p. 2353-78.
263. Mueller, M., et al., *Single oral doses of (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') produce lasting serotonergic deficits in non-human primates: relationship to plasma drug and metabolite concentrations.* Int J Neuropsychopharmacol, 2013. **16**(4): p. 791-801.
264. de la Torre, R., et al., *MDMA, methamphetamine, and CYP2D6 pharmacogenetics: what is clinically relevant?* Front Genet, 2012. **3**: p. 235.
265. Peiro, A.M., et al., *Human pharmacology of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA, ecstasy) after repeated doses taken 2 h apart.* Psychopharmacology (Berl), 2013. **225**(4): p. 883-93.
266. Klingler, W., et al., *3,4-Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) activates skeletal muscle nicotinic acetylcholine receptors.* J Pharmacol Exp Ther, 2005. **314**(3): p. 1267-73.
267. St Omer, V.E., et al., *Behavioral and neurochemical effects of prenatal methylenedioxymethamphetamine (MDMA) exposure in rats.* Neurotoxicol Teratol, 1991. **13**(1): p. 13-20.
268. Plessinger, M.A., *Prenatal exposure to amphetamines. Risks and adverse outcomes in pregnancy.* Obstet Gynecol Clin North Am, 1998. **25**(1): p. 119-38.
269. Connor, T.J., et al., *Methylenedioxymethamphetamine (MDMA; Ecstasy) suppresses IL-1beta and TNF-alpha secretion following an in vivo lipopolysaccharide challenge.* Life Sci, 2000. **67**(13): p. 1601-12.
270. Pennock, J.W., et al., *3,4-Methylenedioxymethamphetamine increases susceptibility to genital herpes simplex virus infection in mice.* J Infect Dis, 2009. **200**(8): p. 1247-50.
271. Liu, X., et al., *3,4-Methylenedioxymethamphetamine causes cytotoxicity on 661W cells through inducing macrophage polarization.* Cutan Ocul Toxicol, 2018. **37**(2): p. 143-150.
272. de Paula, V.F., et al., *Methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) decreases neutrophil activity and alters leukocyte distribution in bone marrow, spleen and blood.* Neuroimmunomodulation, 2009. **16**(3): p. 191-200.
273. Boyle, N.T. and T.J. Connor, *MDMA ("Ecstasy") suppresses the innate IFN-gamma response in vivo: a critical role for the anti-inflammatory cytokine IL-10.* Eur J Pharmacol, 2007. **572**(2-3): p. 228-38.
274. Stankevicius, D., et al., *3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) decreases inflammation and airway reactivity in a murine model of asthma.* Neuroimmunomodulation, 2012. **19**(4): p. 209-19.
275. Fernandez-Castillo, N., et al., *Active and passive MDMA ('ecstasy') intake*

- induces differential transcriptional changes in the mouse brain.* Genes Brain Behav, 2012. **11**(1): p. 38-51.
276. Passos, I.C., et al., *Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression.* Lancet Psychiatry, 2015. **2**(11): p. 1002-12.
 277. Miller, C.A. and J.D. Sweatt, *Covalent modification of DNA regulates memory formation.* Neuron, 2007. **53**(6): p. 857-69.
 278. Unternaehrer, E., et al., *Childhood maternal care is associated with DNA methylation of the genes for brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and oxytocin receptor (OXTR) in peripheral blood cells in adult men and women.* Stress, 2015. **18**(4): p. 451-61.
 279. Curry, D.W., et al., *Sensitization to the prosocial effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA).* Neuropharmacology, 2019.
 280. Nardou, R., et al., *Oxytocin-dependent reopening of a social reward learning critical period with MDMA.* Nature, 2019. 569(7754): p. 116-120.
 281. Ly, C., et al., *Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity.* Cell Rep, 2018. **23**(11): p. 3170-3182.
 282. Young, M.B., et al., *3,4-Methylenedioxymethamphetamine facilitates fear extinction learning.* Transl Psychiatry, 2015. **5**: p. e634.
 283. Budzynska, B., et al., *Acute MDMA and Nicotine Co-administration: Behavioral Effects and Oxidative Stress Processes in Mice.* Front Behav Neurosci, 2018. **12**: p. 149.
 284. Hake, H.S., et al., *3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) impairs the extinction and reconsolidation of fear memory in rats.* Physiol Behav, 2019. **199**: p. 343-350.
 285. Peng, W., et al., *Synaptotagmin I and IV are differentially regulated in the brain by the recreational drug 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA).* Brain Res Mol Brain Res, 2002. **108**(1-2): p. 94-101.
 286. Petschner, P., et al., *Downregulation of the Vitamin D Receptor Regulated Gene Set in the Hippocampus After MDMA Treatment.* Front Pharmacol, 2018. **9**: p. 1373.
 287. Petschner, P., et al., *Gene expression analysis indicates reduced memory and cognitive functions in the hippocampus and increase in synaptic reorganization in the frontal cortex 3 weeks after MDMA administration in Dark Agouti rats.* BMC Genomics, 2018. **19**(1): p. 580.
 288. Pompei, P., et al., *Preprotachykinin A gene expression after administration of 3,4-methylene dioxymethamphetamine (Ecstasy).* Eur J Pharmacol, 2002. **450**(3): p. 245.
 289. Sprague, J.E., et al. *Effects of antisense oligonucleotide alteration of MAO-B gene expression on MDMA-induced serotonergic neurotoxicity.* in Society for Neuroscience. 1999. Miami, FL.

290. Thiriet, N., et al., *Analysis of ecstasy (MDMA)-induced transcriptional responses in the rat cortex*. *FASEB J*, 2002. **16**(14): p. 1887-94.
291. Martinez-Turrillas, R., et al., *Differential effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") on BDNF mRNA expression in rat frontal cortex and hippocampus*. *Neurosci Lett*, 2006. **402**(1-2): p. 126-30.
292. Sandrini, M., et al., *Causal role of prefrontal cortex in strengthening of episodic memories through reconsolidation*. *Curr Biol*, 2013. **23**(21): p. 2181-4.
293. Llado-Pelfort, L., et al., *5-HT_{1A} receptor agonists enhance pyramidal cell firing in prefrontal cortex through a preferential action on GABA interneurons*. *Cereb Cortex*, 2012. **22**(7): p. 1487-97.
294. Karpova, N.N., *Role of BDNF epigenetics in activity-dependent neuronal plasticity*. *Neuropharmacology*, 2014. **76 Pt C**: p. 709-18.
295. Biezonski, D.K. and J.S. Meyer, *Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on serotonin transporter and vesicular monoamine transporter 2 protein and gene expression in rats: implications for MDMA neurotoxicity*. *J Neurochem*, 2010. **112**(4): p. 951-62.
296. Kindlundh-Hogberg, A.M., P. Svenningsson, and H.B. Schioth, *Quantitative mapping shows that serotonin rather than dopamine receptor mRNA expressions are affected after repeated intermittent administration of MDMA in rat brain*. *Neuropharmacology*, 2006. **51**(4): p. 838-47.
297. Salzmann, J., et al., *Analysis of transcriptional responses in the mouse dorsal striatum following acute 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy): identification of extracellular signal-regulated kinase-controlled genes*. *Neuroscience*, 2006. **137**(2): p. 473-82.
298. Yubero-Lahoz, S., et al., *Changes in serotonin transporter (5-HTT) gene expression in peripheral blood cells after MDMA intake*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015. **232**(11): p. 1921-9.
299. Fantegrossi, W.E., et al., *Behavioral and neurochemical consequences of long-term intravenous self-administration of MDMA and its enantiomers by rhesus monkeys*. *Neuropsychopharmacology*, 2004. **29**(7): p. 1270-81.
300. Highgate, Q. and S. Schenk, *Comparison of the effects of abstinence on MDMA and cocaine self-administration in rats*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2018. **235**(11): p. 3233- 3241.
301. Schenk, S., et al., *Development, maintenance and temporal pattern of self-administration maintained by ecstasy (MDMA) in rats*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2003. **169**(1): p. 21- 7.
302. Trigo, J.M., et al., *A reliable model of intravenous MDMA self-administration*

- in naive mice*. Psychopharmacology (Berl), 2006. **184**(2): p. 212-20.
303. Oberlender, R. and D.E. Nichols, *Drug discrimination studies with MDMA and amphetamine*. Psychopharmacology (Berl), 1988. **95**(1): p. 71-6.
 304. Lile, J.A., J.T. Ross, and M.A. Nader, *A comparison of the reinforcing efficacy of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") with cocaine in rhesus monkeys*. Drug Alcohol Depend, 2005. **78**(2): p. 135-40.
 305. Wang, Z. and W.L. Woolverton, *Estimating the relative reinforcing strength of (+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its isomers in rhesus monkeys: comparison to (+)-methamphetamine*. Psychopharmacology (Berl), 2007. **189**(4): p. 483-8.
 306. Robledo, P., et al., *Study of the behavioural responses related to the potential addictive properties of MDMA in mice*. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2004. **369**(3): p. 338-49.
 307. Glennon, R.A., *Arylalkylamine drugs of abuse: an overview of drug discrimination studies*. Pharmacol Biochem Behav, 1999. **64**(2): p. 251-6.
 308. Goodwin, A.K., D.M. Pynnonen, and L.E. Baker, *Serotonergic-dopaminergic mediation of MDMA's discriminative stimulus effects in a three-choice discrimination*. Pharmacol Biochem Behav, 2003. **74**(4): p. 987-95.
 309. Schenk, S. and Q. Highgate, *Dopamine and serotonin antagonists fail to alter the discriminative stimulus properties of +/-methylenedioxymethamphetamine*. Behav Pharmacol, 2018.
 310. Smith, D.A., B.E. Blough, and M.L. Banks, *Cocaine-like discriminative stimulus effects of amphetamine, cathinone, methamphetamine, and their 3,4-methylenedioxy analogs in male rhesus monkeys*. Psychopharmacology (Berl), 2017. **234**(1): p. 117-127.
 311. Gaston, T.R., Rasmussen, G. T., *Identification of 3,4-methylenedioxy-n-methylamphetamine*; Microgram, 1972. **5**: p. 60-63.
 312. Stolaroff, M., *The Secret Chief Revealed: Conversations with a pioneer of the underground therapy movement*. 2004, Sarasota FL: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies.
 313. Carlson, R.G., et al., *Drug use practices among MDMA/ecstasy users in Ohio: a latent class analysis*. Drug Alcohol Depend, 2005. **79**(2): p. 167-79.
 314. Sumnall, H.R., J.C. Cole, and L. Jerome, *The varieties of ecstatic experience: an exploration of the subjective experiences of ecstasy*. J Psychopharmacol, 2006. **20**(5): p. 670-82.
 315. Cole, J.C. and H.R. Sumnall, *Altered states: the clinical effects of Ecstasy*. Pharmacol Ther, 2003. **98**(1): p. 35-58.
 316. Baggott, M., et al., *Chemical analysis of ecstasy pills*. Jama, 2000. **284**(17): p. 2190.

