

Ibogain, alkaloid rostlinného původu, v současné době není dosud oficiálně užívaným lékem, je však považován za perspektivní látku využitelnou v léčbě drogových závislostí.

Tento předpoklad vyšel z několika otevřených studií až náhodných případů, kdy byla u některých drogově závislých po požití jediné dávky ibogainu či po krátké léčebné kúře, navozena dlouhodobá abstinence v trvání několika měsíců i let. Popisovaná, až neuvěřitelně nadějně vyhlížející účinnost ibogainu, stejně jako někdy zpochybňovaná bezpečnost jeho užití ve farmakoterapii se dosud ověřují na úrovni experimentálního i klinického výzkumu; výsledky jsou zajímavé a zatím povzbudivé. Tento článek shrnuje dosavadní zkušenosti i současné nové poznatky o ibogainu.

Historie a současnost

Ibogain je alkaloid nalezený v kořenech keře Tabernanthe iboga (z čeledi Apocynacae, řádu Contortae) (viz Obr. 1) a některých dalších druzích, rostoucích v deštných pralesech rovníkové středozápadní Afriky. Žvýkání tohoto kořene bylo domorodým obyvatelstvem běžně užíváno v tradiční medicíně, k odstranění únavy, hladu a žízně. Vyšší dávky, např. i extrakty kořene, navozovaly stavy změněného vědomí a sloužily jako rituální prostředek při náboženských obřadech (nejznámější je jeho použití v náboženství bwiti). Rituální účinky ibogainu jsou popisovány různě, domorodci věřili, že kořeny ibogy umožňují kontakt s jejich předky a bohy v duchovním světě. V devatenáctém století bylo poprvé Evropany zaznamenáno, že kořen ibogy působí jako stimulans a afrodiziakum. Hlavní obsahová látka - indolový alkaloid ibogain - byl poprvé z kořene ibogy izolován v roce 1901, jeho přesná struktura je ale známa až od roku 1957 (úplná syntéza ibogainu z nikotinamidu byla provedena v roce 1975) (struktura ibogainu - viz Obr. 2). Ibogain byl počátkem 20. století doporučován v psychoterapii jako stimulans u rekonvalescencí a léčby neurastenie. Ve třicátých letech byly pak prodávány extrakty s ibogainem pod názvy Lambarene (Francie) nebo Iperton, jako stimulans a svalové tonikum, nedošlo však k významnému rozšíření v medicínské praxi. Když se v 60. letech začaly množit zprávy o halucinogenních účincích ibogainu, bylo jeho užívání v řadě zemí záhy zakázáno (v USA to bylo v r. 1970). Novou vlnu farmakoterapeutického zájmu o ibogain přinesly téměř neuvěřitelné zprávy o tom, že ibogain skýtá novou možnost léčby drogových závislostí. Nejprve v letech 1962-1963 H. S. Lotsof (tehdy ještě v USA) provedl několik otevřených klinických sezení se závislými na heroinu a kokainu (poprvé sám na sobě). Popsal, že i jediná dávka u některých závislých způsobí dlouhodobé vymizení žádostivosti po droze (craving) a tlumí abstinenční příznaky u heroinistů. Přibližně za dvacet let se Lotsof k ibogainu vrátil (v práci pokračoval v Holandsku) a pokusil se ho uvést na farmaceutický trh pod názvem Endabus. Lotsofovy léčebné postupy s ibogainem byly postupně patentovány (1985-1992) pro léčbu závislostí na opiáty, kokain, alkohol, nikotin a poly-látkovou závislost - U. S. patent, Lotsof -

