

UNIVERZITA KARLOVA

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Hubert Kobr

Ibogain a jeho potenciální využití v léčbě drogových závislostí
Ibogaine and its potential use in the treatment of drug addiction

Školitel: doc. RNDr. Jiří Novotný, DSc.

Praha 2024

Poděkování

Rád bych poděkoval zejména vedoucímu mé práce docentovi RNDr. Jiřímu Novotnému, DSc. za neskutečnou trpělivost, vstřícnost a mnoho praktických rad, bez kterých by tato práce nevznikla. Dále bych rád poděkoval všem, kteří mě v mé práci podporovali.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 2024

Podpis: Kobr Hubert

Abstrakt

V posledních letech došlo k významnému nárůstu zájmu o využití psychedelik, včetně ibogainu, při léčbě závislostí a psychických poruch. Ibogain specificky nabízí unikátní potenciál pro zmírnění abstinčních příznaků a snížení cravingu. Tato práce se zaměřuje na analýzu dostupných studií a výzkumů týkajících se ibogainu, jeho mechanismů účinku a potenciálních terapeutických aplikací. Diskutuje rovněž nežádoucí účinky a rizika spojená s jeho užíváním, včetně srdečních komplikací a nutnosti důkladného klinického dohledu. Závěrem zdůrazňuje potřebu důkladného a systematického výzkumu, mezinárodní spolupráce a vývoje bezpečných terapeutických protokolů, které by mohly umožnit širší využití ibogainu v léčbě závislostí a přispět k zlepšení kvality života pacientů.

Klíčová slova: ibogain, noribogain, léčba závislostí, opiáty, 18MC

Abstract

In recent years, there has been a significant increase in interest in the use of psychedelics, including ibogaine, for the treatment of addictions and mental disorders. Specifically, ibogaine offers a unique potential to alleviate withdrawal symptoms and reduce cravings. This thesis focuses on analyzing available studies and research concerning ibogaine, its mechanisms of action, and its potential therapeutic applications. It also discusses the adverse effects and risks associated with its use, including cardiac complications and the need for thorough clinical supervision. The thesis concludes by emphasizing the need for comprehensive and systematic research, international collaboration, and the development of safe therapeutic protocols. These measures could enable broader use of ibogaine in addiction treatment and improve the quality of life for patients.

Key words: ibogaine, noribogaine, addiction treatment, opiates, 18MC

Seznam použitých zkratek

IBO – Ibogain

NOR – Noribogain

18MC – 18-Methoxycoronaridine

FDA – Food and Drug Administration

DAT – Dopaminový transportér

DA – Dopamin

NMDA – Receptor N-methyl-D-aspartátu

MOR – μ -opioidní receptor

KOR – κ -opioidní receptor

nAChRs – Nikotinové acetylcholinové receptory

BDNF – Mozkový neurotrofní faktor

GDNF – Neurotrofický faktor odvozený od gliových buněk

VTA – Ventrální tegmentální oblast

TA – Total alkaloid

QT interval – Interval QT na elektrokardiogramu

hERG – Kanály lidského ether-a-go-go genu

LSD – Lysergamid (LSD)

MDMA – 3,4-Methylendioxy-N-methylamfetamin

Obsah

Úvod	1
1. Historie ibogainu	2
1.1 Rostlinný původ a etnobotanické využití ibogainu	2
1.2 Izolace ibogainu.....	3
2. Chemická struktura a farmakologie ibogainu	4
2.1 Chemická struktura ibogainu a jeho analogů	4
2.2 Mechanismus účinku.....	7
2.3 Metabolismus a farmakokinetika.....	10
3. Terapeutické využití ibogainu	12
3.1 Léčba závislostí a stav intoxikace	12
3.2 Psychoterapeutické aplikace.....	15
4. Vedlejší účinky a rizika.....	16
4.1 Toxikologie ibogainu	16
4.2 Bezpečnostní opatření a kontraindikace.....	17
5. Současný stav a budoucnost výzkumu ibogainu	18
5.1 Legislativní aspekty	18
6. Závěr	20
7. Seznam použité literatury	21

Úvod

Tato práce si klade za cíl seznámit čtenáře s látkou nazývanou ibogain a jejího využití při terapeutické léčbě. Jedná se o rostlinný alkaloid, který se nachází v rostlinách čeledi *Apocynaceae*, která je endemická pro oblast střední Afriky. V posledních letech roste zájem o léčbu závislostí pomocí psychadelických látek, jako je například ibogain nebo ketamin. K datu sepsání práce se odhaduje číslo uživatelů ibogainu mezi deseti až čtyřiceti tisíci. Předběžné studie, které byly prováděny od 60. let minulého století, naznačují jeho účinnost pro léčbu závislostí, zejména u závislostí na opiátech, ale lze ji také vyzorovat u alkoholu, kokainu a nikotinu. Ibogain nabízí ojedinělou možnost léčby odvykání na opiátech, jelikož potlačuje craving, tedy bažení po droze, a zmírňuje abstinenční příznaky. Výzkumy mechanismu účinku naznačují potenciál využití ibogainu i v případě léčby duševních poruch jako je deprese, posttraumatická stresová porucha nebo úzkostná porucha.

Práce popisuje dosavadní výzkumné studie a jejich zjištění týkající se schopnosti ibogainu léčit závislosti a shrnuje jeho možné využití. Klade si za cíl stanovit rámcové předpoklady úspěchu léčby a možné budoucí směry zkoumání. Zmiňuje také analogy ibogainu, které přinášejí slibnou budoucnost využití a porovnání jejich účinku s účinností původní látky. Pro úspěšnou léčbu je důležité zvážit i případné halucinogenní efekty ibogainu a s tím spojené mystické prožitky, které mohou pomoci nahlédnout na závislost nebo řešený problém s odstupem.

Dalším aspektem práce je zhodnocení rizik spojených s užitím ibogainu a jejich minimalizací. Především s ohledem na legislativní postoj vůči ibogainu v mnohých zemích je možné předpokládat, že zdroj, z kterého je ibogain získán, nemusí svou potencií odpovídat očekávané dávce, což může vést ke krátkodobé i dlouhodobé újmě na zdraví, v extrémních případech může mít i fatální následky.

Tato práce neslouží jako návod k podání této látky, ani k ní nijak nevybízí. Záměrem je pouze objasnění problematiky spojené s možností jejího využití. V závěru práce je věnována pozornost identifikaci oblastí, které jsou klíčové pro budoucí zkoumání vlastností ibogainu a jeho terapeutického potenciálu. Primárním cílem práce je poskytnout náhled pro otevření cesty pro možné širší klinické využití této látky.

1. Historie ibogainu

1.1 Rostlinný původ a etnobotanické využití ibogainu

Ibogain se nachází v kůře keřovité rostliny *Tabernanthe iboga*, která je zástupcem rodu *Tabernanthe*. Pochází z oblasti ve středu západní Afriky, kde se nachází v podrostu tropických pralesů, ale zároveň je i cíleně pěstovaná domorodým obyvatelstvem (I; Schultes & Hoffman, 1996).

Ibogain, který se v rámci tohoto rostlinného rodu nejhojněji nachází právě ve výše uvedené rostlině, je indolový alkaloid (Alper, 2001). Počátek užívání Ibogy není zcela znám, ale odhaduje se minimálně na dobu před dvěma tisíci lety. Byl a je stále využíván domorodým obyvatelstvem jako součást náboženských praktik. Tyto rituály jsou součástí náboženství Fangů zvaného Bwiti. Fangové do Gabonu přicházeli během osmnáctého a devatenáctého století v důsledku súdánského imperialismu. V té době Ibogu jako takovou přejali od Pygmejů (II; Pendell, 2009). Ibogain je dále také používán při přechodových rituálech a jako látka umožňující spojení se s předky. K rozšíření tohoto náboženství následně došlo v době francouzského kolonialismu. Rostoucí tlak vedl ke vzpouře Fangů, která byla potlačena v roce 1905. Jako důsledek tohoto vývoje došlo k rozšíření a ukotvení nového náboženství, Bwiti (Pendell, 2009 s. 341–353). Ibogové rituály se pro Fangy stali i symbolem jejich kulturní identity. Nicméně rituální užívání ibogy bylo popsáno již v roce 1885, tedy ještě před vzpourou v roce 1905.