317. Cole, J.C., et al., *The content of ecstasy tablets: implications for the study of their long- term effects*. *Addiction*, 2002. **97**(12): p. 1531-6.
318. Tanner-Smith, E.E., *Pharmacological content of tablets sold as "ecstasy": results from an online testing service*. *Drug Alcohol Depend*, 2006. **83**(3): p. 247-54.
319. Brunt, T.M., et al., *Drug testing in Europe: monitoring results of the Trans European Drug Information (TEDI) project*. *Drug Test Anal*, 2017. **9**(2): p. 188-198.
320. Halpern, J.H., et al., *Residual neurocognitive features of long-term ecstasy users with minimal exposure to other drugs*. *Addiction*, 2011. **106**(4): p. 777-86.
321. Baggott, M.J., *Preventing problems in Ecstasy users: reduce use to reduce harm*. *J Psychoactive Drugs*, 2002. **34**(2): p. 145-62.
322. Gore, S.M., *Fatal uncertainty: death-rate from use of ecstasy or heroin*. *Lancet*, 1999. **354**(9186): p. 1265-6.
323. United Nations Office on Drugs and Crime, *World Drug Report*. 2020, United Nations Office on Drugs and Crime: New York, NY.
324. Green, A.R., E. O'Shea, and M.I. Colado, *A review of the mechanisms involved in the acute MDMA (ecstasy)-induced hyperthermic response*. *Eur J Pharmacol*, 2004. 500(1-3): p. 3-13.
325. Liechti, M.E., I. Kunz, and H. Kupferschmidt, *Acute medical problems due to Ecstasy use. Case-series of emergency department visits*. *Swiss Med Wkly*, 2005. **135**(43-44): p. 652-7.
326. Rosenson, J., et al., *Patterns of ecstasy-associated hyponatremia in California*. *Ann Emerg Med*, 2007. **49**(2): p. 164-71, 171 e1.
327. Henry, J.A. and J.G. Rella, *Medical risks associated with MDMA use, in Ecstasy: A Complete Guide*, J. Holland, Editor. 2001, Inner Traditions: Rochester, VT. p. 71-86.
328. Hall, A.P. and J.A. Henry, *Acute toxic effects of 'Ecstasy' (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management*. *Br J Anaesth*, 2006. **96**(6): p. 678-85.
329. Cregg, M.T. and J.A. Tracey, *Ecstasy abuse in Ireland*. *Ir Med J*, 1993. **86**(4): p. 118-20.
330. Williams, H., et al., *"Saturday night fever": ecstasy related problems in a London accident and emergency department*. *J Accid Emerg Med*, 1998. **15**(5): p. 322-6.
331. Armenian, P., et al., *Multiple MDMA (Ecstasy) overdoses at a rave event: a case series*. *J Intensive Care Med*, 2013. **28**(4): p. 252-8.
332. CDC, *Ecstasy overdoses at a New Year's Eve rave--Los Angeles, California, 2010*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2010. **59**(22): p. 677-81.

333. Angelique, F., et al., *Postmortem Hyperthermia: Two Case Reports and a Review of the Literature*. Am J Forensic Med Pathol, 2018. **39**(4): p. 364-366.
334. Gowing, L.R., et al., *The health effects of ecstasy: a literature review*. Drug Alcohol Rev, 2002. **21**(1): p. 53-63.
335. Grunau, B.E., M.O. Wiens, and M. Greidanus, *Dantrolene for the treatment of MDMA toxicity*. CJEM, 2010. **12**(5): p. 457-9.
336. Russell, T., et al., *Ecstasy-induced delayed rhabdomyolysis and neuroleptic malignant syndrome in a patient with a novel variant in the ryanodine receptor type 1 gene*. Anaesthesia, 2012. **67**(9): p. 1021-4.
337. Shah, H.V., G.H. Irvine, and M. Bradley, *Rhabdomyolysis of the masseter muscle: case report*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2008. **46**(2): p. 138-40.
338. Davies, O., et al., *Full recovery after severe serotonin syndrome, severe rhabdomyolysis, multi-organ failure and disseminated intravascular coagulopathy from MDMA*. Heart Lung, 2014. **43**(2): p. 117-9.
339. Hall, A.P., et al., *An unusual case of Ecstasy poisoning*. Intensive Care Med, 1996. **22**(7): p. 670-1.
340. Logan, A.S., et al., *Survival following 'Ecstasy' ingestion with a peak temperature of 42 degrees C*. Anaesthesia, 1993. **48**(11): p. 1017-8.
341. Singarajah, C. and N.G. Lavies, *An overdose of ecstasy. A role for dantrolene*. Anaesthesia, 1992. **47**(8): p. 686-7.
342. Bedford Russell, A.R., R.H. Schwartz, and S. Dawling, *Accidental ingestion of 'Ecstasy' (3,4-methylenedioxymethylamphetamine)*. Arch Dis Child, 1992. **67**(9): p. 1114-5.
343. Nimmo, S.M., et al., *Drug-induced hyperthermia*. Anaesthesia, 1993. **48**(10): p. 892-5.
344. Murthy, B.V., R.G. Wilkes, and N.B. Roberts, *Creatine kinase isoform changes following Ecstasy overdose*. Anaesth Intensive Care, 1997. **25**(2): p. 156-9.
345. Ramcharan, S., et al., *Survival after massive ecstasy overdose*. J Toxicol Clin Toxicol, 1998. **36**(7): p. 727-31.
346. Screaton, G.R., et al., *Hyperpyrexia and rhabdomyolysis after MDMA ("ecstasy") abuse*. Lancet, 1992. **339**(8794): p. 677-8.
347. Montgomery, H. and S. Myerson, *3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or "ecstasy") and associated hypoglycemia*. Am J Emerg Med, 1997. **15**(2): p. 218.
348. Williams, A. and R. Unwin, *Prolonged elevation of serum creatine kinase (CK) without renal failure after ingestion of ecstasy*. Nephrol Dial Transplant, 1997. **12**(2): p. 361-2.
349. Hayner, G.N. and H. McKinney, *MDMA. The dark side of ecstasy*.

- J Psychoactive Drugs, 1986. **18**(4): p. 341-7.
350. Jahns, F.P., A. Pineau Mitchell, and G. Auzinger, *Too Hot to Handle: A Case Report of Extreme Pyrexia After MDMA Ingestion*. Ther Hypothermia Temp Manag, 2018.
351. Ghaffari-Rafi, A., et al., *Protracted hyperthermia and delayed rhabdomyolysis in ecstasy toxicity: A case report*. Medicine (Baltimore), 2020. **99**(41): p. e21842.
352. Toth, A.R. and T. Varga, *Myocardium and striated muscle damage caused by licit or illicit drugs*. Leg Med (Tokyo), 2009. **11 Suppl 1**: p. S484-7.
353. Vanden Eede, H., et al., *Rhabdomyolysis in MDMA intoxication: a rapid and underestimated killer. "Clean" Ecstasy, a safe party drug?* J Emerg Med, 2012. **42**(6): p. 655-8.
354. Lang, J., et al., *Fatal Ecstasy-induced malignant hyperthermia with rhabdomyolysis. A case report*. Romanian Journal of Legal Medicine, 2016. **24**(3): p. 212-215.
355. Milroy, C.M., J.C. Clark, and A.R. Forrest, *Pathology of deaths associated with "ecstasy" and "eve" misuse*. J Clin Pathol, 1996. **49**(2): p. 149-53.
356. Sadeghian, S., et al., *Two ecstasy-induced myocardial infarctions during a three month period in a young man*. Arch Iran Med, 2007. **10**(3): p. 409-12.
357. Diffley, M., et al., *Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia found in an adolescent after a methylenedioxymethamphetamine and marijuana-induced cardiac arrest*. Crit Care Med, 2012. **40**(7): p. 2223-6.
358. Hoggett, K., D. McCoubrie, and D.M. Fatovich, *Ecstasy-induced acute coronary syndrome: something to rave about*. Emerg Med Australas, 2012. **24**(3): p. 339-42.
359. Moller, M., et al., *Ecstasy-induced myocardial infarction in a teenager: rare complication of a widely used illicit drug*. Clin Res Cardiol, 2010. **99**(12): p. 849-51.
360. Kapoor, A. and K.S. Jackson, *Seizures presenting in pregnancy: eclampsia or something else?* J Obstet Gynaecol, 2013. **33**(6): p. 630-1.
361. Okunoye, G.O. and P. Dutton, *Acute myocardial infarction in pregnancy following unlicensed use of methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')*. Scott Med J, 2013. **58**(3): p. e4-6.
362. Montastruc, F., et al., *Valvular heart disease in a patient taking 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy')*. Br J Clin Pharmacol, 2012. **74**(3): p. 547-8.
363. Mizia-Stec, K., et al., *Severe dilated cardiomyopathy as a consequence of Ecstasy intake*. Cardiovasc Pathol, 2008. **17**(4): p. 250-3.
364. Dagli, C. and I. Duman, *Successful Use of Early Therapeutic Hypothermia in an MDMA and Amphetamine Intoxication-Induced Out-of-Hospital*

- Cardiac Arrest: A Case Report*. J Emerg Med, 2020. **59**(3): p. e89-e92.
365. Hua, Y.S., et al., *Contraction band necrosis in two ecstasy abusers: a latent lethal lesion associated with ecstasy*. Am J Forensic Med Pathol, 2009. **30**(3): p. 295-7.
 366. Sano, R., et al., *A fatal case of myocardial damage due to misuse of the "designer drug" MDMA*. Leg Med (Tokyo), 2009. **11**(6): p. 294-7.
 367. Dowling, G.P., E.T.d. McDonough, and R.O. Bost, *'Eve' and 'Ecstasy'. A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA*. Jama, 1987. **257**(12): p. 1615-7.
 368. Suarez, R.V. and R. Riemersma, *"Ecstasy" and sudden cardiac death*. Am J Forensic Med Pathol, 1988. **9**(4): p. 339-41.
 369. Lora-Tamayo, C., T. Tena, and A. Rodriguez, *Amphetamine derivative related deaths*. Forensic Sci Int, 1997. **85**(2): p. 149-57.
 370. Bingham, C., et al., *Necrotizing renal vasculopathy resulting in chronic renal failure after ingestion of methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy')*. Nephrol Dial Transplant, 1998. **13**(10): p. 2654-5.
 371. Castro, A.L., et al., *MDMA Intoxication in a Potential Organ Donor with Cardiac Arrest*. J Anal Toxicol, 2020. **44**(8): p. 923-926.
 372. Ghatol, A. and A. Kazory, *Ecstasy-associated acute severe hyponatremia and cerebral edema: a role for osmotic diuresis?* J Emerg Med, 2012. **42**(6): p. e137-40.
 373. Beuerle, J.R. and F. Barrueto, Jr., *Neurogenic bladder and chronic urinary retention associated with MDMA abuse*. J Med Toxicol, 2008. **4**(2): p. 106-8.
 374. Bryden, A.A., P.J. Rothwell, and P.H. O'Reilly, *Urinary retention with misuse of "ecstasy"*. BMJ, 1995. **310**(6978): p. 504.
 375. Delgado, J.H., et al., *Acute, transient urinary retention from combined ecstasy and methamphetamine use*. J Emerg Med, 2004. **26**(2): p. 173-5.
 376. Holden, R. and M.A. Jackson, *Near-fatal hyponatraemic coma due to vasopressin over- secretion after "ecstasy" (3,4-MDMA)*. Lancet, 1996. **347**(9007): p. 1052.
 377. Henry, J.A., et al., *Low-dose MDMA ("ecstasy") induces vasopressin secretion*. Lancet, 1998. **351**(9118): p. 1784.
 378. Gomez-Balaguer, M., et al., *Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and "designer drugs" (ecstasy)*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2000. **13**(4): p. 437-8.
 379. Hegadoren, K.M., G.B. Baker, and M. Bourin, *3,4-Methylenedioxy analogues of amphetamine: defining the risks to humans*. Neurosci Biobehav Rev, 1999. **23**(4): p. 539-53.