opiáty (1985), kokain (1986), alkohol (1989), nikotin (1991) a poly-látkovou závislost (1992). Užívání ibogainu v kontrolovaných studiích, realizovaných již v Holandsku, podporovala od r. 1985 společnost NDA International. Výsledky holandských studií byly velmi slibné: po aplikaci jediné dávky ibogainu (20-25 mg/kg p. o.) minimálně dvě třetiny pacientů (z celkem z asi 35 závislých na heroinu a kokainu) abstinovaly po dobu 6 měsíců, asi 10 % pacientů abstinovalo 2 roky a déle, a jen 10 % se vrátilo k droze po 14 dnech. Lotsof popisuje zlepšení prognózy pacientů při opakování sezení s ibogainem(1). Během jedné ze studií však došlo bohužel k nešťastnému úmrtí mladé pacientky závislé na heroinu. Soudní proces nezaznamenal žádné zanedbání, také požitá dávka ibogainu byla nízká a běžně užívaná (hladina ibogainu v krvi byla 0,75 mg/l). Dosud se má za to, že příčinou úmrtí mohla být současná aplikace heroinu během sezení s ibogainem (pacientka pravděpodobně tajně kouřila heroin). Tento případ však jasně upozornil na nedostatek vědeckých farmakologických znalostí o ibogainu - o mechanismech jeho účinků, farmakokinetice atd. Dalším důležitým závěrem je i to, že ibogain by měl být vždy podáván pouze v léčebných zařízeních, kde pacient může být pod stálým dohledem odborníků. Klinické studie v Holandsku byly zastaveny a těžiště výzkumu se přesunulo na experimentální - preklinickou úroveň. Preklinické studie potvrdily účinnost ibogainu v tlumení abstinenčních příznaků po opiátech i útlum autoaplikace drog tlumivých i stimulačních, včetně alkoholu a nikotinu. Byla získána také řada zpřesňujících informací farmakokinetických i toxikologických (viz níže). Byl zjištěn významný podíl dlouhodobě účinného aktivního metabolitu noribogainu na efektech ibogainu. Byly testovány další příbuzné metabolity a deriváty ibogainu, např. látka 18-MK (tj.18-metoxykoronaridin), která má minimální neurotoxicitu i ve vysokém dávkování atp. Bylo zjištěno, že ibogain působí na celou řadu neuromediátorových a jiných regulačních systémů. V současné době se dále pokračuje i v klinickém testování ibogainu, např. ve spolupráci s univerzitou v Miami USA (prof. D.C. Mash) nebo na univerzitě v Panamě. Jsou již známy výsledky 1. fáze klinické studie - bezpečnostní a kinetické, i 2. fáze výzkumu - u prvních pacientů - a výsledky jsou zatím velmi perspektivní (viz níže). Na základě dosavadních poznatků lze předběžně shrnout, že ibogain a jeho aktivní metabolit nor-ibogain lze užívat u závislých pacientů bezpečně, že ibogain u pacientů tlumí abstinenční příznaky po opiátech již po jediné dávce a snižuje žádostivost po heroinu i kokainu u některých pacientů dlouhodobě již po jedné dávce, jinde mohou opakovaná sezení tento účinek prodloužit. Vzhledem k mnohočetnému zásahu na různých neuromediátorových systémech a možné účinnosti u různých typů závislostí (v experimentech na zvířeti blokuje autoaplikaci opiátů, amfetaminu, kokainu, alkoholu, nikotinu), představuje ibogain nový směr ve výzkumu farmakoterapie závislostí. Ibogain nebo jeho deriváty by mohly být využitelné k léčení více typů závislostí, včetně tak častých a obtížných poly-drogových. Samozřejmě je nezbytný další výzkum(2, 4) .

Farmakokinetika - osud léčiva v organismu

Ibogain je aplikován perorálně v kapslích a velmi dobře se absorbuje do krevního oběhu. Za účinné dávkování v léčbě drogových závislostí u lidí se nyní považuje 10-20 mg/kg p. o. U lidí i u zvířat je ibogain poměrně rychle metabolizován v játrech, má významný tzv. efekt prvního průchodu játry . Ibogain je metabolizován převážně za pomoci enzymů cytochromu P450 (CYP izoenzymů), a to CYP2D6 a CYP3A4. Většina ibogainu je metabolizována CYP2D6, O-demetylací, za vzniku aktivního metabolitu - noribogain (neboli 12-hydroxyibogamin) . Vysoké krevní hladiny noribogainu se udržují na maximálních hodnotách velmi dlouho (déle než 24 h po