První zmínky o *Tabernanthe iboga* v západním světě se datuje do roku 1864, kdy byla rostlina botanicky popsána a z Gabonu její exemplář dovezen do Francie (Alper, 2001). Širšího využití se ibogain dočkal ve Francii pod názvem *Lambarène* v letech 1939 až 1996, kde byl používán k léčbě astenie, jako "neuromuskulární stimulant", k léčbě deprese a při rekonvalescenci po infekčních chorobách. Prodáván byl v tabletách o hmotnosti 8 mg. Jeho prodej ve Francii byl následně pozastaven na základě klasifikace ibogainu jako látky, která může ohrozit zdraví nebo vytvořit závislost. Mezi lety 1967 a 1970 byl ibogain přidán na seznam možných dopingových látek olympijskou komisí, a Americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) ho klasifikoval jako látku skupiny "Schedule I", tedy látku bez uznávaných medicínských benefitů (Freedlander, 2003; Bocher & Naranjo, 1969; U.S. Food and Drug Administration, 2024; U.S. Government Publishing Office, 2024). Z toho mimo jiné plyne, že takto klasifikované látky jsou svázané kvótou, která udává množství látky, které může být ročně vyrobeno. Pro ibogain byla pro rok 2023 stanovena kvóta 30 g (Drug Enforcement Administration, 2022).

1.2 Izolace ibogainu

Počátkem 20. století byl ibogain izolován chemiky Dybowským a Landrinem (Dybowski, J & Landrin, E., 1901) a byly prováděny první studie zkoumající farmakologickou dynamiku. Ve stejném období byl ibogain doporučován jako medikace pro astenii.

Ibogain je možné získat i semi-syntetickou cestou, a to z voacanginu - alkaloidu, který je také přítomen v kůře kořene v poměru 30,5 % vůči množství ibogainu (Kontrimavičiūtė et al., 2007). Pro syntézu ibogainu je získáván ze stromů *Voacanga africana* - zástupce čeledi *Apocynaceae*. Výnosy ibogainu při extrakci voacanginu a jeho následné syntéze jsou mnohonásobně vyšší než při čisté extrakci z kořene rostliny *T. iboga*. Ze 100 g kůry lze touto metodou získat 1,8 g ibogainu, což je šestinásobek množství oproti čisté extrakci (González et al., 2021). Tato metoda umožňuje získat větší množství této látky, což ve svém důsledku může vést k uspokojení zmapování a následnému posunu ve výzkumu využití ibogainu.

Další slibnou technologií pro budoucí získávání ibogainu je využití buněčných kultur (Basile et al., 1999). Tato metoda by mohla umožnit masovou produkci ibogainu a snížit tlak na přírodní zdroje. Semi-syntetická výroba a využití buněčných kultur nabízejí udržitelnější alternativy k získávání ibogainu než extrakce pouze z *T. iboga*. Vzhledem k neregulované sklizni *T. iboga* ve svém přirozeném prostředí došlo v Gabonu za posledních 10 let k nárůstu ceny této rostliny o 800 % (II).

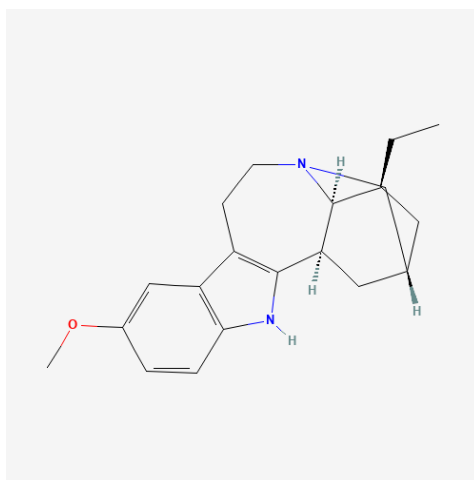
Izolace ibogainu z kůry kořene je prováděna pomocí filtrace roztoku rozdrceného kořene, který byl rozpuštěn organickým ředidlem. Pro získání čistého ibogainu HCl je filtrát smíchán s HCl a provedena krystalizace. Opakovaná krystalizace vede k získání čistšího produktu za cenu nižšího celkového výtěžku. Z jednoho kilogramu drceného kořene se touto metodou získá výtěžek 3,6 g převážně čistého ibogainu HCl (Dickel et al., 1958; Jenks, 2002; Jenks, 2015).

Semi-syntetické získání ibogainu lze provést procesem hydrolýzy a dekarboxylace voacanginu, který lze získat podobným procesem, jako je popsáno výše (González et al., 2021). Samotný proces nese výtěžek 90% ibogainu (volná báze), který po smíchání s diethyletherem a následné filtraci vynese ibogain HCl (González et al., 2021).

2. Chemická struktura a farmakologie ibogainu

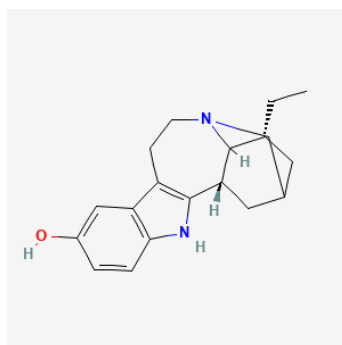
2.1 Chemická struktura ibogainu a jeho analogů

Struktura ibogainu (souhrnný chemický vzorec $C_{20}H_{26}N_2O$) byla charakterizována krystalograficky v roce 1960 (Arai et al., 1960). Ibogain je indolový alkaloid (Obr. 1). Na indolový kruh je navázán sedmičlenný kruh obsahující dusík, který je dvěma stranami součástí iso-chinuklidinového kruhového systému. Ibogain je v rostlině *Tabernanthe iboga* nejhojněji zastoupen v kůře kořene, kde je jeho koncentrace mezi 5-6% (Jenks, 2002; Pope, 1969). Nejčastěji využívanou formou pro výzkumné účely je ibogain hydrochlorid. Tato forma má vzhled bílého prášku, který může mít variabilní čistotu a to až 99,9% (Oreščanin-Dušić et al., 2018).



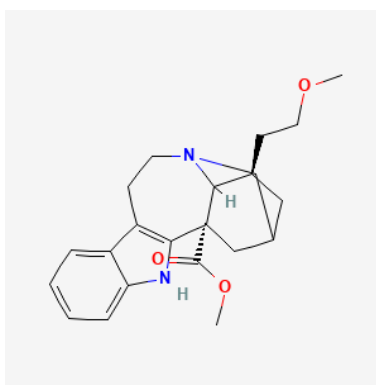
Obr. 1. Struktura ibogainu (III)

Hlavní aktivní metabolit noribogain ($C_{19}H_{24}N_2O$) (Obr. 2) vzniká O-demethylací methylové skupiny na dvanácté pozici ibogainu (Obach et al., 1998). Je také známý pod názvem 12-hydroxy ibogamin a vykazuje významnou lipofilní afinitu. K jeho metabolizaci dochází v játrech a tomuto procesu práce je věnována pozornost v kapitole 2.3. Ztrátou methoxy skupiny dochází ke ztrátě afinity noribogainu k serotoninovým receptorům, zejména k podtypu 5-HT₃ a 5-HT_{2A} (Cameron et al., 2020; Glick et al., 2000).



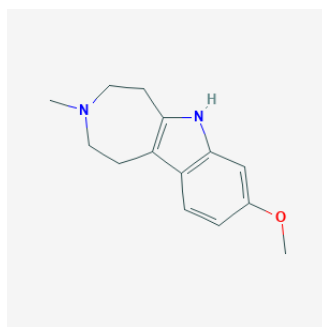
Obr. 2. Struktura noribogainu (IV)

Plně syntetickým analogem ibogainu, který je využíván při výzkumech a nabízí bezpečnější zdravotní profil, je látka známá jako 18-MC (18-methoxykoronaridin), také známá pod jménem zolunicant (Obr. 3). Dosavadní výsledky studií naznačují, že tato látka by mohla být slibnou formou pro léčbu (V). Na rozdíl od ibogainu a noribogainu není užití 18-MC spojeno s takovými riziky, jako je prodloužení a snížení srdečního tepu, protože má mnohem nižší afinitu k sodíkovým kanálům (Glick et al., 2000a). Změna struktury 18-MC spočívá v přesunutí methoxy skupiny na 18. pozici. Tato úprava vede ke snížení afinity k 5-HT_{2A} receptoru, i když tato afinita zůstává vyšší než u noribogainu. Afinita k 5-HT₃ receptoru je podobná jako u ibogainu (Glick et al., 2000a).



Obr. 3. Struktura 18-MC (VI)

Za zmínku stojí látka s chemickým vzorcem C₁₄H₁₈N₂O, známá pod názvem tabernanthalog (Obr. 4). Tato látka vykazuje významný potenciál díky svému vlivu na neuroplasticitu (Cameron et al., 2020; Heinsbroek et al., 2023). Záměna 6-methoxy skupiny je pravděpodobným důvodem pro absenci halucinogenního vlivu tabernathalogu. Díky snížené lipofilní aktivitě má tabernanthalog rovněž bezpečnější toxikologický profil ve srovnání s ibogainem, který je znám svou kardiotoxicitou (Cameron et al., 2020).