380. Woodrow, G., P. Harnden, and J.H. Turney, *Acute renal failure due to accelerated hypertension following ingestion of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy')*. *Nephrol Dial Transplant*, 1995. **10**(3): p. 399-400.
381. Cadier, M.A. and J.A. Clarke, *Ecstasy and Whizz at a rave resulting in a major burn plus complications*. *Burns*, 1993. **19**(3): p. 239-40.
382. Fahal, I.H., et al., *Acute renal failure after ecstasy*. *Bmj*, 1992. **305**(6844): p. 29.
383. Maxwell, D.L., M.I. Polkey, and J.A. Henry, *Hyponatraemia and catatonic stupor after taking "ecstasy"*. *Bmj*, 1993. **307**(6916): p. 1399.
384. Satchell, S.C. and M. Connaughton, *Inappropriate antidiuretic hormone secretion and extreme rises in serum creatinine kinase following MDMA ingestion*. *Br J Hosp Med*, 1994. **51**(9): p. 495.
385. Thakkar, A., et al., *A Case of MDMA-Associated Cerebral and Pulmonary Edema Requiring ECMO*. *Case Rep Crit Care*, 2017. **2017**: p. 6417012.
386. Claffey, C., *A 26-year-old woman with sudden onset cerebral edema*. *J Emerg Nurs*, 2011. **37**(1): p. 55-6.
387. Gritti, P., et al., *Are we aware of ecstasy effects?* *Intern Emerg Med*, 2009. **4**(2): p. 175-7.
388. Parr, M.J., H.M. Low, and P. Botterill, *Hyponatraemia and death after "ecstasy" ingestion*. *Med J Aust*, 1997. **166**(3): p. 136-7.
389. O'Connor, A., et al., *Death from hyponatraemia-induced cerebral oedema associated with MDMA ("Ecstasy") use*. *N Z Med J*, 1999. **112**(1091): p. 255-6.
390. Dar, K.J. and M.E. McBrien, *MDMA induced hyperthermia: report of a fatality and review of current therapy*. *Intensive Care Med*, 1996. **22**(9): p. 995-6.
391. Gilbert, J.D. and R.W. Byard, *Fatal Diabetic Ketoacidosis-A Potential Complication of MDMA (Ecstasy) Use*. *J Forensic Sci*, 2018. **63**(3): p. 939-941.
392. Mikula, T., J. Kozłowska, and A. Wiercinska-Drapalo, *Alcohol and ecstasy (MDMA-3,4-methylenedioxymethamphetamine) overdose as a reason for acute hepatitis with gall bladder inflammation*. *Drug Alcohol Rev*, 2009. **28**(6): p. 685.
393. Payance, A., et al., *Severe chronic hepatitis secondary to prolonged use of ecstasy and cocaine*. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2013. **37**(5): p. e109-13.
394. Nadkarni, G.N., et al., *Serotonin syndrome, disseminated intravascular coagulation, and hepatitis after a single ingestion of MDMA in an Asian woman*. *Am J Ther*, 2014. **21**(4): p. e117-9.
395. Colak, Y., et al., *Ecstasy induced fatal hepatic failure*. *J Gastrointestin*

Liver Dis, 2011. **20**(2): p. 215-6.

396. Chadwick, I.S., et al., *Ecstasy, 3-4 methylenedioxymethamphetamine (MDMA), a fatality associated with coagulopathy and hyperthermia.* J R Soc Med, 1991. **84**(6): p. 371.
397. Campkin, N.J. and U.M. Davies, *Treatment of 'ecstasy' overdose with dantrolene.* Anaesthesia, 1993. **48**(1): p. 82-3.
398. Fineschi, V. and A. Masti, *Fatal poisoning by MDMA (ecstasy) and MDEA: a case report.* Int J Legal Med, 1996. **108**(5): p. 272-5.
399. Wollner, K., et al., *[Death after the intake of amphetamine/ecstasy: two case reports].* Arch Kriminol, 2015. **235**(1-2): p. 53-61.
400. Clark, A.D. and N. Butt, *Ecstasy-induced very severe aplastic anaemia complicated by invasive pulmonary mucormycosis treated with allogeneic peripheral blood progenitor cell transplant.* Clin Lab Haematol, 1997. **19**(4): p. 279-81.
401. Marsh, J.C., et al., *Aplastic anaemia following exposure to 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy').* Br J Haematol, 1994. **88**(2): p. 281-5.
402. Richman, J. and A. Ferber, *Severe aplastic anemia with hot pockets following daily Ecstasy ingestion.* Am J Hematol, 2008. **83**(4): p. 321-2.
403. Gomez-Fernandez, C., et al., *Facial eruption related to snorting Ecstasy.* Eur J Dermatol, 2010. **20**(6): p. 853-4.
404. Schroder, A.S., H. Andresen-Streichert, and S. Anders, *Swollen Lips After a Night of Partying-An Allergic Reaction to Ecstasy?* J Forensic Sci, 2019.
405. Del Bano, F., A. Supervia, and F. Escolano, *Angioedema by MDMA mediated by bradykinin. Role of icatibant acetate.* Med Clin (Barc), 2021. **156**(2): p. 99-100.
406. Sauvageau, A., *Death from a possible anaphylactic reaction to ecstasy.* Clin Toxicol (Phila), 2008. **46**(2): p. 156.
407. Kahn, D.E., N. Ferraro, and R.J. Benveniste, *3 cases of primary intracranial hemorrhage associated with "Molly", a purified form of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA).* J Neurol Sci, 2012. **323**(1-2): p. 257-60.
408. Kaku, D.A. and D.H. Lowenstein, *Emergence of recreational drug abuse as a major risk factor for stroke in young adults.* Ann Intern Med, 1990. **113**(11): p. 821-7.
409. Hughes, J.C., M. McCabe, and R.J. Evans, *Intracranial haemorrhage associated with ingestion of 'ecstasy'.* Arch Emerg Med, 1993. **10**(4): p. 372-4.
410. De Smet, K., et al., *Bilateral globus pallidus infarcts in ecstasy use.* JBR-BTR, 2011. **94**(2): p. 93.

411. Gardner, H., et al., *Acute hippocampal sclerosis following ecstasy ingestion*. Neurology, 2009. **73**(7): p. 567-9.
412. Nifosi, F., et al., *Hippocampal remodelling after MDMA neurotoxicity: a single case study*. World J Biol Psychiatry, 2009. **10**(4 Pt 3): p. 961-8.
413. Ruis, C., et al., *Cognitive disorders after sporadic ecstasy use? A case report*. Neurocase, 2014.
414. Bruggemann, N., et al., *Acute amnestic syndrome due to MDMA exposure*. J Neurol, 2016. **263**(5): p. 1022-1023.
415. Spatt, J., B. Glawar, and B. Mamoli, *A pure amnestic syndrome after MDMA ("ecstasy") ingestion*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997. **62**(4): p. 418-9.
416. Squier, M.V., et al., *Death after ecstasy ingestion: neuropathological findings*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995. **58**(6): p. 756.
417. Ginat, D.T., *MRI of toxic leukoencephalopathy syndrome associated with methylenedioxymethamphetamine*. Neurology, 2015. **84**(7): p. 757.
418. Hauw, F., et al., *Isolated persistent acute global amnesia after acute abuse of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA)*. J Neurol Sci, 2018. **386**: p. 36-38.
419. Brand, H.S., S.N. Dun, and A.V. Nieuw Amerongen, *Ecstasy (MDMA) and oral health*. Br Dent J, 2008. **204**(2): p. 77-81.
420. Duxbury, A.J., *Ecstasy--dental implications*. Br Dent J, 1993. **175**(1): p. 38.
421. Nixon, P.J., C.C. Youngson, and A. Beese, *Tooth surface loss: does recreational drug use contribute?* Clin Oral Investig, 2002. **6**(2): p. 128-30.
422. Marchesi, C., M. Tonna, and C. Maggini, *Obsessive-compulsive disorder followed by psychotic episode in long-term ecstasy misuse*. World J Biol Psychiatry, 2009. **10**(4 Pt 2): p. 599-602.
423. Potash, M.N., K.A. Gordon, and K.L. Conrad, *Persistent Psychosis and Medical Complications After a Single Ingestion of MDMA "Ecstasy": A Case Report and Review of the Literature*. Psychiatry (Edgmont), 2009. **6**(7): p. 40-4.
424. Tabatabaei, S.A., M. Soleimani, and A. Khodabandeh, *A case of autoenucleation associated with a contralateral field defect*. Orbit, 2011. **30**(3): p. 165-8.
425. Mutlu, H., et al., *'Ecstasy'(MDMA)-induced pneumomediastinum and epidural pneumatosis*. Diagn Interv Radiol, 2005. **11**(3): p. 150-1.
426. Onwudike, M., *Ecstasy induced retropharyngeal emphysema*. J Accid Emerg Med, 1996. **13**(5): p. 359-61.
427. Pittman, J.A. and J.C. Pounsford, *Spontaneous pneumomediastinum and Ecstasy abuse*. J Accid Emerg Med, 1997. **14**(5): p. 335-6.
428. Quin, G.I., G.M. McCarthy, and D.K. Harries, *Spontaneous*

- pneumomediastinum and ecstasy abuse*. J Accid Emerg Med, 1999. **16**(5): p. 382.
429. Gungadeen, A. and J. Moor, *Extensive subcutaneous emphysema and pneumomediastinum after ecstasy ingestion*. Case Rep Otolaryngol, 2013. **2013**: p. 795867.
 430. Clause, A.L., et al., *Spontaneous pneumomediastinum and epidural pneumatosis after oral ecstasy consumption*. Acta Clin Belg, 2014. **69**(2): p. 146-8.
 431. Peters, N.F., R. Gosselin, and K.L. Verstraete, *A rare case of diffuse alveolar hemorrhage following oral amphetamine intake*. JBR-BTR, 2014. **97**(1): p. 42-3.
 432. Barrett, P.J., *'Ecstasy' misuse--overdose or normal dose?* Anaesthesia, 1993. **48**(1): p. 83.
 433. Van den Kerckhove, E., et al., *Airway Necrosis and Barotrauma after Ecstasy Inhalation*. Am J Respir Crit Care Med, 2017. **196**(1): p. 105-106.
 434. O'Neill, D. and J.K. Dart, *Methylenedioxymphetamine ('Ecstasy') associated keratopathy*. Eye, 1993. **7**(Pt 6): p. 805-6.
 435. Schroeder, B. and S. Brieden, *Bilateral sixth nerve palsy associated with MDMA ("ecstasy") abuse*. Am J Ophthalmol, 2000. **129**(3): p. 408-9.
 436. Schifano, F., et al., *Death rates from ecstasy (MDMA, MDA) and polydrug use in England and Wales 1996-2002*. Hum Psychopharmacol, 2003. **18**(7): p. 519-24.
 437. Nadesan, K., C. Kumari, and M. Afiq, *Dancing to death: A case of heat stroke*. J Forensic Leg Med, 2017. **50**: p. 1-5.
 438. Escalante, F.A., F. Del Bano, and A. Supervia, *MDMA-induced angioedema treated with icatibant*. Clin Toxicol (Phila), 2015. **53**(10): p. 1148-9.
 439. Zaami, S., et al., *Myocardial bridging and ecstasy: A fatal combination involving a 22year-old male*. Int J Cardiol, 2016. **220**: p. 835-6.
 440. Nedahl, M., S.S. Johansen, and K. Linnet, *Postmortem Brain-Blood Ratios of Amphetamine, Cocaine, Ephedrine, MDMA and Methylphenidate*. J Anal Toxicol, 2019. **43**(5): p. 378-384.
 441. Cohen, I.V., et al., *Concomitant drugs associated with increased mortality for MDMA users reported in a drug safety surveillance database*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 5997.
 442. Roxburgh, A., et al., *Trends in MDMA-related mortality across four countries*. Addiction, 2021.
 443. Parrott, A.C., *MDMA and temperature: a review of the thermal effects of 'Ecstasy' in humans*. Drug Alcohol Depend, 2012. **121**(1-2): p. 1-9.
 444. Greene, S.L., et al., *Multiple toxicity from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy")*. Am J Emerg Med, 2003. **21**(2): p. 121-4.