aplikaci ibogainu u mužů i u žen). Noribogain dobře přechází do CNS a vzhledem k jeho níže uvedeným famakologickým účinkům se předpokládá jeho výrazný podíl na dlouhodobém anti-cravingovém efektu ibogainu. V bílé populaci se vyskytuje 5-9 % jedinců s vrozeně nefunkčním enzymem CYP2D6 v důsledku autosomálně recesívní genetické vlohy pro tento enzym, což by se mohlo projevit rozdíly v plazmatických hladinách i v individuálně rozdílné účinnosti ibogainu. Je již znám komplexní farmakokinetický profil ibogainu i noribogainu u lidí po aplikaci jedné dávky p. o. (500 mg u žen a 800 mg u mužů). Ibogain je lipofilní a má tedy výraznou tendenci ukládat se v tukové tkáni, kde jsou jeho hladiny velmi vysoké ještě 12 h po aplikaci; to podporuje představu částečně depotního účinku ibogainu. V experimentech u potkanů byly dále zjištěny pohlavní rozdíly v distribuci ibogainu i noribogainu - systémovou aplikací stejné dávky bylo u obou látek dosaženo u samic až trojnásobně vyšší hladiny v mozku než u samců. I některé farmakologické účinky (viz níže) vykazovaly pohlavní rozdíly(2, 4) .

Farmakodynamika - účinky na neuromediátorové systémy

Z hlediska ovlivnění předpokládaných mechanismů drogových závislostí je důležitý účinek ibogainu na dopaminergní systém. Ve vazebných studiích neměl ibogain žádnou afinitu k dopaminergním D1, D2, D3, D4 receptorům. Ve velmi nízkých dávkách (do 1,5 mg/kg i. v.) významně excitoval dopaminergní neurony ve ventrální tegmentální oblasti (VTA) potkanů. V běžném dávkování však ibogain snižuje (nebo nemění) koncentrace dopaminu (DA) v CNS a zvyšuje koncentrace DA metabolitů, a to dihydroxyfenyloctové kyseliny (DOPAC) a homovanilinové kyseliny (HVA), což svědčí o zvýšeném obratu DA krátce po aplikaci ibogainu. Posléze může následovat déletrvající snížení DA obratu. Obdobné účinky navozuje i noribogain i 18-MK. Kappa antagonisté i naloxon tento časný účinek ibogainu (40 mg/kg, striatum) antagonizují. Předpokládá se i účast serotonergních receptorů na regulaci uvolňování DA ibogainem a eventuálně dalších systémů. Zvýšený obrat DA po ibogainu může být způsoben inhibicí vezikulárních DA transportérů, a tedy zvýšenou redistribucí DA z vezikul. Účinek drog na DA transmisi v mezolimbických neuronech ovlivňuje ibogain následovně: a) obecně u těch drog, které působí přednostně na tělech dopaminergních neuronů (např. u morfinu, nikotinu), ibogain snižuje zvýšenou transmisi mezolimbických DA neuronů vyvolanou jejich aplikací; b) u drog, které působí spíše na terminálních zakončeních DA neuronů (jako např. kokain a amfetamin), byly pozorovány pohlavní rozdíly v účincích ibogainu - u samic potkanů ibogain potencoval vyvolanou stimulaci DA neuronů, zatímco u potkaních a myších samců tuto stimulaci inhiboval. Ibogain se váže na opioidní receptory, resp. má vyšší afinitu ke kappa receptorům a slabou či žádnou afinitu k mí a delta receptorům. Noribogain má mnohem vyšší afinitu ke všem třem opioidním receptorům než ibogain (100krát vyšší afinitu ke kappa receptorům). Ibogain se váže na sigma receptory - především sigma2 (má slabou afinitu k sigma1 receptorům). Noribogain má mnohem nižší afinitu k sigma2 receptorům a žádnou k sigma1 (18-MK nemá žádnou vazbu k sigma receptorům). Ibogain může ovlivňovat serotonergní transmise - zvyšuje koncentraci serotoninu v nucleus ac*****bens, inhibuje serotonergní transportéry, má slabou afinitu k 5-HT1A, 5-HT2A a 5-HT3 receptorům. Ibogain potencuje schopnost serotonergních 5-HT1 agonistů stimulovat uvolňování DA ve striatu. Ibogain vykazuje velmi slabou či žádnou afinitu k cholinergním muskarinovým receptorům, blokuje však ganglionické nikotinové receptory (ne neuromuskulární), přičemž tato vazba ibogainu není úplně reverzibilní (jde zřejmě o dlouhodobý účinek). Inhibuje tak dlouhodobě přes