Obr. 4. Struktura tabernathalogu (VII)

Studium chemické struktury ibogainu a jeho analogů poskytuje cenné poznatky o vztahu mezi strukturou a aktivitou těchto látek. Tyto poznatky jsou zásadní pro vývoj nových terapeutických přístupů, které mohou využít specifické vlastnosti ibogainu k dosažení lepších klinických výsledků. I když je výzkum v této oblasti stále v počátcích, již nyní naznačuje značný potenciál pro budoucí terapeutické aplikace.

2.2 Mechanismus účinku

Mechanismus účinku ibogainu zatím není zcela zmapován a současná hypotéza předpokládá synergické působení na různé signální systémy současně. Ibogain má neobvyklý profil zahrnující více různých cílů, což představuje výzvu při identifikaci primárního mechanismu odpovědného za jeho terapeutické účinky. Dosavadní výzkum se zaměřil na hledání konkrétního bodu účinku. Tento přístup je však do jisté míry redukcionistický a může vést ke slepým uličkám. K správnému porozumění účinků ibogainu je nutné zmapovat jeho mechanismus ve své celistvosti.

Účinek ibogainu je závislý na dávce. Nízké množství (cca 3-4 mg/kg) působí stimulačně, zatímco vysoké dávky (≥ 15 mg/kg) mají halucinogenní účinky. Domorodí obyvatelé popisují tento stav jako podobný stavu po požití alkoholu, avšak bez zastření mysli. Ibogain využívají při lovu nebo fyzicky náročných aktivitách a jsou rovněž popisovány jeho afrodiziakální účinky. Tyto projevy byly pozorovány také u jednoho z pacientů po požití ibogainu (Sheppard, 1994).

Při užívání drog dochází k hypersenzitivitě dopaminového systému, což znamená, že dochází ke změnám v systému odměny v mozku. Tato hypersenzitivita vede ke zvýšené reakci na podněty spojené s užíváním drog, což posiluje závislostní chování a craving. Craving je termín, který je spojován se závislostí a znamená bažení. Definován je jako silná touha nebo nutkání použít látku, což ztěžuje myšlení na cokoliv jiného. V roce 2016 byl craving zahrnut jako kritérium pro poruchu užívání návykových látek (American Psychiatric Association, 2013; Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2016 ; Substance Abuse and Mental Health Services Administration & Office of the Surgeon General, 2016).

Ibogain ovlivňuje dopaminový systém především prostřednictvím dopaminového transportéru (DAT) a metabolismu dopaminu (DA). Účinky ibogainu na dopamin se liší v závislosti na dávce a na konkrétní oblasti mozku, kde k interakci dochází (Maisonneuve et al., 1991). Některé studie naznačovaly, že ibogain může inhibovat transport dopaminu prostřednictvím inhibice DAT, což vede ke zvýšení extracelulárních hladin dopaminu (Wells et al., 1999). Pozdější výzkumy však ukázaly, že afinita ibogainu k DAT je relativně nízká, což naznačuje omezenou schopnost ibogainu inhibovat zpětné vychytávání dopaminu (Baumann et al., 2001). Ibogain, společně se svým metabolitem noribogainem, může ovlivňovat funkci DAT a obnovovat jeho aktivitu u některých mutací transportéru (Beerepoot et al., 2016; Kasture et al., 2016; Bhat et al., 2020). Tyto nálezy

naznačují, že ibogain by mohl mít dosud neprozkoumané účinky na DAT, které mohou být relevantní pro léčbu závislosti. 18-MC a ibogain rovněž snižují uvolňování dopaminu nebo zabraňují jeho zvýšení v nucleus accumbens po požití návykové látky. Nucleus accumbens je klíčová oblast mozku zapojená do procesů motivace a odměny (Glick et al., 1997; Koob, 2001; Maisonneuve et al., 1991).

Ibogain je kompetitivní antagonist N-methyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů (Chen et al., 1996; Popik et al., 1995). Noribogain vykazuje nižší afinitu k tomuto receptoru (Maillet et al., 2015). Podání antagonistů NMDA receptorů obvykle oslabuje odměňující účinky drog (Allen et al., 2005; Shelton & Balster, 1997; Xi & Stein, 2002; Bisaga et al., 2001). Předpokládá se, že ibogain potlačuje bažení po morfinu a kokainu díky souběžnému antagonistickému působení na μ -opioidní (MOR) a NMDA receptory, což bylo potvrzeno v experimentálních studiích na zvířatech. Použití těchto antagonistů samostatně takovýto efekt nevykazovalo (Glick et al., 1997). Zajímavé je, že 18-MC nevykazuje vazbu k NMDA receptorům, což naznačuje odlišný mechanismus, přestože aplikace této látky jinak vykazuje podobné výsledky (Glick et al., 2000).

Prvotní domněnka byla, že ibogain i noribogain jsou agonisty MOR v thalamických membránách (Pablo & Mash, 1998). Tyto představy však nebyly potvrzeny při snaze replikovat výzkum v pozdějších studiích (Antonio et al., 2013). Aktuální poznatky naznačují, že ibogain a noribogain jsou slabí antagonisté MOR, což by mohlo být jedním z mechanismů, jimiž ibogain omezuje potenciál zneužívání opioidů a reguluje závislost na jiných drogách (Goodman et al., 2007). Ibogain a 18-MC vykazují podobnou afinitu ke kappa-opioidním receptorům (KOR), zatímco noribogain se k těmto receptorům váže s vyšší afinitou a působí jako agonista (Antonio et al., 2013; Glick et al., 1996; Glick et al., 2000). Noribogain byl identifikován jako parciální agonista KOR, vykazující odlišnou signální odpověď, což znamená, že preferuje aktivaci specifických signálních drah (Maillet et al., 2015). Agonisté KOR mají analgetické, antidepresivní a neuroprotektivní účinky, ale jejich klinické využití je omezeno nežádoucími vedlejšími účinky, jako je dysforie a psychotomimetické stavy (Stein, 2015). Psychoaktivní účinky ibogainu mohou být částečně vysvětleny jeho agonismem k KOR, podobně jako u salvinorinu-A, silného selektivního agonisty KOR, známého svou schopností vyvolávat halucinace (Roth et al., 2002; Ona et al., 2021).

Další možností vysvětlující anti-adiktivní účinky ibogainu je jeho schopnost modulovat nikotinové acetylcholinové receptory (nAChRs), především podtyp $\alpha 3\beta 4$, prostřednictvím nekompetitivního antagonismu (Popik et al., 1995). Nikotinové receptory mohou hrát klíčovou roli v abstinenčních

příznacích při užívání opioidů. Například nikotinová antagonisté mohou zmírnit abstinenci příznaky vyvolané naloxonem u morfinu (Hall et al., 2011; Taraschenko et al., 2005). Význam nAChRs pro anti-adiktivní účinky ibogainu může spočívat v jejich propojení s ventrální tegmentální oblastí, která hraje důležitou roli v chování a senzibilizaci vyvolané morfinem. Aktivita této oblasti je převážně řízena nikotinovými receptory (Vezina & Stewart, 1984). To znamená, že nAChRs se podílejí na odměňujících účincích morfinu. Kromě toho cholinergní aktivace ventrální tegmentální oblasti moduluje uvolňování dopaminu v nucleus accumbens a ovlivňuje dopaminergní systémy mozku.

Ibogain a noribogain rovněž ovlivňují expresi mozkového neurotrofického faktoru (BDNF), neurotrofického faktoru gliových buněk (GDNF) a substance P, které podporují resetování dopaminergního systému a mohou značně přispívat k dlouhodobým změnám při odvykání (He et al., 2005; Popik et al., 1995)

Výsledek působení neurotrofních faktorů (NTF) závisí na různých faktorech, jako je konkrétní typ drogy, mozková oblast, kde jsou tyto NTF indukovány, fáze závislosti a časové okno mezi manipulací s NTF a behaviorálními hodnoceními spojenými s odměnou a relapsem (Ghitza et al., 2010). Například administrace BDNF a GDNF do mezokortikolimbického systému potkanů vedla k posílení touhy po kokainu a heroinu (Airavaara et al., 2011). Naopak infuze GDNF do ventrální tegmentální oblasti potkanů prokázala pokles operantního sebe-podávání ethanolu (Carnicella et al., 2008). Dále byl BDNF identifikován jako negativní modulátor účinku morfinu (Koo et al., 2012). Chronická aplikace morfinu u myší potlačuje expresi BDNF v VTA, což umožňuje zlepšení odměňujícího a lokomotorického účinku morfinu zvýšením vzrušivosti dopaminergních neuronů (Koskela et al., 2016). Role GDNF a BDNF v závislosti na opioidech a abstinenci příznacích zůstává převážně neznámá. Ibogain indukuje genovou expresi BDNF v prefrontálním kortexu a zvyšuje hladiny GDNF, především v VTA (Marton et al., 2019).