445. Dafters, R.I., *Hyperthermia following MDMA administration in rats: effects of ambient temperature, water consumption, and chronic dosing.* *Physiol Behav*, 1995. **58**(5): p. 877-82.
446. Docherty, J.R. and A.R. Green, *The role of monoamines in the changes in body temperature induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and its derivatives.* *Br J Pharmacol*, 2010. **160**(5): p. 1029-44.
447. Martin, T.L., D.A. Chiasson, and S.J. Kish, *Does hyperthyroidism increase risk of death due to the ingestion of ecstasy?* *J Forensic Sci*, 2007. **52**(4): p. 951-3.
448. Sprague, J.E., et al., *Roles of norepinephrine, free Fatty acids, thyroid status, and skeletal muscle uncoupling protein 3 expression in sympathomimetic-induced thermogenesis.* *J Pharmacol Exp Ther*, 2007. **320**(1): p. 274-80.
449. Doyle, A.J., et al., *N-Methyl-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-related coagulopathy and rhabdomyolysis: A case series and literature review.* *Res Pract Thromb Haemost*, 2020. **4**(5): p. 829-834.
450. Lang, C.N., et al., *Use of the CytoSorb adsorption device in MDMA intoxication: a first-in-man application and in vitro study.* *Intensive Care Med Exp*, 2020. **8**(1): p. 21.
451. Peck, J., et al., *Adolescent With Acute Liver Failure in the Setting of Ethanol, Cocaine, and Ecstasy Ingestion Treated With a Molecular Adsorbent Recirculating System.* *Cureus*, 2020. **12**(8): p. e9699.
452. Perez, J.A., Jr., E.L. Arsura, and S. Strategos, *Methamphetamine-related stroke: four cases.* *J Emerg Med*, 1999. **17**(3): p. 469-71.
453. Rothwell, P.M. and R. Grant, *Cerebral venous sinus thrombosis induced by 'ecstasy'.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1993. **56**(9): p. 1035.
454. Gledhill, J.A., et al., *Subarachnoid haemorrhage associated with MDMA abuse [letter].* *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1993. **56**(9): p. 1036-7.
455. Manchanda, S. and M.J. Connolly, *Cerebral infarction in association with Ecstasy abuse.* *Postgrad Med J*, 1993. **69**(817): p. 874-5.
456. Selmi, F., et al., *Intracerebral haemorrhage due to amphetamine abuse: report of two cases with underlying arteriovenous malformations.* *Br J Neurosurg*, 1995. **9**(1): p. 93-6.
457. Ho, M.P., J.L. Tsai, and Y.K. Wong, *Subarachnoid hemorrhage and death following coingestion of MDMA with other drugs.* *J Chin Med Assoc*, 2004. **67**(12): p. 640-3.
458. Johnson, J., et al., *Posterior spinal artery aneurysm rupture after 'Ecstasy' abuse.* *J Neurointerv Surg*, 2014.
459. Finley, J.J.t., M.A. Konstam, and J.E. Udelson, *Arginine vasopressin antagonists for the treatment of heart failure and hyponatremia.*

Circulation, 2008. **118**(4): p. 410-21.

460. Bolignano, D., et al., *Copeptin (CTproAVP), a new tool for understanding the role of vasopressin in pathophysiology*. Clin Chem Lab Med, 2014. **52**(10): p. 1447-56.
461. Droogmans, S., et al., *Possible association between 3,4-methylenedioxymethamphetamine abuse and valvular heart disease*. Am J Cardiol, 2007. **100**(9): p. 1442-5.
462. Bonsignore, A., et al., *MDMA Induced Cardio-toxicity and Pathological Myocardial Effects: A Systematic Review of Experimental Data and Autopsy Findings*. Cardiovasc Toxicol, 2019. **19**(6): p. 493-499.
463. Aitchison, K.J., et al., *Ecstasy (MDMA)-induced hyponatraemia is associated with genetic variants in CYP2D6 and COMT*. J Psychopharmacol, 2012. **26**(3): p. 408-18.
464. Henry, J.A. and I.R. Hill, *Fatal interaction between ritonavir and MDMA*. Lancet, 1998. **352**(9142): p. 1751-2.
465. Baggott, M., L. Jerome, and R. Stuart, *3,4-Methylenedioxy-methamphetamine (MDMA); A review of the English-language scientific and medical literature: , in First Edition of Investigator's Brochure for MDMA*. 2001, Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies.
466. Brvar, M., et al., *Polydipsia as another mechanism of hyponatremia after 'ecstasy' (3,4-methyldioxymethamphetamine) ingestion*. Eur J Emerg Med, 2004. **11**(5): p. 302-4.
467. Corona, G., et al., *Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta-analysis*. PLoS One, 2013. **8**(12): p. e80451.
468. Wolff, K., et al., *Vasopressin and oxytocin secretion in response to the consumption of ecstasy in a clubbing population*. J Psychopharmacol, 2006. **20**(3): p. 400-10.
469. Ayus, J.C., S.G. Achinger, and A. Arieff, *Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia*. Am J Physiol Renal Physiol, 2008. **295**(3): p. F619-24.
470. Lien, Y.H. and J.I. Shapiro, *Hyponatremia: clinical diagnosis and management*. Am J Med, 2007. **120**(8): p. 653-8.
471. Stoiser, B., et al., *Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure*. Eur J Clin Invest, 2006. **36**(11): p. 771-8.
472. Morgenthaler, N.G., *Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function*. Congest Heart Fail, 2010. **16 Suppl 1**: p. S37-44.
473. Yalta, K., et al., *Copeptin and cardiovascular disease: a review of a novel neurohormone*. Int J Cardiol, 2013. **167**(5): p. 1750-9.
474. McGuire, P.K., H. Cope, and T.A. Fahy, *Diversity of psychopathology*

- associated with use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy'). *Br J Psychiatry*, 1994. **165**(3): p. 391-5.
475. Huizink, A.C., et al., *Symptoms of anxiety and depression in childhood and use of MDMA: prospective, population based study*. *Bmj*, 2006. **332**(7545): p. 825-8.
 476. MacInnes, N., S.L. Handley, and G.F. Harding, *Former chronic methylenedioxymethamphetamine (MDMA or ecstasy) users report mild depressive symptoms*. *J Psychopharmacol*, 2001. **15**(3): p. 181-6.
 477. Parrott, A.C., E. Sisk, and J.J. Turner, *Psychobiological problems in heavy 'ecstasy' (MDMA) polydrug users*. *Drug Alcohol Depend*, 2000. **60**(1): p. 105-10.
 478. Sumnall, H.R. and J.C. Cole, *Self-reported depressive symptomatology in community samples of polysubstance misusers who report Ecstasy use: a meta-analysis*. *J Psychopharmacol*, 2005. **19**(1): p. 84-92.
 479. Milani, R.M., et al., *Gender differences in self-reported anxiety, depression, and somatization among ecstasy/MDMA polydrug users, alcohol/tobacco users, and nondrug users*. *Addict Behav*, 2004. **29**(5): p. 965-71.
 480. Sumnall, H.R., G.F. Wagstaff, and J.C. Cole, *Self-reported psychopathology in polydrug users*. *J Psychopharmacol*, 2004. **18**(1): p. 75-82.
 481. Medina, K.L. and P.K. Shear, *Anxiety, depression, and behavioral symptoms of executive dysfunction in ecstasy users: contributions of polydrug use*. *Drug Alcohol Depend*, 2007. **87**(2-3): p. 303-11.
 482. Fisk, J.E., et al., *Modelling the adverse effects associated with ecstasy use*. *Addiction*, 2011. **106**(4): p. 798-805.
 483. Scott, L.A., et al., *The impact of comorbid cannabis and methamphetamine use on mental health among regular ecstasy users*. *Addict Behav*, 2012. **37**(9): p. 1058-62.
 484. Daumann, J., et al., *Self-reported psychopathological symptoms in recreational ecstasy (MDMA) users are mainly associated with regular cannabis use: further evidence from a combined cross-sectional/longitudinal investigation*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2004. **173**(3-4): p. 398-404.
 485. Rougemont-Bucking, A., et al., *Comparing Mental Health across Distinct Groups of Users of Psychedelics, MDMA, Psychostimulants, and Cannabis*. *J Psychoactive Drugs*, 2019: p. 1-11.
 486. Whitaker-Azmitia, P.M. and T.A. Aronson, *"Ecstasy" (MDMA)-induced panic*. *Am J Psychiatry*, 1989. **146**(1): p. 119.
 487. McCann, U.D. and G.A. Ricaurte, *Lasting neuropsychiatric sequelae of (+)-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy') in recreational users*. *J Clin Psychopharmacol*, 1991. **11**(5): p. 302-5.
 488. Pallanti, S. and D. Mazzi, *MDMA (Ecstasy) precipitation of panic disorder*.

- Biol Psychiatry, 1992. **32**(1): p. 91-5.
489. McCann, U.D. and G.A. Ricaurte, *MDMA ("ecstasy") and panic disorder: induction by a single dose*. Biol Psychiatry, 1992. **32**(10): p. 950-3.
 490. Carlyle, M., et al., *Greater empathy in MDMA users*. J Psychopharmacol, 2019: p. 269881119826594.
 491. Allott, K., et al., *Neuroendocrine and subjective responses to pharmacological challenge with citalopram: a controlled study in male and female ecstasy/MDMA users*. J Psychopharmacol, 2008.
 492. Wetherell, M.A. and C. Montgomery, *Basal functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and psychological distress in recreational ecstasy polydrug users*. Psychopharmacology (Berl), 2014. **231**(7): p. 1365-75.
 493. Frokjaer, V.G., et al., *In abstinent MDMA users the cortisol awakening response is off-set but associated with prefrontal serotonin transporter binding as in non-users*. Int J Neuropsychopharmacol, 2014. **17**(8): p. 1119-28.
 494. George, A.M., S. Olesen, and R.J. Tait, *Ecstasy use and depression: a 4-year longitudinal study among an Australian general community sample*. Psychopharmacology (Berl), 2013. **229**(4): p. 713-21.
 495. Thomasius, R., et al., *Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users: the longitudinal perspective*. J Psychopharmacol, 2006. **20**(2): p. 211-25.
 496. Abad, S., et al., *MDMA enhances hippocampal-dependent learning and memory under restrictive conditions, and modifies hippocampal spine density*. Psychopharmacology (Berl), 2014. **231**(5): p. 863-74.
 497. Semple, D.M., et al., *Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA ('ecstasy') users*. Br J Psychiatry, 1999. **175**: p. 63-9.
 498. Gouzoulis-Mayfrank, E. and J. Daumann, *Neurotoxicity of methylenedioxymphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage?* Addiction, 2006. **101**(3): p. 348-61.
 499. Buchert, R., et al., *A voxel-based PET investigation of the long-term effects of "Ecstasy" consumption on brain serotonin transporters*. Am J Psychiatry, 2004. **161**(7): p. 1181-9.
 500. Gouzoulis-Mayfrank, E., et al., *Memory impairments suggests hippocampal dysfunction in abstinent ecstasy users*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2003. **27**(5): p. 819-27.
 501. Halpern, J.H., et al., *Residual neuropsychological effects of illicit 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in individuals with minimal exposure to other drugs*. Drug Alcohol Depend, 2004. **75**(2):