nikotinové receptory řízené uvolňování katecholaminů (nadledvinkové chromafinní buňky). Noribogain byl asi 20krát méně účinný při blokování odpovědí řízených přes nikotinový receptor. Ibogain je nekompetitivním antagonistou NMDA glutamátových receptorů, nemá žádnou vazbu ke kainátovým AMPA receptorům ani glutamátovým, ani k metabotropním vazebným místům. Noribogain má asi 5krát menší afinitu k NMDA receptorům. Ibogain nekompetitivně antagonizuje Ca2+ vyvolané kontrakce aorty a mezenterické artérie (zásahem do intracelulárního kalciového metabolismu). Ibogain nemá žádnou afinitu ke GABA-A receptorům; má afinitu k voltáž-dependentním sodíkovým kanálům. Ibogain nemá afinitu ke kanabinoidním receptorům; dále např. redukuje aktivity NO-syntázy; u anestezovaných potkanů navozuje slabou hypoglykémii a zvyšuje hladinu korikosteronů a prolaktinu.

Účinky u zvířat

Ibogain (40 mg/kg i. p.) působil na lokomotorickou aktivitu hlodavců mírně inhibičně v závislosti na dávce a v účinku byly popsány pohlavní rozdíly. Noribogain (40 mg/kg i. p.) tlumivě nepůsobil. Obecně lze dále shrnout, že ibogain (40 mg/kg i. p.) u samic hlodavců potencoval lokomoční stimulaci navozenou amfetaminem a kokainem, zatímco u samců zde působil obráceně (inhiboval navozenou hyperlokomoci). Ibogain tlumil hyperlokomoci navozenou morfinem u samců i u samic (více u samic), a to i dávkování 5-10 mg/kg i. p. (Tyto rozdílné účinky korelují s ovlivněním mezolimbických DA neuronů - viz níže). Tlumivý účinek ibogainu na morfinovou hyperlokomoci byl antagonizovatelný kappa antagonistou a NMDA agonistou. Noribogain (10-40 mg/kg i. p.) také tlumil morfinem navozenou hyperlokomoci u samců i samic, u samců však nízká dávka (10 mg/kg) působila potenciačně a vyšší dávky tlumivě.
Ibogain (strukturně částečně podobný harmalinu) způsoboval třes u myší (ED50 = 12 mg/kg s. c. u myší) i u potkanů (na dávce závisle, velmi slabě už od 10 mg/kg), ale účinnost ibogainu byla slabší než u harmalinu. Naproti tomu noribogain i 18-MK třes nenavodily. Tremorigenní účinek ibogainu a příbuzných látek souvisí s efektem na GABAergních drahách.
Některé studie (elevated plus maze - vyvýšené bludiště ve tvaru plus s dvěma otevřenými a dvěma krytými rameny) svědčí pro mírně anxiogenní účinky ibogainu u potkanů (40 mg/kg i. p. po 22 h) i u myší (2,5 mg/kg i. p.), avšak u myší nižší dávka 1 mg/kg působila anxiolyticky. Obdobné reakce podobné strachu byly ale pouze krátce po aplikaci popsány i u koček (10 mg/kg i. v.) a psů. Pro ověření potenciálního anti-cravingového efektu ibogainu byla důležitá jeho účinnost v ovlivnění auto-aplikace dosud známých drog. Ibogain (v závislosti na dávce 10-40 mg/kg i. p.) tlumil autoaplikaci kokainu u hlodavců (60-80 %), stejně jako noribogain i 18-MK. Ibogain v závislosti na dávce (2,5-40 mg/kg i.p.) tlumil autoaplikaci morfinu u potkanů, stejně jako noribogain i 18-MK. Ibogain (40 nebo 80 mg/kg i. p.) tlumil autoaplikaci heroinu u potkanů a tento efekt byl antagonizovatelný kappa antagonistou a NMDA agonistou. Ibogain (10-60 mg/kg) také tlumil autoaplikaci alkoholu u alkohol preferujících potkanů, ale jenom v případě, že byl ibogain aplikován i. p. nebo intragastricky, nikoliv po s. c. podání, což podporuje představu účasti metabolitu v daném účinku. Také látka 18-MK účinně tlumila autoaplikaci alkoholu. Jedním z důležitých účinků ibogainu popisovaným u lidí je tlumení abstinenčních příznaků po opiátech. V experimentech byl tento účinek ověřen u potkanů i u myší, a to po systémové i entracerebroventrikulární aplikaci. Účinek byl potvrzen i u opic. Byla testována řada derivátů ibogainu, ale útlum opiátových abstinenčních příznaků byl prokázán pouze u ibogainu, např. ani noribogain zde účinný nebyl. Předpokládá se, že v účinku hraje roli NMDA