Pro bližší pochopení mechanismu účinku je nezbytné provést doplňující studie, které by měly vyhodnotit mj. i možné rozdílné působení na organismus v závislosti na jeho dávce.

2.3 Metabolismus a farmakokinetika

Tradičním způsobem podávání ibogainu je prášek z drcené sušené kůry kořene. Koncentrace ibogainu v této podobě se může lišit, což představuje riziko nejasného dávkování. Dle Alpera se koncentrace může pohybovat mezi 5 - 6 % (2001). Další možnou formou je takzvaný "total alkaloid" (TA), kde není dávka omezena pouze na ibogain, ale zahrnuje i další alkaloidy obsažené v rostlině. Otázkou zůstává, zda je tento způsob podávání udržitelný pro farmakologické využití v širším měřítku, protože získávání ibogainu z kořene rostliny vede k jejímu zničení. To může mít negativní dopad na populaci rostlin. Udržitelnější způsob získávání ibogainu je popsán v kapitole 1.2.

Ibogain je po orální konzumaci metabolizován v játrech za pomoci cytochromů P450, zejména CYP2D6, a v menší míře také CYP3A4. Tato metabolizace probíhá velmi rychle, což má za následek významný první průchod játry (Obach et al., 1998)

Pro terapeutické využití je podstatné zmínit rozdíly v metabolizaci ibogainu mezi pohlavími. Při nízkých dávkách (5 mg/kg) je maximální plazmatická koncentrace u samic potkanů třikrát vyšší než u samců. U samic také dochází k pomalejší exkreci látky, což znamená, že látka zůstává v těle dvakrát tak dlouho. U nižší dávky se biologická dostupnost pohybovala na 16 % pro samice a 7 % pro samce. U vyšších dávek (50 mg/kg) byl tento poměr nižší, s dostupností 71 % u samic a 43 % u samců. Studie rovněž zjistila, že metabolizace není lineární – se zvyšující se dávkou se zvyšuje i úroveň metabolizace (Tatalović et al., 2021) Zajímavým zjištěním bylo, že u vysokých dávek se prodlužuje průměrný čas přítomnosti látky v těle, a to pouze u samic.

Další studie použila metodu transkriptomické analýzy při výzkumu mozkové kůry myši akutně vystavených ibogainu. Díky této technice mohli výzkumníci identifikovat významné změny v kódování genů, které souvisí s různými stavy, včetně stavů ovlivněných aplikací drogy. Tento výzkum je významný tím, že představuje první použití této techniky při studiu mechanismů účinku ibogainu. Výsledky studie ukázaly, že při terapeutických účincích ibogainu je třeba počítat se zapojením hormonů, jako je oxytocin nebo vazopresin, a procesů jako je tvorba synapsí. Zajímavým zjištěním byly i reakce specifické pro pohlaví: zatímco u mužů došlo k významným změnám v osmi genech, u žen došlo k významným změnám v 28 genech. To je v souladu s předchozími studiemi, které uvádějí zvýšenou biologickou dostupnost ibogainu u žen, což by mohlo mít významnou roli při dalším medicínském zkoumání na lidech (Biosca-Brull et al., 2024; Pearl et al., 1997). Ačkoli se

jedná o předběžná zjištění týkající se nových mechanismů a rozdílů mezi pohlavími, tato opakovaná zjištění si zaslouží další zkoumání

3. Terapeutické využití ibogainu

3.1 Léčba závislostí a stav intoxikace

Nejhlasitějším zastáncem a propagátorem využití ibogainu jako terapeutické složky pro léčbu závislosti na opiátech byl Howard Lotsof. V letech 1962 a 1963 podal ibogain s léčebným záměrem 19 lidem. V roce 1985 získal ve Spojených státech patent na terapeutické využití ibogainu pro léčbu závislosti na opiátech a později i stimulantů (Lotsof, 1983; Lotsof, 1985). Na Evropském kontinentu byl první patent udělen v roce 1969 Dr. Claudiu Naranjovi, který ve Francii patentoval terapeutické využití ibogainu v dávkách 4-5 mg/kg (Bocher & Naranjo, 1969).

Howard Lotsof účinky ibogainu nejprve vyzkoušel na sobě samotném, když si ho na doporučení od svého známého aplikoval a následně zjistil, že po požití odezněla jeho touha po heroinu. Tuto hypotézu si následně potvrdil i při podání ibogainu dalším lidem a dokázal, že po jeho požití se potlačují abstinenci příznaky a touha po opiátech (Nadis, 1993). Na základě výsledků zkoumání si patentoval terapeutické užití ibogainu pro alkohol (Lotsof, 1989), nikotin (Lotsof, 1990), kokain a jiné stimulanty (Lotsof, 1985) a léčbu pacientů, kteří zneužívají více látek souběžně (Lotsof, 1990a). Pozitivní efekt ibogainu na široké spektrum závislostí naznačuje, že působí na mnoho různých okruhů závislosti nebo na vzdálenější systémy, který nejsou specifické jen k jednomu určitému typu závislosti. Tím se otevírá otázka ohledně dosavadního chápání závislostí a jejich léčby. Oneirický efekt, který je podrobněji zmíněn v části zabývající se intoxikací, může být dalším podstatným prvkem v mozaice léčby závislostí.

Alper ve svém shrnutí mnoha výzkumů komplexně popisuje stav intoxikace ibogainem a rozděluje jej na tři fáze (Alper, 2001). První fází je fáze akutní, která nastupuje hodinu až tři po požití dávky ibogainu a může trvat až osm hodin. Během této fáze dochází ke stavům rozšířeného vědomí, které jsou popisovány jako snové-oneirické. V následujících čtyřech až osmi hodinách dochází k přehrávání života daného jedince, což mu umožňuje nahlížet na prožité situace s odstupem. Alper tento stav přirovnává ke zkušenostem lidí, kteří prožili zkušenost blízké smrti. Někteří pozorovatelé popisují tyto vjemy jako zážitek opakované smrti (Alper, 2001; Goutarel, 1993). Tento prvek je důležitou součástí iniciačního rituálu Bwiti, kde jsou zasvěcení označováni jako znovuzrození. Alper dále uvádí, že tyto vizuální vjemy jsou často součástí prožitků pouze při zavřených očích a jejich oslabení dochází při otevření očí. Důraz je kladen na charakteristiku tohoto prožitku jako snového,

nikoliv halucinogenního. Ne všichni mají tuto vizuální zkušenost, což může být zapříčiněno dávkou, biologickou dostupností nebo individuální variabilitou (Alper, 2001).

Druhá fáze je nazývána *evaluační*. Nástup této fáze je možné pozorovat zhruba čtyři až osm hodin po požití. V tomto čase, který trvá od osmi do dvaceti hodin, se výskyt témat zabírajících se umíráním snižuje a celkový emoční náboj sdělení a smýšlení je popisován spíše jako neutrální a reflektivní. Zároveň je ale v této fázi pozornost stále zaměřena spíše k reflexi samotných prožitků. (Alper, 2001).

Třetí a poslední fází, kterou Alper popisuje, nazývá jako "zbytkovou stimulaci". Její počátek nastupuje v rozmezí dvanácti až dvaceti čtyřech hodin po užití a trvá mezi dvaceti čtyř až sedmdesáti dvěma hodinami. Během tohoto období dochází k postupnému návratu k běžnému fungování. Nicméně lze pozorovat, že v menší míře přetrvávají dozvuky předchozích vjemů (Alper, 2001).

Studie shodně ukazují, že alespoň na krátkou dobu dochází k omezení užívání návykové látky, přičemž někteří uvádějí dobu až několika měsíců. V studiích, kde byl měřen well-being pomocí standardizovaných dotazníků, byl zaznamenán významný nárůst emoční pohody, což by mohlo být přičítáno účinkům ibogainu a noribogainu jako antagonistů na zpětné vychytávače serotoninu.

Pomyslným nástupcem Howarda Lotsofa ve snaze prosazení širšího využití ibogainu k léčbě závislostí je Deborah Mash, která v současné době má rozběhlou klinickou studii (fáze 2) na lidech (VIII). Sama vlastní firmu, která se tímto tématem zabývá (IXI). Ve své práci zmiňuje, že úspěšnost ibogainu bude částečně podpořena stovkami alkaloidů přítomných v kůře kořene (Mash, 2023). Naráží také na problém nedostatečné finanční podpory a malou finanční podporu pro studium ibogainu. Dalším úskalím předchozích studií bylo úzké zaměření výzkumu na jednotlivé receptory a mechanismy účinku bez dostatečného zohlednění přínosu synergického působení látky. Kromě toho není možné patentovat přírodní látky. Amerika je jedním z nejvýznamnějších přispěvatelů výzkumu, ale klasifikace ibogainu jako "Schedule I" látky představuje významnou komplikaci pro další studium.