- p. 135-47.
502. Thomasius, R., et al., *Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users*. Psychopharmacology (Berl), 2003. **167**(1): p. 85-96.
 503. Szigeti, B., et al., *Are ecstasy induced serotonergic alterations overestimated for the majority of users?* J Psychopharmacol, 2018. **32**(7): p. 741-748.
 504. Daumann, J., Jr., et al., *Neural mechanisms of working memory in ecstasy (MDMA) users who continue or discontinue ecstasy and amphetamine use: evidence from an 18-month longitudinal functional magnetic resonance imaging study*. Biol Psychiatry, 2004. **56**(5): p. 349-55.
 505. Gouzoulis-Mayfrank, E., et al., *Memory performance in polyvalent MDMA (ecstasy) users who continue or discontinue MDMA use*. Drug Alcohol Depend, 2005. **78**(3): p. 317-23.
 506. Buchert, R., et al., *Reversibility of ecstasy-induced reduction in serotonin transporter availability in polydrug ecstasy users*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006. **33**(2): p. 188-99.
 507. Bosch, O.G., et al., *Verbal memory deficits are correlated with prefrontal hypometabolism in (18)FDG PET of recreational MDMA users*. PLoS One, 2013. **8**(4): p. e61234.
 508. Taurah, L., C. Chandler, and G. Sanders, *Depression, impulsiveness, sleep, and memory in past and present polydrug users of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy)*. Psychopharmacology (Berl), 2014. **231**(4): p. 737-51.
 509. Smithies, V., et al., *Dysfunctional overnight memory consolidation in ecstasy users*. J Psychopharmacol, 2014. **28**(8): p. 751-62.
 510. Laws, K.R. and J. Kokkalis, *Ecstasy (MDMA) and memory function: a meta-analytic update*. Hum Psychopharmacol, 2007.
 511. Zakzanis, K.K., Z. Campbell, and D. Jovanovski, *The neuropsychology of ecstasy (MDMA) use: a quantitative review*. Hum Psychopharmacol, 2007. **22**(7): p. 427-35.
 512. Schilt, T., et al., *Cognition in novice ecstasy users with minimal exposure to other drugs: a prospective cohort study*. Arch Gen Psychiatry, 2007. **64**(6): p. 728-36.
 513. Jager, G., et al., *Incidental use of ecstasy: no evidence for harmful effects on cognitive brain function in a prospective fMRI study*. Psychopharmacology (Berl), 2007. **193**(3): p. 403-14.
 514. White, C., J. Brown, and M. Edwards, *Alterations to global but not local motion processing in long-term ecstasy (MDMA) users*. Psychopharmacology (Berl), 2014.
 515. Amoroso, T., *The spurious relationship between ecstasy use and*

- neurocognitive deficits: A Bradford Hill review*. Int J Drug Policy, 2019. **64**: p. 47-53.
516. Bedi, G. and J. Redman, *Metamemory in recreational ecstasy polydrug users: what do self-reports of memory failures mean?* J Psychopharmacol, 2008.
 517. Bedi, G. and J. Redman, *Ecstasy use and higher-level cognitive functions: weak effects of ecstasy after control for potential confounds*. Psychol Med, 2008. **38**(9): p. 1319-30.
 518. Hanson, K.L. and M. Luciana, *Neurocognitive impairments in MDMA and other drug users: MDMA alone may not be a cognitive risk factor*. J Clin Exp Neuropsychol, 2010. **32**(4): p. 337-49.
 519. Raj, V., et al., *MDMA (ecstasy) use is associated with reduced BOLD signal change during semantic recognition in abstinent human polydrug users: a preliminary fMRI study*. J Psychopharmacol, 2010. **24**(2): p. 187-201.
 520. Roiser, J.P., R.D. Rogers, and B.J. Sahakian, *Neuropsychological function in ecstasy users: a study controlling for polydrug use*. Psychopharmacology (Berl), 2007. **189**(4): p. 505-16.
 521. Roberts, C.A., et al., *Differences in prefrontal blood oxygenation during an acute multitasking stressor in ecstasy polydrug users*. Psychol Med, 2015. **45**(2): p. 395-406.
 522. Blagrove, M., et al., *Procedural and declarative memory task performance, and the memory consolidation function of sleep, in recent and abstinent ecstasy/MDMA users*. J Psychopharmacol, 2011. **25**(4): p. 465-77.
 523. Kish, S.J., et al., *Decreased cerebral cortical serotonin transporter binding in ecstasy users: a positron emission tomography/[(11)C]DASB and structural brain imaging study*. Brain, 2010. **133**(Pt 6): p. 1779-97.
 524. Montgomery, C. and J.E. Fisk, *Ecstasy-related deficits in the updating component of executive processes*. Hum Psychopharmacol, 2008.
 525. McCann, U.D., et al., *Sleep deprivation differentially impairs cognitive performance in abstinent methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") users*. J Neurosci, 2009. **29**(44): p. 14050-6.
 526. Hadjiefthymoulou, F., et al., *Everyday and prospective memory deficits in ecstasy/polydrug users*. J Psychopharmacol, 2011. **25**(4): p. 453-64.
 527. van Holst, R.J. and T. Schilt, *Drug-related decrease in neuropsychological functions of abstinent drug users*. Curr Drug Abuse Rev, 2011. **4**(1): p. 42-56.
 528. Cuyas, E., et al., *The Influence of Genetic and Environmental Factors among MDMA Users in Cognitive Performance*. PLoS One, 2011. **6**(11): p. e27206.
 529. Jager, G., et al., *Assessment of cognitive brain function in ecstasy users and contributions of other drugs of abuse: results from an FMRI study*.

- Neuropsychopharmacology, 2008. **33**(2): p. 247-58.
530. Indlekofer, F., et al., *Reduced memory and attention performance in a population-based sample of young adults with a moderate lifetime use of cannabis, ecstasy and alcohol*. J Psychopharmacol, 2009. **23**(5): p. 495-509.
 531. Schilt, T., et al., *Long-term neuropsychological effects of ecstasy in middle-aged ecstasy/polydrug users*. Psychopharmacology (Berl), 2010. **207**(4): p. 583-91.
 532. Murphy, P.N., et al., *The effects of 'ecstasy' (MDMA) on visuospatial memory performance: findings from a systematic review with meta-analyses*. Hum Psychopharmacol, 2012. **27**(2): p. 113-38.
 533. Wagner, D., et al., *A prospective study of learning, memory, and executive function in new MDMA users*. Addiction, 2013. **108**(1): p. 136-45.
 534. Wagner, D., et al., *Learning, Memory, and Executive Function in New MDMA Users: A 2-Year Follow-Up Study*. Front Neurosci, 2015. **9**: p. 445.
 535. Price, J.S., P. Shear, and K.M. Lisdahl, *Ecstasy exposure & gender: examining components of verbal memory functioning*. PLoS One, 2014. **9**(12): p. e115645.
 536. Kuypers, K.P.C., et al., *Verbal memory impairment in polydrug Ecstasy users: A clinical perspective*. PLoS One, 2016. **11**(2): p. e0149438.
 537. Wareing, M., et al., *Verbal working memory deficits in current and previous users of MDMA*. Hum Psychopharmacol, 2004. **19**(4): p. 225-34.
 538. von Geusau, N.A., et al., *Impaired executive function in male MDMA ("ecstasy") users*. Psychopharmacology (Berl), 2004. **175**(3): p. 331-41.
 539. Murphy, P.N., et al., *Executive working memory deficits in abstinent ecstasy/MDMA users: a critical review*. Neuropsychobiology, 2009. **60**(3-4): p. 159-75.
 540. Hoshi, R., et al., *Neurocognitive function in current and ex-users of ecstasy in comparison to both matched polydrug-using controls and drug-naïve controls*. Psychopharmacology (Berl), 2007. **194**(3): p. 371-9.
 541. Morgan, M.J., *Recreational use of "ecstasy" (MDMA) is associated with elevated impulsivity*. Neuropsychopharmacology, 1998. **19**(4): p. 252-64.
 542. Quednow, B.B., et al., *Elevated impulsivity and impaired decision-making cognition in heavy users of MDMA ("Ecstasy")*. Psychopharmacology (Berl), 2007. **189**(4): p. 517-30.
 543. Morgan, M.J., et al., *Elevated impulsivity and impaired decision-making in abstinent Ecstasy (MDMA) users compared to polydrug and drug-naïve controls*. Neuropsychopharmacology, 2006. **31**(7): p. 1562-73.
 544. Schilt, T., et al., *Decision making as a predictor of first ecstasy use: a prospective study*. Psychopharmacology (Berl), 2009. **203**(3): p. 519-27.

545. Pirona, A. and M.J. Morgan, *An investigation of the subacute effects of ecstasy on neuropsychological performance, sleep and mood in regular ecstasy users*. J Psychopharmacol, 2010. **24**(2): p. 175-85.
546. Hanson, K.L., M. Luciana, and K. Sullwold, *Reward-related decision-making deficits and elevated impulsivity among MDMA and other drug users*. Drug Alcohol Depend, 2008. **96**(1-2): p. 99-110.
547. Betzler, F., L. Viohl, and N. Romanczuk-Seiferth, *Decision-making in chronic ecstasy users: a systematic review*. Eur J Neurosci, 2017. **45**(1): p. 34-44.
548. Richard, J., et al., *The Stimulating Nature of Gambling Behaviors: Relationships Between Stimulant Use and Gambling Among Adolescents*. J Gambl Stud, 2019. **35**(1): p. 47-62.
549. Grob, C.S., et al., *Psychobiologic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans: methodological considerations and preliminary observations*. Behav Brain Res, 1996. **73**(1-2): p. 103-7.
550. Mithoefer, M.C., 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): p. 486-497.
551. Ot'abora, G.M., et al., *3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial*. J Psychopharmacol, 2018. **32**(12): p. 1295-1307.
552. Wagner, A.C., et al., *Combining Cognitive-Behavioral Conjoint Therapy for PTSD with 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA): A Case Example*. J Psychoactive Drugs, 2019. **51**(2): p. 166-173.
553. Wolfson, P., et al., *MDMA-assisted psychotherapy for treatment of anxiety and other psychological distress related to life-threatening illnesses*. Submitted for Publication, 2020.
554. Kirkpatrick, M.G., et al., *MDMA effects consistent across laboratories*. Psychopharmacology (Berl), 2014. **231**(19): p. 3899-905.
555. de la Torre, R., et al., *Pharmacology of MDMA in humans*. Ann N Y Acad Sci, 2000. **914**: p. 225-37.
556. Dumont, G.J. and R.J. Verkes, *A review of acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy volunteers*. J Psychopharmacol, 2006. **20**(2): p. 176-87.
557. Hysek, C.M., et al., *Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of methylphenidate and MDMA administered alone or in combination*. Int J Neuropsychopharmacol, 2014. **17**(3): p. 371-81.
558. Desrosiers, N.A., et al., *Oral fluid and plasma 3,4-methylene-*