antagonistická složka komplexního efektu ibogainu. Ibogain nepůsobil analgeticky v testech, kde morfin a silná analgetika prokazují účinek - ani v testu "tail flick" (do 40 mg/kg i. p.) ani v testu horké plotny ("hot plate", do 20 mg/kg i. p.). Byl však účinný v testu peritoneálního dráždění ("phenylquinon writhing test"), kde bývá testována účinnost slabších analgetik (ED50 ibogainu byla 9,7 mg/kg). Noribogain (40 mg/kg) potencoval účinek morfinu v "tail-flick" testu u potkanů i myší (efekt přetrvával maximálně 19 h). Účinnost noribogainu zde patrně souvisí s jeho vysokou afinitou ke kappa i mí opioidním receptorům. (I když toto vysvětlení asi není dostatečné; další testy naznačují i podíl neoipoidních antinocicepčních mechanismů v účinku ibogainu). Ibogain ve srovnání s jinými psychoaktivními látkami (psilocybin, bufotenin atp.) měl bezvýznamný účinek na agresivitu u izolovaných myší a na vyprovokované útočné chování potkanů. Ibogain sám při opakovaném podávání (10 nebo 40 mg/kg i. p.) nevyvolal závislost u potkanů (podle užívané škály testu primární fyzické závislosti). Ibogain nemá žádné odměňovací ("reward") ani averzívní účinky při použití testu podmíněné preference a averze k místu. Bylo pouze zaznamenáno, že ibogain (40 mg/kg) může snížit vytvoření preference místa po morfinu nebo amfetaminu (tento efekt pravděpodobně nesouvisí s ovlivněním opioidního systému). Ibogain nemá vliv na vytváření prostorové paměti (40 mg/kg). (Ve starších pracích popisovaný falešně pozitivní tlumivý vliv byl způsoben útlumem lokomotorické aktivity.) Ibogain stejně jako noribogain v nízkých dávkách (0,25-2,5 mg/kg) naopak usnadňoval paměťové znovuvybavování tratí. Ibogain zvyšoval krevní tlak (TK) u bdělých psů, účinek bylo možno blokovat atropinem. U anestezovaných psů ibogain způsobil pokles TK a zmírnil pokles srdeční frekvence. Předpokládá se tedy centrální stimulační účinek ibogainu; ibogain také potencuje efekt adrenalinu na TK. Ibogain (50 mg/kg) snížil srdeční frekvenci u psů.