Ostatně i Howard Lotsof po úmrtí jednoho respondenta zařazeného do jeho studie během aplikace ibogainu byl nucen financovat pokračování svého výzkumu z privátních zdrojů. Ty se mu však

nepodařilo v dostatečné míře získat, a tak byl výzkum pozastaven. I z tohoto důvodu se dosavadní zjištění ohledně terapeutického využití ibogainu od roku 2001 příliš nezměnila.

V posledních letech se stále častěji hovoří o terapiích spojených s využitím halucinogenních látek. Jedním z nepopíratelných benefitů těchto terapií je kromě farmakologického aspektu léčby také psychoterapeutický dopad. To je patrné i z popisovaných fází intoxikace. Zjištění, která pacient získá během intoxikace, mohou přispět k novému pohledu na jeho životní situaci a být využita v rámci tzv. integrace. Pro úspěšnou léčbu závislosti je důležité zmapovat důvody, kvůli kterým k ní dochází, a příčiny případných recidiv. I když není vždy možné změnit životní podmínky, období po terapii může být motivací k dalšímu boji proti závislosti.

3.2 Psychoterapeutické aplikace

Povědomí o ibogainu a jeho protizávislostních účincích je široce rozšířené. Deborah C. Mashová ve svém editoriale odhaduje, že více než deset tisíc pacientů po celém světě podstoupilo léčbu ibogainem, zatímco Nuwer ve svém článku uvádí až čtyřicet tisíc (II). Ibogain lze aplikovat různými způsoby – látku lze objednat přímo na internetu a aplikovat ji svépomocí, nebo v zemích s nízkou regulací této látky, případně na specializovaných ibogainových klinikách, například v Nizozemsku nebo Mexiku (Luz & Mash, 2021).

Pokud přijmeme odhad Mashové, jedná se o zhruba trojnásobný nárůst od roku 2006, kdy se na základě analýzy ibogainové subkultury odhadovalo, že 3414 lidí mělo zkušenosti s touto látkou. Nárůst mezi lety 2001 a 2006 byl čtyřnásobný. Je tedy možné, že odhad Mashové je velmi konzervativní nebo že došlo mezi lety 2006 a 2013 k útlumu ve vyhledávání této léčby. Analýza z roku 2007 ukázala, že 68 % uživatelů vyhledalo ibogain pro léčbu návyku na substanci a 53 % specificky pro léčbu závislosti na opiátech (Alper et al., 2007).

Možným rizikem zneužívání této ibogainu pro léčbu opiátové závislosti je efekt této látky na resetování citlivosti na dávkování (Maillet et al., 2015). Tolerance na analgetické účinky morfinu je široce dokumentovaná, s rychlejším vznikem tolerance u mladých uživatelů, zatímco u starších toto riziko není tak výrazné, což může souviset s vývojem nebo změnou neuronů (Buntin-Mushock et al., 2005). Účinek ibogainu by mohl být přínosný pro pacienty trpící chronickými bolestmi, ale pro léčbu závislostí představuje rizikový faktor.

Sheppard ve své studii popisuje případ NL7, pacienta závislého na heroinu po dobu deseti let (1994). Krátce po léčbě bylo jeho užívání sníženo, ale po sedmnácti týdnech se jeho závislost vrátila na původní úroveň. Několik týdnů po léčbě výzkumníkům sdělil, že je to jako začínat znovu, protože nízké dávky navozovaly stejný stav jako před tolerancí. Bohužel nebylo možné zjistit, zda by se stejné chování opakovalo při opakované léčbě. Tato zjištění vzbuzují otázky ohledně toho, do jaké míry je léčba ovlivněna nastavením pacienta a jeho motivací k přerušování užívání.

4. Vedlejší účinky a rizika

4.1 Toxikologie ibogainu

Jedním z argumentů proti použití ibogainu k léčbě závislostí je jeho údajná neurotoxicita. Předběžné toxikologické studie na zvířecích modelech prokázaly neurodegenerativní účinky na Purkyňovy buňky. Vysoké dávky ibogainu (100 mg/kg) u potkanů vykazovaly tyto změny bez ohledu na pohlaví nebo dodavatele (Molinari et al., 1996). Neurotoxicita pravděpodobně souvisí s vlivem ibogainu na excitaci neuronů v mozečku, což vede k uvolňování glutamátu. To by mohlo vysvětlovat prvotní třesy po požití ibogainu. I při nižších dávkách se objevují nežádoucí účinky jako ataxie, třesy a silná nevolnost (Carnicella et al., 2010; Litjens & Brunt, 2016). Je však pravděpodobné, že neurodegenerace je druhově specifická a byla prokázána pouze u potkanů, nikoliv u myši nebo lidí (Scallet et al., 1996). U primátů, kterým byla podávána dávka 25 mg/kg, nebyla neurotoxicita potvrzena (Sheppard, 1994). Pitva pacientky, která zemřela 25 dní po užití ibogainu, neprokázala žádnou neurotoxicitu či změny v mozečku nebo Purkyňových buňkách; její smrt nebyla způsobena touto léčbou (Mash et al., 1998)

Mnohem závažnějším problémem spojeným s užíváním ibogainu pro léčbu je jeho působení na hERG (human Ether-à-go-go Related Gene) kanály, které prodlužují QT interval srdce a zvyšují riziko srdeční arytmie či náhlé srdeční smrti (Koenig & Hilber, 2015; Thurner et al., 2014) Jeden dokumentovaný případ vedl k trvalému kognitivnímu a neurologickému úpadku, což bylo spojeno s encefalopatií pramenící z anoxie. Alarmující je, že se jednalo o muže bez předchozích zdravotních komplikací (Vlaanderen et al., 2014)

Toxicita ibogainu se projevuje zvýšením QT intervalu, což může vést až ke smrti. Tento jev je způsoben interakcí ibogainu s draslíkovými kanály myokardu. Dávky použité k léčbě pacientů, v rozmezí 6 až 30 mg/kg (Alper, 2001), mohou zvyšovat riziko prodloužení QT intervalu, zejména u pacientů náchylných kvůli chronickému užívání sympatomimetik, jako je kokain a metamfetamin.

Je důležité zmínit i toxicitu aktivního metabolitu noribogainu. Při pokusech na zvířatech se mediánová letální dávka ibogainu ukázala být 263 mg/kg tělesné hmotnosti, zatímco u noribogainu je tato dávka 2,4krát vyšší, tedy 630 mg/kg (Kubiliené et al., 2008).

4.2 Bezpečnostní opatření a kontraindikace

Vzhledem k nežádoucím účinkům uvedeným výše je nezbytné při terapeutickém využití ibogainu zavést velmi přísné bezpečnostní protokoly. Ty by měly zahrnovat mimo jiné požadavek na kardiologické a neurologické vyšetření. Taková opatření by mohla v některých případech snížit riziko úmrtí způsobeného poruchou srdečního rytmu na akceptovatelnou úroveň.

Vzhledem k tomu, že k úmrtí došlo i u uživatele bez předchozích zdravotních potíží (Vlaanderen et al., 2014), je nezbytné neustálé monitorování vitálních funkcí během terapie. Dále jsou doporučeny následné kontroly přibližně 36 hodin po ukončení terapie, a to kvůli ukládání ibogainu a noribogainu v tukových tkáních, odkud dochází k pomalému uvolňování (Glue et al., 2014). Součástí protokolu by měl být podrobný rozhovor s pacientem před zahájením terapeutické sezení, během něhož by byl seznámen s obecným působením ibogainu, jeho negativními účinky a potenciálními riziky. Podle dostupných studií se jako jednoznačné kontraindikace k terapii ibogainem jeví srdeční onemocnění, epilepsie a těžké psychiatrické poruchy, včetně psychotických a organických poruch a suicidálního rizika (X).

S ohledem na výše popsané mechanismy je rovněž důležité vzít v potaz možné odchylky na úrovni jednotlivců v souvislosti s farmakokinetikou ibogainu. V lidské populaci existuje polymorfní rys recesivní alely, která snižuje množství cytochromu CYP2D6, což vede k nižší dostupnosti. Prevalence této mutace je závislá na mnoha faktorech, včetně historických. Tento cytochrom je velmi důležitý pro metabolizaci mnoha farmak a mohl by být klíčem k nastavení bezpečnostního profilu a dávek, aby byla léčba úspěšná napříč různými etnickými skupinami (Ingelman-Sundberg, 2004;XI).