- dioxymethamphetamine (MDMA) and metabolite correlation after controlled oral MDMA administration. Anal Bioanal Chem*, 2013. **405**(12): p. 4067-76.
559. Zhang, L., et al., Predicting drug-drug interactions: an FDA perspective. *The AAPS Journal*, 2009. **11**(2): p. 300-306.
 560. Wan Aasim, W.R., S.C. Tan, and S.H. Gan, *Interspecies In Vitro Evaluation of Stereoselective Protein Binding for 3,4-Methylenedioxymethamphetamine*. *Journal of Chemistry*, 2017. **2017**.
 561. de la Torre, R., et al., *Clinical pharmacokinetics of amphetamine and related substances: monitoring in conventional and non-conventional matrices*. *Clin Pharmacokinet*, 2004. **43**(3): p. 157-85.
 562. de Boer, D., et al., *Gas chromatographic/mass spectrometric assay for profiling the enantiomers of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its chiral metabolites using positive chemical ionization ion trap mass spectrometry*. *J Mass Spectrom*, 1997. **32**(11): p. 1236-46.
 563. Helmlin, H.J., et al., *Analysis of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its metabolites in plasma and urine by HPLC-DAD and GC-MS*. *J Anal Toxicol*, 1996. **20**(6): p. 432-40.
 564. Lanz, M., R. Brenneisen, and W. Thormann, *Enantioselective determination of 3,4-methylene-dioxymethamphetamine and two of its metabolites in human urine by cyclodextrin-modified capillary zone electrophoresis*. *Electrophoresis*, 1997. **18**(6): p. 1035-43.
 565. Ortuno, J., et al., *Quantification of 3,4-methylenedioxymetamphetamine and its metabolites in plasma and urine by gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection*. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 1999. **723**(1-2): p. 221-32.
 566. Helmlin, H.J. and R. Brenneisen, *Determination of psychotropic phenylalkylamine derivatives in biological matrices by high-performance liquid chromatography with photodiode-array detection*. *J Chromatogr*, 1992. **593**(1-2): p. 87-94.
 567. Yang, J., et al., *Implications of mechanism-based inhibition of CYP2D6 for the pharmacokinetics and toxicity of MDMA*. *J Psychopharmacol*, 2006. **20**(6): p. 842-9.
 568. O'Mathuna, B., et al., *The consequences of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine induced CYP2D6 inhibition in humans*. *J Clin Psychopharmacol*, 2008. **28**(5): p. 523-9.
 569. Yubero-Lahoz, S., et al., *Sex Differences in 3,4-Methylene-dioxymethamphetamine (MDMA; Ecstasy)-Induced Cytochrome P450 2D6 Inhibition in Humans*. *Clin Pharmacokinet*, 2011. **50**(5): p. 319-29.
 570. Studerus, E., et al., *Prediction of MDMA response in healthy humans: a pooled analysis of placebo-controlled studies*. *J Psychopharmacol*, 2021:

p. 269881121998322.

571. Yubero-Lahoz, S., et al., *Changes in CYP1A2 activity in humans after 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) administration using caffeine as a probe drug*. Drug Metab Pharmacokinet, 2012. **27**(6): p. 605-13.
572. Fallon, J.K., et al., *Stereospecific analysis and enantiomeric disposition of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) in humans [published erratum appears in Clin Chem 1999 Sep;45(9):1585]*. Clin Chem, 1999. **45**(7): p. 1058-69.
573. Schwaninger, A.E., et al., *Urinary excretion kinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and its phase I and phase II metabolites in humans following controlled MDMA administration*. Clin Chem, 2011. **57**(12): p. 1748-56.
574. Steuer, A.E., et al., *Impact of Cytochrome P450 2D6 Function on the Chiral Blood Plasma Pharmacokinetics of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and Its Phase I and II Metabolites in Humans*. PLoS One, 2016. **11**(3): p. e0150955.
575. Farre, M., et al., *Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) after repeated doses taken 4 h apart Human pharmacology of MDMA after repeated doses taken 4 h apart*. Eur Neuropsychopharmacol, 2015. **25**(10): p. 1637-49.
576. Ramamoorthy, S. and R.D. Blakely, *Phosphorylation and sequestration of serotonin transporters differentially modulated by psychostimulants*. Science, 1999. **285**(5428): p. 763-766.
577. Farre, M., et al., *Repeated doses administration of MDMA in humans: pharmacological effects and pharmacokinetics*. Psychopharmacology (Berl), 2004. **173**(3-4): p. 364-75.
578. Pizarro, N., et al., *Stereochemical analysis of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its main metabolites in human samples including the catechol-type metabolite (3,4-dihydroxymethamphetamine)*. Drug Metab Dispos, 2004. **32**(9): p. 1001-7.
579. Pizarro, N., et al., *Stereochemical analysis of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its main metabolites by gas chromatography/mass spectrometry*. Rapid Commun Mass Spectrom, 2003. **17**(4): p. 330-6.
580. Pizarro, N., et al., *Determination of MDMA and its metabolites in blood and urine by gas chromatography-mass spectrometry and analysis of enantiomers by capillary electrophoresis*. J Anal Toxicol, 2002. **26**(3): p. 157-65.
581. Segura, M., et al., *3,4-Dihydroxymethamphetamine (HHMA). A Major in Vivo 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) Metabolite in*

- Humans*. Chem Res Toxicol, 2001. **14**(9): p. 1203-1208.
582. Steuer, A.E., et al., *Development and validation of an LC-MS/MS method after chiral derivatization for the simultaneous stereoselective determination of methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) and its phase I and II metabolites in human blood plasma*. Drug Test Anal, 2015. **7**(7): p. 592-602.
 583. Steuer, A.E., et al., *Chiral Plasma Pharmacokinetics of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine and its Phase I and II Metabolites following Controlled Administration to Humans*. Drug Metab Dispos, 2015. **43**(12): p. 1864-71.
 584. de la Torre, R., et al., *Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition*. Ther Drug Monit, 2004. **26**(2): p. 137-44.
 585. Abraham, T.T., et al., *Urinary MDMA, MDA, HMMA, and HMA excretion following controlled MDMA administration to humans*. J Anal Toxicol, 2009. **33**(8): p. 439-46.
 586. Vizeli, P., et al., *Pharmacogenetics of ecstasy: CYP1A2, CYP2C19, and CYP2B6 polymorphisms moderate pharmacokinetics of MDMA in healthy subjects*. Eur Neuropsychopharmacol, 2017. **27**(3): p. 232-238.
 587. Rodgers, J.T., et al., *Kinetic mechanism of time-dependent inhibition of CYP2D6 by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): functional heterogeneity of the enzyme and the reversibility of its inactivation*. Biochem Pharmacol, 2018.
 588. Pardo-Lozano, R., et al., *Clinical Pharmacology of 3,4-Methylenedioxy-methamphetamine (MDMA, "Ecstasy"): The Influence of Gender and Genetics (CYP2D6, COMT, 5-HTT)*. PLoS One, 2012. **7**(10): p. e47599.
 589. Vizeli, P., H.E. Meyer Zu Schwabedissen, and M.E. Liechti, *Role of serotonin transporter and receptor gene variations in the acute effects of MDMA in healthy subjects*. ACS Chem Neurosci, 2018.
 590. Vizeli, P. and M.E. Liechti, *Oxytocin receptor gene variations and socio-emotional effects of MDMA: A pooled analysis of controlled studies in healthy subjects*. PLoS One, 2018. **13**(6): p. e0199384.
 591. Segura, M., et al., *Contribution of cytochrome P450 2D6 to 3,4-methylenedioxymethamphetamine disposition in humans: use of paroxetine as a metabolic inhibitor probe*. Clin Pharmacokinet, 2005. **44**(6): p. 649-60.
 592. Schmid, Y., et al., *Interactions between bupropion and 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy subjects*. J Pharmacol Exp Ther, 2015. **353**(1): p. 102-11.
 593. Steuer, A.E., et al., *Inhibition potential of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) and its metabolites on the in vitro monoamine oxidase (MAO)-catalyzed deamination of the neurotransmitters serotonin*

and dopamine. *Toxicol Lett*, 2016. **243**: p. 48-55.

594. Liechti, M.E., et al., *Acute psychological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") are attenuated by the serotonin uptake inhibitor citalopram*. *Neuropsychopharmacology*, 2000. **22**(5): p. 513-21.
595. Liechti, M.E. and F.X. Vollenweider, *The serotonin uptake inhibitor citalopram reduces acute cardiovascular and vegetative effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') in healthy volunteers*. *J Psychopharmacol*, 2000. **14**(3): p. 269-74.
596. Pacifici, R., et al., *Paroxetine inhibits acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on the immune system in humans*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004. **309**(1): p. 285-92.
597. Tancer, M. and C.E. Johanson, *The effects of fluoxetine on the subjective and physiological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007. **189**(4): p. 565-73.
598. Liechti, M.E., et al., *Psychological and physiological effects of MDMA ("Ecstasy") after pretreatment with the 5-HT(2) antagonist ketanserin in healthy humans*. *Neuropsychopharmacology*, 2000. **23**(4): p. 396-404.
599. Dipasquale, O., et al., *Receptor-Enriched Analysis of functional connectivity by targets (REACT): A novel, multimodal analytical approach informed by PET to study the pharmacodynamic response of the brain under MDMA*. *Neuroimage*, 2019.
600. Hysek, C.M., et al., *The norepinephrine transporter inhibitor reboxetine reduces stimulant effects of MDMA ("ecstasy") in humans*. *Clin Pharmacol Ther*, 2011. **90**(2): p. 246-55.
601. Simmler, L.D., C.M. Hysek, and M.E. Liechti, *Sex differences in the effects of MDMA (ecstasy) on plasma copeptin in healthy subjects*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. **96**(9): p. 2844-50.
602. Holze, F., et al., *Distinct acute effects of LSD, MDMA, and D-amphetamine in healthy subjects*. *Neuropsychopharmacology*, 2020. **45**(3): p. 462-471.
603. Moron, J.A., et al., *Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines*. *J Neurosci*, 2002. **22**(2): p. 389-95.
604. Liechti, M.E. and F.X. Vollenweider, *Acute psychological and physiological effects of MDMA ("Ecstasy") after haloperidol pretreatment in healthy humans*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2000. **10**(4): p. 289-95.
605. Schmid, Y., et al., *Differential effects of MDMA and methylphenidate on social cognition*. *J Psychopharmacol*, 2014. **28**(9): p. 847-56.
606. Bershad, A.K., et al., *Effects of acute doses of prosocial drugs methamphetamine and alcohol on plasma oxytocin levels*. *J Clin Psychopharmacol*, 2015. **35**(3): p. 308-12.

607. Kirkpatrick, M.G., et al., *Plasma oxytocin concentrations following MDMA or intranasal oxytocin in humans*. Psychoneuroendocrinology, 2014. **46**: p. 23-31.
608. Kuypers, K.P., et al., *Multifaceted empathy of healthy volunteers after single doses of MDMA: A pooled sample of placebo-controlled studies*. J Psychopharmacol, 2017. **31**(5): p. 589-598.
609. Kuypers, K.P., et al., *No Evidence that MDMA-Induced Enhancement of Emotional Empathy Is Related to Peripheral Oxytocin Levels or 5-HT1a Receptor Activation*. PLoS One, 2014. **9**(6): p. e100719.
610. Boxler, M.I., et al., *Human Metabolome Changes after a Single Dose of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) with Special Focus on Steroid Metabolism and Inflammation Processes*. J Proteome Res, 2018. **17**(8): p. 2900-2907.
611. Grob, C., *Unpublished data on human study of psychological and physiological effects of MDMA*. 2001.
612. Kuypers, K.P., et al., *Inhibition of MDMA-induced increase in cortisol does not prevent acute impairment of verbal memory*. Br J Pharmacol, 2013. **168**(3): p. 607-17.
613. Seibert, J., et al., *Acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and methylphenidate on circulating steroid levels in healthy subjects*. Neuroendocrinology, 2014. **100**(1): p. 17-25.
614. Pacifici, R., et al., *Cell-mediated immune response in MDMA users after repeated dose administration: studies in controlled versus noncontrolled settings*. Ann NY Acad Sci, 2002. **965**: p. 421-33.
615. Bershad, A.K., M.A. Miller, and H. de Wit, *MDMA does not alter responses to the Trier Social Stress Test in humans*. Psychopharmacology (Berl), 2017. **234**(14): p. 2159-2166.
616. Walpola, I.C., et al., *Altered Insula Connectivity under MDMA*. Neuropsychopharmacology, 2017. **42**(11): p. 2152-2162.
617. Gamma, A., et al., *3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [¹⁸F]MPPA-PET in healthy humans*. Neuropsychopharmacology, 2000. **23**(4): p. 388-95.
618. Phelps, E.A., et al., *Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear*. Nat Neurosci, 2001. **4**(4): p. 437-41.
619. Ramaekers, J.G., et al., *Involvement of inferior parietal lobules in prospective memory impairment during acute MDMA (ecstasy) intoxication: an event-related fMRI study*. Neuropsychopharmacology, 2009. **34**(7): p. 1641-8.
620. Kuypers, K.P., et al., *MDMA intoxication and verbal memory performance: a placebo-controlled pharmacological-MRI study*. J Psychopharmacol, 2011.