Účinky u lidí

U lidí je popisována řada centrálních psychotropních účinků ibogainu, které jsou závislé na dávce. Účinky extraktu kořene Tabernanthe iboga jsou komplexnější a mohou se lišit od efektu samotného ibogainu. Extrakt kořene v dostatečných dávkách vyvolává fantastické vizuální představy, pocit excitace, opilosti, mentální zmatenosti až halucinace. Celý extrakt kořene ibogy je jistě centrální stimulans, ve vysokých dávkách může způsobovat křeče, paralýzu a nakonec zástavu dechu. Vysoké dávky mohou vyvolat sluchové, vizuální i chuťové synestézie, nálada může procházet od hlubokého smutku k jásavé euforii. Perorálně podaný ibogain i extrakt kořene navodí subjektivní účinky trvající přibližně 6 hodin. Asi polovina lidí popisuje po ibogainu zmatenost, diskoordinace pohybu, nauzeu, zvracení. Typický je stav ospalosti, kdy se subjekt nechce hýbat, chce mít zavřené oči a nemá chuť komunikovat s okolím (ale je schopen komunikace). Mnoho subjektů reaguje zvýšenou citlivostí na světlo a vyhledává tmu. Velmi rušivě působí zvuky. Je navozen stav podobný spánku bez ztráty vědomí. Subjekty popisují fantazijní obrazy střídané v rychlém sledu, jako film rychle promítaný nebo rychlá posloupnost diapozitivů. Náplň obrazů je různá, často s typickým archetypálním obsahem, osobní zkušenosti, problémy, dávná rozhodnutí a souvislosti, ale i zvířata a jiné osoby. Fantazie jsou sice ovlivnitelné subjektem i psychoterapeutem, ale rychlý sled obrazů je snadno porušitelný. Práce psychoterapeuta se proto přesouvá především do doby po vlastním sezení. Ve vyšších dávkách působí ibogain vizuální a jiné halucinace spojené často se strachem a zlými obavami. Předběžné výsledky probíhající 2. fáze klinického zkoušení (celkem 39 pacientů; aplikace 1 dávky; sledování 1 měsíc) zatím dokládají účinnost ibogainu během detoxifikace závislých na

opiátech a při krátkodobé stabilizaci subjektů závislých na drogách před zahájením nebo v počátku jejich terapie. Ibogain významně snižoval žádostivost (craving) po kokainu a heroinu během detoxifikace. Depresívní symptomy u pacientů (sebehodnocení) byly rovněž sníženy během léčení a přetrvávaly až do konce programu (30 dní).

Toxicita

Byla určena LD50 ibogainu u morčat (82 mg/kg i. p.) a u potkanů (327 mg/kg intragastricky; 145 mg/kg i. p.). Při chronickém podávání ibogainu u potkanů - 10 mg/kg i. p. po 30 dnů nebo 40 mg/kg i. p. po 12 dnů - nebyly popsány žádné patologické změny jater, ledvin a mozku. Ani u opic po ibogainu v dávkách 5-25 mg/kg p. o. po čtyři následující dny nebyly popsány žádné patologie (2). Některé starší práce upozorňují na neurotoxické degenerativní změny Purkyňových buněk v oblasti mozečku u potkanů po aplikaci ibogainu v dávce 100 mg/kg i. p. Byla pozorována např. i astrocytóza a mikroglyóza. Zmíněná neurotoxicita pravděpodobně nesouvisí s NMDA účinky ibogainu; některé z popsaných změn bývají dávány do vztahu s jeho účinkem na receptory sigma2. Uvedené neurotoxické účinky se nevyskytly u myší a u potkanů byly naprosto vázány na vysoké dávkování; ibogain v typické dávce 40 mg/kg žádné významné změny nezpůsobil u potkaních samců ani samic, stejně jako opakované podávání dávky 10 mg/kg, a to i u opic. Akutní účinek 18-MK (100 mg/kg) žádné patologické změny v mozečku nezpůsobil. Popisované náznaky neurotoxicity ibogainu byly vázány na užití poměrně vysokých dávek ibogainu, při terapii neužívaných. Ibogain může vykazovat i neuroprotektivní účinky (ibogan např. zabraňuje letálním účinkům NMDA u myší a minimalizuje výskyt křečí po elektrošoku u myší)(2) Jsou již známy výsledky 1. fáze klinického zkoušení - bezpečnostní a kinetické studie(4). U subjektů (n = 40) po aplikaci jedné z dávek 500, 600 a 800 mg p. o. nebyly pozorovány žádné významné vedlejší reakce; nejčastějšími vedlejšími účinky byla nauzea a slabý třes či slabá tranzientní ataxie v době zhruba 1 h po aplikaci. Kontrola vitálních funkcí (dechová frekvence, systolický a diastolický tlak a puls) nezaznamenala žádné významné změny během studie či léčení (24 h), počty bílých krvinek, neutrofilů, hladiny sodíku a draslíku byly v normě. Žádné významné změny nebyly pozorovány u ALT, AST, alkalické fosfatázy (ALP) a GGT. Při intenzívním monitorování nebyly nalezeny žádné hemodynamické ani elektrokardiografické změny. Pouze u dvou těžce závislých na stimulanciích (crack) byla navozena hypotenze v počátku sezení. Nebyly nalezeny žádné akutní ani poststudijní psychiatrické nežádoucí účinky ani žádné mozkové dysfunkce. Lze tedy shrnout, že ibogain podaný v izolované dávce byl subjekty dobře tolerován a nevyskytly se žádné významné problémy v bezpečnosti jeho použití.