5. Současný stav a budoucnost výzkumu ibogainu

K datu sepsání této práce byla provedena jedna meta-analýza vědeckých publikací v časovém rozmezí třiceti let, od roku 1993 do roku 2023. Analyzován byl vývoj klíčových témat spojených s ibogainem. Ve všech dekáдах bylo významným tématem závislost na látkách, jako jsou nikotin, kokain a morfin, které byly spojovány s touto léčbou v prvních dvou dekáдах. Ve třetí dekádě však morfin přestal být zmiňován a byl nahrazen opiáty, což může odrážet historickou změnu v typu používaných opiátů a jejich zneužívání populací, které vedlo k úmrtím (XII) Je tedy žádoucí zaměřit výzkum léčby opiátové závislosti na celou skupinu látek, nikoliv pouze na morfin. Další rozdíl spočívá v úpadku zájmu o 18-MC ve třetí dekádě a naopak ve zvýšeném zájmu o jiné psychedelika, jako jsou LSD, ayahuasca, psilocybin, MDMA a ketamin. Tento trend může odrážet změnu postoje veřejnosti a vědecké komunity k využití "alternativních" přístupů k léčbě závislostí. Vyjma nižšího kardiotoxického profilu má 18-MC i chybějící halucinogenní komponent, což je podstatná součást úspěšnosti léčby. Tento fakt potvrzuje i to, že všechny zmíněné látky mají prokazatelné halucinogenní účinky (Fernandes-Nascimento et al., 2023).

Mnohé studie se shodují na tom, že ibogain má potenciál být využit jako látka pro léčbu závislostí na výše zmíněných látkách, přestože není bez rizik. Je nezbytné provést lidské studie fáze I a fáze II, aby byla potvrzena bezpečnost a účinnost ibogainu. Informace o pozitivních účincích ibogainu pochází především z anekdotických zpráv od samopodavačů a klinik, což mimo jiné ukazuje na nedostatek studií, které by jeho účinky potvrzovaly v klinickém prostředí. Tato absence vědeckých důkazů zdůrazňuje potřebu dalšího výzkumu. Nedostatek motivace farmaceutického průmyslu pro studium ibogainu je patrný již v review Alpera, který zmiňuje, že přírodní látky nelze patentovat, což snižuje zájem průmyslu o jejich výzkum (Alper, 2001). Tento problém je aktuální i v současném výzkumu s lidskými pacienty, který se zaměřuje na využití ibogainu pro léčbu závislosti na opiátech u pacientů zahrnutých do léčebných programů s metadonem (XII).

5.1 Legislativní aspekty

V posledních letech došlo k významnému posunu ve schvalování klinických studií zaměřených na efektivitu ibogainové terapie. Tento vývoj představuje důležitý krok směrem k postupné změně legislativy, která by umožnila širší využití této léčby. Převládají však především anekdotické příběhy popisující zkušenosti z ibogainových klinik a podpůrných skupin operujících v zemích, kde není tato látka explicitně zakázána, tedy se nachází v právní „šedé zóně“, například v Mexiku či Nizozemí (XIV). Tyto příběhy naznačují slibný potenciál, ale dosavadní data nejsou dostačující k tomu, aby bylo možné ibogain plošně schválit. I přes liberální přístup legislativy jsou zaznamenány případy odsouzení za smrti způsobené touto léčbou (XV).

Přestože ibogainová terapie na některých místech ukazuje pozitivní výsledky, dochází také k závažným incidentům, včetně případů úmrtí popisovaných výše. To zdůrazňuje potřebu důkladného a systematického výzkumu, který by nejen objasnil mechanismy jeho účinků, ale také vedl k vývoji bezpečnějších variant. Příkladem nadějného směru je látka 18-MC, která by mohla nabídnout obdobné terapeutické přínosy při snížení některých rizik spojených s ibogainem. Vznik kvalitních studií tedy přináší nejen naději na lepší pochopení terapeutického potenciálu ibogainu, ale také může otevřít cestu k vývoji a schválení bezpečnějších léků pro léčbu závislostí a dalších psychických poruch.

V České republice není iboga uvedena v Nařízení vlády č. 463/2013 Sb., které upravuje seznamy návykových látek, ani v Nařízení vlády č. 46/2017 Sb., a její užívání je tedy v České republice legální a volně dostupné. Je možné ji zakoupit například na internetových stránkách ladirna.cz. V České republice je také nabízeno supervizované užití ibogainu (XVI).

6. Závěr

Závěrem lze shrnout nejdůležitější aspekty této práce následovně. V posledních letech se výrazně zvýšil zájem o využití psychedelik, včetně ibogainu, k léčbě závislostí a psychických poruch. Ibogain nabízí jedinečné možnosti, jako je zmírnění abstinenčních příznaků a snížení cravingu. I přes smíšené, ale pozitivní výsledky pro dlouhodobou léčbu závislostí by ibogain mohl poskytnout atypickou formu pomoci pacientům trpícím chronickou bolestí, kteří si vybudovali toleranci na opiáty.

Pro plošnou implementaci ibogainové léčby je nezbytné vyvinout léčebný protokol, který minimalizuje rizika a zajistí budoucí dostupnost látky prostřednictvím semi-syntetické výroby ibogainu. Pochopení mechanismu účinku ibogainu je klíčové pro vývoj analogů, které by umožnily širší využití této terapie. Ibogain rozšířil dosavadní paradigma léčby závislostí tím, že zahrnuje více než jen jeden konkrétní neurotransmiterový systém, čímž umožňuje přístup k léčbě s širším náhledem.

Se zhoršující se situací ohledně fentanylové krize je nezbytné co nejdříve umožnit využívání této látky. K tomu je nutná mezinárodní spolupráce, aby bylo možné efektivně využít poznatky z praxe ibogainových klinik a dalších uživatelů. Tyto poznatky by mohly pomoci nastavit bezpečné protokoly a přispět k alespoň částečné legalizaci ibogainu na mezinárodní úrovni.

Ibogain není bez vad a rizik – jeho užívání je spojeno s potenciálními vedlejšími účinky, rizikem srdečních komplikací a nutností důkladného klinického dohledu. I přes tyto výzvy představuje ibogain krok k novému, komplexnějšímu přístupu v léčbě závislostí, který se nesoustředí pouze na potlačení symptomů, ale na hlubší změny v psychickém i fyzickém stavu pacienta. Díky svému unikátnímu mechanismu účinku a dlouhodobým účinkům na stabilizaci abstinence může ibogain nabídnout pacientům, pro které tradiční terapie nebyly účinné, nový začátek a naději na trvalou změnu. Tato látka a její budoucí modifikace v kombinaci s personalizovanými terapeutickými přístupy mohou významně přispět k rozšíření možností léčby závislostí a ke zlepšení kvality života lidí, kteří s touto problematikou dlouhodobě bojují.

7. Seznam použité literatury

* - sekundární citace

Airavaara, M., Pickens, C. L., Stern, A. L., Wihbey, K. A., Harvey, B. K., Bossert, J. M., Liu, Q., Hoffer,

B. J., & Shaham, Y. (2011). Endogenous GDNF in ventral tegmental area and nucleus accumbens does not play a role in the incubation of heroin craving. *Addiction Biology*, 16(2), 261–272.

Allen, N. J., Káradóttir, R., & Attwell, D. (2005). A preferential role for glycolysis in preventing the anoxic depolarization of rat hippocampal area CA1 pyramidal cells. *Journal of Neuroscience*, 25(4), 848–859.

*Alper, K. R. (2001). Chapter 1 Ibogaine: A review. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology* 56, 1–38.

Alper, K. R., Lotsof, H. S., & Kaplan, C. D. (2007). The ibogaine medical subculture. *Journal of Ethnopharmacology*, 115(1), 9–24.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition)*. American Psychiatric Association.

Antonio, T., Childers, S. R., Rothman, R. B., Dersch, C. M., King, C., Kuehne, M., Bornmann, W. G., Eshleman, A. J., Janowsky, A., Simon, E. R., Reith, M. E. A., & Alper, K. (2013). Effect of Iboga Alkaloids on μ -Opioid Receptor-Coupled G Protein Activation. *PLoS ONE*, 8(10),

Arai, G., Coppola, J., & Jeffrey, G. A. (1960). The structure of ibogaine. *Acta Crystallographica*, 13(7), 553–564.

Basile, D. V., Punch, M. S., Pablo, J., Brenner, B., Hearn, W. L., & Mash, D. C. (1999). Indole alkaloids from Tissue-Cultured *Tabernanthe iboga* H. Bn. *Natural Product Letters*, 13(3), 233–238.