25(8): p. 1053-61.

621. Carhart-Harris, R.L., et al., *The Effects of Acutely Administered 3,4-Methylenedioxymethamphetamine on Spontaneous Brain Function in Healthy Volunteers Measured with Arterial Spin Labeling and Blood Oxygen Level-Dependent Resting State Functional Connectivity*. Biol Psychiatry, 2015. **78**(8): p. 554-62.
622. Bosker, W.M., et al., *Dose-related effects of MDMA on psychomotor function and mood before, during, and after a night of sleep loss*. Psychopharmacology (Berl), 2010. **209**(1): p. 69-76.
623. Wagner, M.T., et al., *Therapeutic effect of increased openness: Investigating mechanism of action in MDMA-assisted psychotherapy*. J Psychopharmacol, 2017. **31**(8): p. 967-974.
624. Erritzoe, D., et al., *Effects of psilocybin therapy on personality structure*. Acta Psychiatr Scand, 2018. **138**(5): p. 368-378.
625. Maclean, K.A., M.W. Johnson, and R.R. Griffiths, *Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness*. J Psychopharmacol, 2011. **25**(11): p. 1453-61.
626. Baggott, M.J., et al., *3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy') and Prazosin Interactions in Humans.*, in *70th Annual Meeting of the College on Problems of Drug Dependence*. 2008: San Juan, Puerto Rico.
627. Kuypers, K.P.C., et al., *MDMA-induced indifference to negative sounds is mediated by the 5-HT_{2A} receptor*. Psychopharmacology (Berl), 2018. **235**(2): p. 481-490.
628. Gabay, A.S., et al., *MDMA Increases Cooperation and Recruitment of Social Brain Areas When Playing Trustworthy Players in an Iterated Prisoner's Dilemma*. J Neurosci, 2019. **39**(2): p. 307-320.
629. Schmidt, A., et al., *Acute Effects of Methylphenidate, Modafinil, and MDMA on Negative Emotion Processing*. Int J Neuropsychopharmacol, 2018. **21**(4): p. 345-354.
630. Kirkpatrick, M.G. and H. de Wit, *MDMA: a social drug in a social context*. Psychopharmacology (Berl), 2015. **232**(6): p. 1155-63.
631. Kirkpatrick, M., et al., *Prosocial effects of MDMA: A measure of generosity*. J Psychopharmacol, 2015. **29**(6): p. 661-8.
632. Frye, C.G., et al., *MDMA decreases the effects of simulated social rejection*. Pharmacol Biochem Behav, 2014. **117**: p. 1-6.
633. Tancer, M.E. and C.E. Johanson, *The subjective effects of MDMA and mCPP in moderate MDMA users*. Drug Alcohol Depend, 2001. **65**(1): p. 97-101.
634. Baggott, M.J., et al., *Intimate insight: MDMA changes how people talk about significant others*. J Psychopharmacol, 2015. **29**(6): p. 669-77.

635. Corey, V.R., V.D. Pisano, and J.H. Halpern, *Effects of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine on Patient Utterances in a Psychotherapeutic Setting*. J Nerv Ment Dis, 2016.
636. Lamers, C.T., et al., *Dissociable effects of a single dose of ecstasy (MDMA) on psychomotor skills and attentional performance*. J Psychopharmacol, 2003. **17**(4): p. 379-87.
637. Spronk, D.B., et al., *The acute effects of MDMA and ethanol administration on electrophysiological correlates of performance monitoring in healthy volunteers*. Psychopharmacology (Berl), 2014. **231**(14): p. 2877-88.
638. Bosker, W.M., et al., *MDMA (ecstasy) effects on actual driving performance before and after sleep deprivation, as function of dose and concentration in blood and oral fluid*. Psychopharmacology (Berl), 2012. **222**(3): p. 367-76.
639. Kuypers, K.P. and J.G. Ramaekers, *Transient memory impairment after acute dose of 75mg 3,4-Methylene-dioxymethamphetamine*. J Psychopharmacol, 2005. **19**(6): p. 633-9.
640. Ramaekers, J.G. and K.P. Kuypers, *Acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on behavioral measures of impulsivity: alone and in combination with alcohol*. Neuropsychopharmacology, 2006. **31**(5): p. 1048-55.
641. Kuypers, K.P., N. Samyn, and J.G. Ramaekers, *MDMA and alcohol effects, combined and alone, on objective and subjective measures of actual driving performance and psychomotor function*. Psychopharmacology (Berl), 2006. **187**(4): p. 467-75.
642. Kuypers, K.P. and J.G. Ramaekers, *Acute dose of MDMA (75 mg) impairs spatial memory for location but leaves contextual processing of visuospatial information unaffected*. Psychopharmacology (Berl), 2007. **189**(4): p. 557-63.
643. Ramaekers, J.G., K.P. Kuypers, and N. Samyn, *Stimulant effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) 75 mg and methylphenidate 20 mg on actual driving during intoxication and withdrawal*. Addiction, 2006. **101**(11): p. 1614-21.
644. Clark, C.M., et al., *Acute effects of MDMA on autonomic cardiac activity and their relation to subjective prosocial and stimulant effects*. Psychophysiology, 2015. **52**(3): p. 429-35.
645. Sessa, B., et al., *First study of safety and tolerability of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in patients with alcohol use disorder*. J Psychopharmacol, **2021**: p. 269881121991792.
646. Pacifici, R., et al., *Immunomodulating activity of MDMA*. Ann N Y Acad Sci, 2000. **914**: p. 215-24.

647. Pacifici, R., et al., *Immunomodulating properties of MDMA alone and in combination with alcohol: a pilot study*. Life Sci, 1999. **65**(26): p. L309-16.
648. Pacifici, R., et al., *Acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine alone and in combination with ethanol on the immune system in humans*. J Pharmacol Exp Ther, 2001. **296**(1): p. 207-15.
649. Pacifici, R., et al., *Effects of repeated doses of MDMA ("ecstasy") on cell-mediated immune response in humans*. Life Sci, 2001. **69**(24): p. 2931-41.
650. McElhatton, P.R., et al., *Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure [letter]*. Lancet, 1999. **354**(9188): p. 1441-2.
651. Bateman, D.N., et al., *A case control study to examine the pharmacological factors underlying ventricular septal defects in the North of England*. Eur J Clin Pharmacol, 2004. **60**(9): p. 635-41.
652. Ho, E., L. Karimi-Tabesh, and G. Koren, *Characteristics of pregnant women who use Ecstasy (3, 4- methylenedioxymethamphetamine)*. Neurotoxicol Teratol, 2001. **23**(6): p. 561-7.
653. Singer, L.T., et al., *Neurobehavioral outcomes of infants exposed to MDMA (Ecstasy) and other recreational drugs during pregnancy*. Neurotoxicol Teratol, 2012. **34**(3): p. 303-10.
654. Singer, L.T., et al., *Motor delays in MDMA (ecstasy) exposed infants persist to 2 years*. Neurotoxicol Teratol, 2016.
655. Huxster, J.K., A. Pirona, and M.J. Morgan, *The sub-acute effects of recreational ecstasy(MDMA) use: a controlled study in humans*. J Psychopharmacol, 2006. **20**(2): p. 281-90.
656. Wagner, M.T., et al., *Therapeutic effect of increased openness: Investigating mechanism of action in MDMA-assisted psychotherapy*. J Psychopharmacol, 2017: p.269881117711712.
657. Neff, K., *The Development and validation of a scale to measure self-compassion*. Selfand Identity, 2003. **2**: p. 223-250.
658. Blake, D.D., et al., *A clinician rating scale for assessing current and lifetime PTSD: the CAPS-1*. Behav Ther, 1990. **13**: p. 187-188.
659. Nagy, L.M., et al., *Open prospective trial of fluoxetine for posttraumatic stress disorder*. J Clin Psychopharmacol, 1993. **13**(2): p. 107-13.
660. Weathers, F.W., *Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS): Technical Manual*. 2004, Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
661. Weathers, F.W., et al., *The Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5):Development and Initial Psychometric Evaluation in Military Veterans*. Psychol Assess, 2017.
662. Hexel, M. and G. Sonneck, *Somatiform symptoms, anxiety, and depression in the context of traumatic life experiences by comparing participants with and without psychiatric diagnoses*. Psychopathology, 2002. **35**(5): p. 303-12.

663. Afari, N., et al., *Psychological trauma and functional somatic syndromes: a systematic review and meta-analysis*. Psychosom Med, 2014. **76**(1): p. 2-1.
664. Pietrzak, R.H., et al., *Psychiatric comorbidity of full and partial posttraumatic stress disorder among older adults in the United States: results from wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*. Am J Geriatr Psychiatry, 2012. **20**(5): p. 380-90.
665. Baker, D.G., et al., *Relationship between posttraumatic stress disorder and self-reported physical symptoms in Persian Gulf War veterans*. Arch Intern Med, 1997. **157**(18): p. 2076-8.
666. Hoge, C.W., et al., *Association of posttraumatic stress disorder with somatic symptoms, health care visits, and absenteeism among Iraq war veterans*. Am J Psychiatry, 2007. **164**(1): p. 150-3.
667. Gouzoulis-Mayfrank, E., et al., *Psychopathological, neuroendocrine and autonomic effects of 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE), psilocybin and d-methamphetamine in healthy volunteers. Results of an experimental double-blind placebo-controlled study*. Psychopharmacology (Berl), 1999. **142**(1): p. 41-50.
668. Song, H., et al., *Stress related disorders and subsequent risk of life threatening infections: population based sibling controlled cohort study*. BMJ, 2019. **367**: p. l5784.
669. Jiang, X., et al., *Stress Impairs 5-HT(2A) Receptor-Mediated Serotonergic Facilitation of GABA Release in Juvenile Rat Basolateral Amygdala*. Neuropsychopharmacology, 2009. **34**(2): p. 410-23.
670. Gradus, J.L., et al., *Posttraumatic stress disorder and completed suicide*. Am J Epidemiol, 2010. **171**(6): p. 721-7.
671. Conner, K.R., et al., *Posttraumatic stress disorder and suicide in 5.9 million individuals receiving care in the veterans health administration health system*. J Affect Disord, 2014. **166**: p. 1-5.
672. US Food and Drug Administration, *Guidance for industry: suicidal ideation and behavior: prospective assessment of occurrence in clinical trials*. Silver Springs, MD: US Food and Drug Administration Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm315156.htm>. Accessed October, 2012. **5**: p. 12.
673. Nilsson, M.E., et al., *Columbia Suicide Severity Rating Scale Scoring and Data Analysis Guide, in CSSRS Scoring Version 2.0*. 2013: http://www.cssrs.columbia.edu/documents/ScoringandDataAnalysisGuide_Feb2013.pdf. p. 1-13.
674. Stone, T.E., C. Swanson, and M.D. Feldman, *Venlafaxine discontinuation syndrome and suicidal ideation: a case series*. J Clin Psychopharmacol, 2007. **27**(1): p. 94-5.