Závěr

Lze shrnout, že dosavadní výzkum zatím podporuje vhodnost použití ibogainu, případně některých jeho derivátů, při terapii drogových závislostí. V preklinických experimentech, ibogain redukoval autoaplikaci kokainu, morfinu, heroinu, nikotinu i alkoholu, zmírňoval abstinenční příznaky po opiátech, blokoval podmíněnou preferenci místa navozenou morfinem a amfetaminem. Nebyla nalezena žádná tendence k navození závislosti a tolerance na ibogain. V CNS ibogain interaguje s řadou neuromediátorových systémů, z nichž řada je dávána do

souvislosti s mechanismy navození žádostivosti po drogách - craving (např. ibogain nekompetitivně blokuje NMDA receptory, interaguje s dopaminergním transportérem a kappa opioidními receptory). Zmírnění opiátových abstinenčních syndromů je připisováno blokádě NMDA receptorů. Anti-cravingový účinek ibogainu je pravděpodobně komplexní a probíhá za účasti mnohočetných mechanismů a různých neuromediátorových systémů, včetně ovlivnění klasické dopaminergní dráhy. Představu o velmi dlouhodobém účinku ibogainu u drogově závislých, kdy stačí jediná dávka či krátkodobá léčba pro navození mnohaměsíční až mnohaleté abstinence, je třeba teprve úplně ověřit. Krátkodobá účinnost během detoxifikace u lidí je již doložena - ibogain tlumí abstinenční příznaky po opiátech a významně snižuje craving po heroinu a kokainu. Je zřejmé, že se u ibogainu nejedná o substituční terapii. Předpokládá se účast dlouhodobě účinného aktivního metabolitu - noribogainu - v dlouhotrvajícím efektu ibogainu, ale zde je ještě nutný další výzkum. Varovné zprávy o toxicitě a neurotoxicitě ibogainu byly prověřovány a ukazuje se, že tyto nežádoucí účinky jsou vázány na vysoké dávkování ibogainu, které se v terapii nepoužívá. V 1. fázi klinické studie bylo doloženo, že ibogain lze v účinném dávkování (10-20 mg/kg p. o.) používat bezpečně, že je pacienty dobře tolerován a nenavozuje žádné významné nežádoucí účinky (pouze nauzea a slabý třes zpočátku léčby). Ibogain a/nebo některé jeho deriváty tedy představují slibný směr výzkumu nových léčiv pro terapii drogových závislostí, na kterém se dále pracuje, a to již na úrovni klinických studií.

Literatura

1. LOTSOF, HS. Bull. MAPS,1995, Vol. 5, č. 3, Appendix 6, str. 16-27
2. POPIK, P., SKOLNIK, P. The Alkaloids. Academic Press, 1999, vol. 52, p. 197-231.
3. SANCHEZ-RAMOS, J., MASH, DC. Bull. MAPS, 1994, vol. 4, no. 11.
4. MASH, DC., et al. Annal N. Y. Academy Sci, 1999, p. 394-401. "

Zdroj: *PharmDr. Magdaléna Fišerová, CSc., Univerzita Karlova, 3. LF, Ústav farmakologie*

Související odkaz:

- Přehledný článek o Ibogainu na doktorka.cz