*Baumann, M. H., Pablo, J., Ali, S. F., Rothman, R. B., & Mash, D. C. (2001). Chapter 5 Comparative neuropharmacology of ibogaine and its O-desmethyl metabolite, noribogaine. *The*

- Alkaloids. *Chemistry and Biology*. *Chemistry and Biology*, 79–113.
- Beerepoot, P., Lam, V. M., & Salahpour, A. (2016). Pharmacological chaperones of the dopamine transporter rescue dopamine transporter deficiency syndrome mutations in heterologous cells. *Journal of Biological Chemistry*, 291(42), 22053–22062.
- Bhat, S., Guthrie, D. A., Kasture, A., El-Kasaby, A., Cao, J., Bonifazi, A., Ku, T., Giancola, J. B., Hummel, T., Freissmuth, M., & Newman, A. H. (2020). Tropane-Based ibogaine analog rescues Folding-Deficient serotonin and dopamine transporters. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4(2), 503–516.
- Biosca-Brull, J., Ona, G., Alarcón-Franco, L., & Colomina, M. T. (2024). A transcriptomic analysis in mice following a single dose of ibogaine identifies new potential therapeutic targets. *Translational Psychiatry*, 14(1), 41.
- Bisaga, A., Comer, S., Ward, A., Popik, P., Kleber, H., & Fischman, M. (2001). The NMDA antagonist memantine attenuates the expression of opioid physical dependence in humans. *Psychopharmacology*, 157(1), 1–10.
- Bocher, D. P., & Naranjo, C. (1969). French Special Drug Patent No. 138.081;081713m Inst. Class A61k. (Patent 138.081;081713m).
- Buntin-Mushock, C., Phillip, L., Moriyama, K., & Palmer, P. P. (2005). Age-Dependent Opioid Escalation in Chronic Pain Patients: *Anesthesia & Analgesia*, 100(6), 1740–1745.
- Cameron, L. P., Tombari, R. J., Lu, J., Pell, A. J., Hurley, Z. Q., Ehinger, Y., Vargas, M. V., McCarroll, M. N., Taylor, J. C., Myers-Turnbull, D., Liu, T., Yaghoobi, B., Laskowski, L. J., Anderson, E. I., Zhang, G., Viswanathan, J., Brown, B. M., Tjia, M., Dunlap, L. E., ... Olson, D. E. (2020). A non-hallucinogenic psychedelic analogue with therapeutic potential. *Nature*, 589(7842), 474–479.
- Carnicella, S., He, D., Yowell, Q. V., Glick, S. D., & Ron, D. (2010). Noribogaine, but not 18-MC, exhibits similar actions as ibogaine on GDNF expression and ethanol self-administration. *Addiction Biology*, 15(4), 424–433.

- Carnicella, S., Kharazia, V., Jeanblanc, J., Janak, P. H., & Ron, D. (2008). GDNF is a fast-acting potent inhibitor of alcohol consumption and relapse. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(23), 8114–8119.
- Chen, K., Kokate, T. G., Donevan, S. D., Carroll, F., & Rogawski, M. A. (1996). Ibogaine block of the NMDA receptor: In vitro and in vivo studies. *Neuropharmacology*, 35(4), 423–431.
- Dickel, D. F., Holden, C. L., Maxfield, R. C., Paszek, L. E., & Taylor, W. I. (1958). The Alkaloids of *Tabernanthe iboga*. Part III. 1 Isolation Studies. *Journal of the American Chemical Society*, 80(1), 123–125.
- Drug Enforcement Administration. (2022, December 2). Established aggregate production quotas for Schedule I and II controlled substances and assessment of annual needs for the list I chemicals ephedrine, pseudoephedrine, and phenylpropanolamine for 2023. *Federal Register*, 87(231), 74144–74151.
- Dybowski, J., & Landrin, E. (1901). Concerning Iboga, its excitement-producing properties, its composition, and the new alkaloid it contains, ibogaine. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 133, 748.
- Fernandes-Nascimento, M. H., Negrão, A. B., Viana-Ferreira, K., Chaves, B. D. R., & Wang, Y. (2023). Three Decades of Research on the Development of Ibogaine Treatment of Substance Use Disorders: A scientometric Analysis. *Journal of Psychoactive Drugs*, 56(5), 1–11.
- *Freedlander, J. (2003). Ibogaine: A Novel Anti-Addictive Compound. A Comprehensive Literature Review. *Journal of Drug Education and Awareness*, 1:79-98.
- *Ghitza, U. E., Zhai, H., Wu, P., Airavaara, M., Shaham, Y., & Lu, L. (2010). Role of BDNF and GDNF in drug reward and relapse: A review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(2), 157–171.
- Glick, S. D., Kuehne, M. E., Maisonneuve, I. M., Bandarage, U. K., & Molinari, H. H (1996). 18-Methoxycoronaridine, a non-toxic iboga alkaloid congener: Effects on morphine and

cocaine self-administration and on mesolimbic dopamine release in rats. *Brain Research*, 719(1–2), 29–35.

Glick, S. D., & Maisonneuve, I. M. (2000). Development of Novel Medications for Drug Addiction: The Legacy of an African Shrub. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 909(1), 88–103.

Glick, S. D., Maisonneuve, I. M., & Pearl, S. M. (1997). Evidence for roles of κ -opioid and NMDA receptors in the mechanism of action of ibogaine. *Brain Research*, 749(2), 340–343.

Glick, S. D., Maisonneuve, I. M., & Szumlinski, K. K. (2000a). 18-Methoxycoronaridine (18-MC) and Ibogaine: Comparison of Antiaddictive Efficacy, Toxicity, and Mechanisms of Action. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 914(1), 369–386.

Glue, P., Lockhart, M., Lam, F., Hung, N., Hung, C.-T., & Friedhoff, L. (2014). Ascending-dose study of noribogaine in healthy volunteers: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 55(2), 189–194.

González, B., Fagúndez, C., Peixoto De Abreu Lima, A., Suescun, L., Sellanes, D., Seoane, G. A., & Carrera, I. (2021). Efficient Access to the Iboga Skeleton: Optimized Procedure to Obtain Voacangine from *Voacanga africana* Root Bark. *ACS Omega*, 6(26), 16755–16762.

*Goodman, A. J., Bourdonnec, B. L., & Dolle, R. E. (2007). Mu opioid receptor antagonists: recent developments. *ChemMedChem*, 2(11), 1552–1570.

Goutarel, R., Gollnhofer, O., & Sillans, R. (1993). Pharmacodynamics and therapeutic applications of iboga and ibogaine. *Psychedelic Monographs and Essays*, 6, 70–111.

Hall, B. J., Pearson, L. S., Terry, A. V., & Buccafusco, J. J. (2011). The use-dependent, nicotinic antagonist BTMPS reduces the adverse consequences of morphine self-administration in rats in an abstinence model of drug seeking. *Neuropharmacology*, 61(4), 798–806. He, D., Ron, D., He, D., & Ron, D. (2006). Autoregulation of glial cell line-derived neurotrophic factor expression: Implications for the long-lasting actions of the anti-addiction drug, Ibogaine. *The FASEB Journal*, 20(13), 2420–2422.

- He, D., McGough, N. N. H., Ravindranathan, A., Jeanblanc, J., Logrip, M. L., Phamluong, K., Janak, P. H., & Ron, D. (2005). Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Mediates the Desirable Actions of the Anti-Addiction Drug Ibogaine against Alcohol Consumption. *Journal of Neuroscience*, 25(3), 619–628.
- Heinsbroek, J. A., Giannotti, G., Bonilla, J., Olson, D. E., & Peters, J. (2023). Tabernanthalog Reduces Motivation for Heroin and Alcohol in a Polydrug Use Model. *Psychedelic Medicine*, 1(2), 111–119.
- Ingelman-Sundberg, M. (2004). Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): Clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *The Pharmacogenomics Journal*, 5(1), 6–13.
- Jenks, C. (2002). Extraction Studies of Tabernanthe Iboga and Voacanga Africana. *Natural Product Letters*, 16(1), 71–76.
- Jenks, C. (2015). Voacanga Extraction Manual Phase 4: Production and Purification of Ibogaine. Acidgaine LTD. 3-26.
- Kasture, A., El-Kasaby, A., Szöllősi, D., Asjad, H. M. M., Grimm, A., Stockner, T., Hummel, T., Freissmuth, M., & Sucic, S. (2016). Functional Rescue of a Misfolded *Drosophila melanogaster* Dopamine Transporter Mutant Associated with a Sleepless Phenotype by Pharmacological Chaperones. *Journal of Biological Chemistry*, 291(40), 20876–20890.
- *Koenig, X., & Hilber, K. (2015). The Anti-Addiction Drug Ibogaine and the Heart: A Delicate Relation. *Molecules*, 20(2), 2208–2228.
- Kontrimavičiūtė, V., Mathieu, O., Balas, L., Escale, R., Blayac, J. P., & Bressolle, F. M. M. (2007). Ibogaine and Noribogaine: Structural Analysis and Stability Studies. Use of LC-MS to Determine Alkaloid Contents of the Root Bark of Tabernanthe Iboga. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 30(8), 1077–1092.
- Koo, J. W., Mazei-Robison, M. S., Chaudhury, D., Juarez, B., LaPlant, Q., Ferguson, D., Feng, J., Sun, H., Scobie, K. N., Damez-Werno, D., Crumiller, M., Ohnishi, Y. N., Ohnishi, Y. H., Mouzon,

E., Dietz, D. M., Lobo, M. K., Neve, R. L., Russo, S. J., Han, M.-H., & Nestler, E. J. (2012).
BDNF Is a Negative Modulator of Morphine Action. *Science*, 338(6103), 124–128.