675. Tint, A., P.M. Haddad, and I.M. Anderson, *The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study*. J Psychopharmacol, 2008. **22**(3): p. 330-2.
676. Valuck, R.J., H.D. Orton, and A.M. Libby, *Antidepressant discontinuation and risk of suicide attempt: a retrospective, nested case-control study*. J Clin Psychiatry, 2009. **70**(8): p. 1069-77.
677. Young, M.B., et al., *Inhibition of serotonin transporters disrupts the enhancement of fear memory extinction by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)*. Psychopharmacology (Berl), 2017.
678. Feduccia, A.A. and M.C. Mithoefer, *MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms?* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018. **84**(Pt A): p. 221-228.
679. Randolph, C., et al., *The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity*. J Clin Exp Neuropsychol, 1998. **20**(3): p. 310-9.
680. Gronwall, D.M., *Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion*. Percept Mot Skills, 1977. **44**(2): p. 367-73.
681. Roman, D.D., et al., *Extended norms for the paced auditory serial addition task*. Clin Neuropsychol, 1991. **5**(1): p. 33-40.
682. Kamilar-Britt, P. and G. Bedi, *The prosocial effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): Controlled studies in humans and laboratory animals*. Neurosci Biobehav Rev, 2015. **57**: p. 433-46.
683. Bershad, A.K., et al., *The effects of MDMA on socio-emotional processing: Does MDMA differ from other stimulants?* J Psychopharmacol, 2016. **30**(12): p. 1248-1258.
684. Dumont, G.J., et al., *Cannabis coadministration potentiates the effects of "ecstasy" on heart rate and temperature in humans*. Clin Pharmacol Ther, 2009. **86**(2): p. 160-6.
685. Hysek, C.M., et al., *alpha(1)-Adrenergic receptors contribute to the acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans*. J Clin Psychopharmacol, 2013. **33**(5): p. 658-66.
686. Johanson, C.E., et al., *Discriminative stimulus effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans trained to discriminate among d-amphetamine, meta-chlorophenylpiperazine and placebo*. Drug Alcohol Depend, 2006. **81**(1): p. 27-36.
687. Schmid, Y., et al., *Effects of methylphenidate and MDMA on appraisal of erotic stimuli and intimate relationships*. Eur Neuropsychopharmacol, 2015. **25**(1): p. 17-25.

688. Marrone, G.F., et al., *Amphetamine analogs methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) differentially affect speech*. Psychopharmacology (Berl), 2010. **208**(2): p. 169-77.
689. Davis, A.K. and H. Rosenberg, *The prevalence, intensity, and assessment of craving for MDMA/ecstasy in recreational users*. J Psychoactive Drugs, 2014. **46**(2): p. 154-61.
690. Degenhardt, L., R. Bruno, and L. Topp, *Is ecstasy a drug of dependence?* Drug Alcohol Depend, 2010. **107**(1): p. 1-10.
691. Cottler, L.B., et al., *Ecstasy abuse and dependence among adolescents and young adults: applicability and reliability of DSM-IV criteria*. Hum Psychopharmacol, 2001. **16**(8): p. 599-606.
692. Topp, L., et al., *Ecstasy use in Australia: patterns of use and associated harm*. Drug Alcohol Depend, 1999. **55**(1-2): p. 105-15.
693. Verheyden, S.L., J.A. Henry, and H.V. Curran, *Acute, sub-acute and long-term subjective consequences of 'ecstasy' (MDMA) consumption in 430 regular users*. Hum Psychopharmacol, 2003. **18**(7): p. 507-17.
694. Meyer, J.S., *3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): current perspectives*. Subst Abuse Rehabil, 2013. **4**: p. 83-99.
695. Cottler, L.B., K.S. Leung, and A.B. Abdallah, *Test-re-test reliability of DSM-IV adopted criteria for 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) abuse and dependence: a cross-national study*. Addiction, 2009. **104**(10): p. 1679-90.
696. Topp L.J., H. W.D., and H. J., *Is there a dependence syndrome for ecstasy?* 1997, Randwick, NSW: National Drug & Alcohol Research Centre.
697. von Sydow, K., et al., *Use, abuse and dependence of ecstasy and related drugs in adolescents and young adults-a transient phenomenon? Results from a longitudinal community study*. Drug Alcohol Depend, 2002. **66**(2): p. 147-59.
698. Powers, W.J., et al., *Guidelines for the early management of patients With acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2019. **50**(12): p. e344-e418.
699. Searchfield, G.D., et al., *A proof-of-principle study of the short-term effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on tinnitus and neural connectivity*. Int J Neurosci, 2020: p. 1-12.
700. Sessa, B., et al., *First study of safety and tolerability of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy in patients with alcohol use disorder: preliminary data on the first four participants*. BMJ Case Rep, 2019. **12**(7).
701. de Wit, H. and A.K. Bershad, *MDMA enhances pleasantness of affective*

- touch*. Neuropsychopharmacology, 2020. **45**(1): p. 217-239.
702. Bershad, A.K., et al., *Effects of MDMA on attention to positive social cues and pleasantness of affective touch*. Neuropsychopharmacology, 2019. **44**(10): p. 1698-1705.
 703. Gabay, A.S., et al., *Psilocybin and MDMA reduce costly punishment in the Ultimatum Game*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 8236.
 704. Borissova, A., et al., *Acute effects of MDMA on trust, cooperative behaviour and empathy: A double-blind, placebo-controlled experiment*. J Psychopharmacol, 2020: p. 269881120926673.
 705. Roseman, L., et al., *The effects of psilocybin and MDMA on between-network resting state functional connectivity in healthy volunteers*. Front Hum Neurosci, 2014. **8**: p. 204.
 706. Dolder, P.C., et al., *Direct comparison of the acute subjective, emotional, autonomic, and endocrine effects of MDMA, methylphenidate, and modafinil in healthy subjects*. Psychopharmacology (Berl), 2018. **235**(2): p. 467-479.
 707. Schmidt, A., et al., *Comparative Effects of Methylphenidate, Modafinil, and MDMA on Response Inhibition Neural Networks in Healthy Subjects*. Int J Neuropsychopharmacol, 2017. **20**(9): p. 712-720.
 708. Boxler, M.I., et al., *First Time View on Human Metabolome Changes after a Single Intake of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine in Healthy Placebo-Controlled Subjects*. J Proteome Res, 2017. **16**(9): p. 3310-3320.
 709. van Heugten-Van der Kloet, D., et al., *MDMA, cannabis, and cocaine produce acute dissociative symptoms*. Psychiatry Res, 2015. **228**(3): p. 907-12.
 710. Kuypers, K.P., M. Wingen, and J.G. Ramaekers, *Memory and mood during the night and in the morning after repeated evening doses of MDMA*. J Psychopharmacol, 2008. **22**(8): p. 895-903.
 711. Kuypers, K.P., et al., *Acute effects of nocturnal doses of MDMA on measures of impulsivity and psychomotor performance throughout the night*. Psychopharmacology (Berl), 2007. **192**(1): p. 111-9.
 712. de Sousa Fernandes Perna, E.B., et al., *Memory and mood during MDMA intoxication, with and without memantine pretreatment*. Neuropharmacology, 2014. **87**: p. 198-205.
 713. Haijen, E., et al., *Peripheral endocannabinoid concentrations are not associated with verbal memory impairment during MDMA intoxication*. Psychopharmacology (Berl), 2018. **235**(3): p. 709-717.
 714. Baggott, M.J., et al., *Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on socioemotional feelings, authenticity, and autobiographical disclosure in healthy volunteers in a controlled setting*. J Psychopharmacol, 2016. **30**(4): p. 378-87.

715. Francis, S.M., et al., *Urinary and plasma oxytocin changes in response to MDMA or intranasal oxytocin administration*. Psychoneuroendocrinology, 2016. **74**: p. 92-100.
716. Agurto, C., et al., *Detection of acute 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) effects across protocols using automated natural language processing*. Neuropsychopharmacology, 2020. **45**(5): p. 823-832.
717. Doss, M.K., et al., *MDMA Impairs Both the Encoding and Retrieval of Emotional Recollections*. Neuropsychopharmacology, 2018. **43**(4): p. 791-800.
718. Papaseit, E., et al., *Human Pharmacology of Mephedrone in Comparison with MDMA*. Neuropsychopharmacology, 2016. **41**(11): p. 2704-13.
719. de la Torre, R., et al., *MDMA (ecstasy) pharmacokinetics in a CYP2D6 poor metaboliser and in nine CYP2D6 extensive metabolisers*. Eur J Clin Pharmacol, 2005. **61**(7): p. 551-4.
720. Hernandez-Lopez, C., et al., *3,4-Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and alcohol interactions in humans: psychomotor performance, subjective effects, and pharmacokinetics*. J Pharmacol Exp Ther, 2002. **300**(1): p. 236-44.
721. Lansbergen, M.M., et al., *Acute effects of MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) on EEG oscillations: alone and in combination with ethanol or THC (delta-9-tetrahydrocannabinol)*. Psychopharmacology (Berl), 2011. **213**(4): p. 745-56.
722. Dumont, G.J., et al., *Acute psychomotor effects of MDMA and ethanol (co-) administration over time in healthy volunteers*. J Psychopharmacol, 2010. **24**(2): p. 155-64.
723. Dumont, G.J., et al., *Acute neuropsychological effects of MDMA and ethanol (co-)administration in healthy volunteers*. Psychopharmacology (Berl), 2008. **197**(3): p. 465-74.
724. Dumont, G.J., et al., *Ethanol co-administration moderates 3,4-methylenedioxymethamphetamine effects on human physiology*. J Psychopharmacol, 2010. **24**(2): p. 165-74.
725. Samyn, N., et al., *Plasma, oral fluid and sweat wipe ecstasy concentrations in controlled and real life conditions*. Forensic Sci Int, 2002. **128**(1-2): p. 90.
726. Veldstra, J.L., et al., *Effects of alcohol (BAC 0.5 per thousand) and ecstasy (MDMA 100 mg) on simulated driving performance and traffic safety*. Psychopharmacology (Berl), 2012. **222**(3): p. 377-90.
727. Parrott, A.C., et al., *MDMA and methamphetamine: some paradoxical negative and positive mood changes in an acute dose laboratory study*. Psychopharmacology (Berl), 2011.
728. Stough, C., et al., *The acute effects of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine and d-methamphetamine on human cognitive functioning*. Psychopharmacology (Berl), 2012. **220**(4): p. 799-807.
729. Stough, C., et al., *The acute effects of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine*

- and methamphetamine on driving: A simulator study. Accid Anal Prev*, 2012. **45**(2): p. 493-7.
730. Hartman, R.L., et al., *3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and metabolites disposition in blood and plasma following controlled oral administration. Anal Bioanal Chem*, 2014. **406**(2): p. 587-99.
 731. Schwaninger, A.E., et al., *Stereoselective urinary MDMA (ecstasy) and metabolites excretion kinetics following controlled MDMA administration to humans. Biochem Pharmacol*, 2012. **83**(1): p. 131-8.
 732. Ludewig, S., et al., *No lasting effects of moderate doses of MDMA (Ecstasy) on memory performance and mood states in healthy humans. Biol Psychiatry*, 2003. **52** (Suppl): p. 205S.
 733. Frei, E., et al., *Localization of MDMA-induced brain activity in healthy volunteers using low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA). Hum Brain Mapp*, 2001. **14**(3): p. 152-65.
 734. Vollenweider, F.X., et al., *Opposite effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on sensorimotor gating in rats versus healthy humans. Psychopharmacology (Berl)*, 1999. **143**(4): p. 365-72.
 735. Chang, L., et al., *Effect of ecstasy [3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)] on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study. Psychiatry Res*, 2000. **98**(1): p. 15-28.
 736. Jardim, A.V., et al., *3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for victims of sexual abuse with severe post-traumatic stress disorder: an open label pilot study in Brazil. Braz J Psychiatry*, 2020.