*Koob, G. (2001). Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis.

Neuropsychopharmacology, 24(2), 97–129. Koskela, M., Bäck, S., Vöikar, V., Richie, C. T.,
Domanskyi, A., Harvey, B. K., & Airavaara, M. (2016). Update of neurotrophic factors in
neurobiology of addiction and future directions. *Neurobiology of Disease*, 97, 189–200.

*Koskela, M., Bäck, S., Vöikar, V., Richie, C. T., Domanskyi, A., Harvey, B. K., & Airavaara, M.
(2016). Update of neurotrophic factors in neurobiology of addiction and future directions.
Neurobiology of Disease, 97, 189–200.

Kubilienė, A., Marksienė, R., Kazlauskas, S., Sadauskienė, I., Ražukas, A., & Ivanov, L. (2008). Acute
toxicity of ibogaine and noribogaine. *Medicina*, 44(12), 984.

*Litjens, R. P. W., & Brunt, T. M. (2016). How toxic is ibogaine? *Clinical Toxicology*, 54(4), 297–
302.

Lotsof, S. H. (1983), Rapid method for interrupting the narcotic addiction syndrome (U.S. Patent
No. US4499096A). U.S. Patent and Trademark Office.)

Lotsof, S. H. (1985), Rapid method for interrupting the cocaine and amphetamine abuse
syndrome (U.S. Patent No. US4587243A). U.S. Patent and Trademark Office.

Lotsof, S. H. (1989), Rapid method for attenuating the alcohol dependency syndrome (U.S. Patent
No. US4857523A). U.S. Patent and Trademark Office.

Lotsof, S. H. (1990), Rapid method for interrupting or attenuating the nicotine/tobacco
dependency syndrome (U.S. Patent No. US5026697A). U.S. Patent and Trademark Office.

Lotsof, S. H. (1990a), Rapid method for interrupting or attenuating poly-drug dependency
syndromes (U.S. Patent No. US5152994A). U.S. Patent and Trademark Office.

Luz, M., & Mash, D. C. (2021). Evaluating the toxicity and therapeutic potential of ibogaine in the
treatment of chronic opioid abuse. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*,
17(9), 1019–1022.

- Maillet, E. L., Milon, N., Heghinian, M. D., Fishback, J., Schürer, S. C., Garamszegi, N., & Mash, D. C. (2015). Noribogaine is a G-protein biased κ -opioid receptor agonist. *Neuropharmacology*, 99, 675–688.
- Maisonneuve, I. M., Keller, R. W., & Glick, S. D. (1991). Interactions between ibogaine, a potential anti-addictive agent, and morphine: An in vivo microdialysis study. *European Journal of Pharmacology*, 199(1), 35–42.
- Marton, S., González, B., Rodríguez-Bottero, S., Miquel, E., Martínez-Palma, L., Pazos, M., Prieto, J. P., Rodríguez, P., Sames, D., Seoane, G., Scorza, C., Cassina, P., & Carrera, I. (2019). Ibogaine Administration Modifies GDNF and BDNF Expression in Brain Regions Involved in Mesocorticolimbic and Nigral Dopaminergic Circuits. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 193.
- *Mash, D. C. (2023). IUPHAR – invited review—Ibogaine – A legacy within the current renaissance of psychedelic therapy. *Pharmacological Research*, 190, 106620.
- *Mash, D. C., Kovera, C. A., Buck, B. E., Norenberg, M. D., Shapshak, P., Hearn, W. L., & Sanchez-Ramos, J. (1998). Medication Development of Ibogaine as a Pharmacotherapy for Drug Dependence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 844(1), 274–292.
- Molinari, H. H., Maisonneuve, I. M., & Glick, S. D. (1996). Ibogaine neurotoxicity: A re-evaluation. *Brain Research*, 737(1–2), 255–262.
- Nadis, S. (1993). The mystery of ibogaine: can an African psychedelic cure addiction? *Omni*, 15(9), 14.
- Obach, R. S., Pablo, J., & Mash, D. C. (1998). Cytochrome P4502D6 catalyzes the O-demethylation of the psychoactive alkaloid ibogaine to 12-hydroxyibogamine. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 26(8), 764–768.
- *Ona, G., Rocha, J. M., Bouso, J. C., Hallak, J. E. C., Borràs, T., Colomina, M. T., & Santos, R. G. D. (2021). The adverse events of ibogaine in humans: an updated systematic review of the literature (2015–2020).
- Oreščanin-Dušić, Z., Tatalović, N., Vidonja-Uzelac, T., Nestorov, J., Nikolić-Kokić, A., Mijušković, A.,

- Spasić, M., Paškulin, R., Bresjanac, M., & Blagojević, D. (2018). The Effects of Ibogaine on Uterine Smooth Muscle Contractions: Relation to the Activity of Antioxidant Enzymes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 1–10.
- Pablo, J. P., & Mash, D. C. (1998). Noribogaine stimulates naloxone-sensitive [35S]GTPγS binding. *Neuroreport*, 9(1), 109–114.
- Pearl, S. M., Hough, L. B., Boyd, D. L., & Glick, S. D. (1997). Sex Differences in Ibogaine Antagonism of Morphine-induced Locomotor Activity and in Ibogaine Brain Levels and Metabolism. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 57(4), 809–815.
- *Pendell, D. (2009). *Pharmako gnosis: Fantastika a daimonika: [Moc rostlin a cesta jedů]*. Dybbuk. ISBN 978-80-86862-91-0.
- Pope, H. G. (1969). *Tabernanthe iboga: An African Narcotic Plant of Social Importance*. *Economic Botany*, 23(2), 174–184
- *Popik, P., Layer, R. T., & Skolnick, P. (1995). 100 years of ibogaine: Neurochemical and pharmacological actions of a putative anti-addictive drug. *Pharmacological Reviews*, 47(2), 235–253.
- Roth, B. L., Baner, K., Westkaemper, R., Siebert, D., Rice, K. C., Steinberg, S., Ernsberger, P., & Rothman, R. B. (2002). Salvinorin A: A potent naturally occurring nonnitrogenous κ opioid selective agonist. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(18), 11934–11939.
- Scallet, A. C., Ye, X., Rountree, R., Nony, P., & Ali, S. F. (1996). Ibogaine Produces Neurodegeneration in Rat, but Not Mouse, Cerebellum: Neurohistological Biomarkers of Purkinje Cell Loss. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 801(1), 217–226.
- Schultes, R. E. & Hoffman, A. *Rostliny bohů: jejich posvátná, léčebná a halucinogenní moc*. Praha: Volvox Globator, 1996. ISBN 80-7207-007-X.
- Shelton KL & Balster RL (1997) Effects of gamma-aminobutyric acid agonists and N-methyl-D-aspartate antagonists on a multiple schedule of ethanol and saccharin self-administration

- in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 280: 1250–1260.
- Sheppard, S. G. (1994). A preliminary investigation of ibogaine: Case reports and recommendations for further study. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 11(4), 379–385.
- *Stein, C. (2015). Opioid receptors. *Annual Review of Medicine*, 67(1), 433–451.
- Center for Behavioral Health Statistics and Quality. (2016). Impact of the DSM-IV to DSM-5 Changes on the National Survey on Drug Use and Health. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD.
- *Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2016). Substance Use Disorders. In Impact of the DSM-IV to DSM-5 Changes on the National Survey on Drug Use and Health. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US).
- *Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US), & Office of the Surgeon General (US). (2016). Facing Addiction in America: The Surgeon General's Report on Alcohol, Drugs, and Health. US Department of Health and Human Services.
- Taraschenko, O. D., Panchal, V., Maisonneuve, I. M., & Glick, S. D. (2005). Is antagonism of $\alpha 3\beta 4$ nicotinic receptors a strategy to reduce morphine dependence? *European Journal of Pharmacology*, 513(3), 207–218.
- Tatalović, N., Vidonja Uzelac, T., Mijović, M., Koželj, G., Nikolić-Kokić, A., Oreščanin Dušić, Z., Bresjanac, M., & Blagojević, D. (2021). Ibogaine Has Sex-Specific Plasma Bioavailability, Histopathological and Redox/Antioxidant Effects in Rat Liver and Kidneys: A Study on Females. *Life*, 12(1), 16.
- Thurner, P., Stary-Weinzinger, A., Gafar, H., Gawali, V. S., Kudlacek, O., Zezula, J., Hilber, K., Boehm, S., Sandtner, W., & Koenig, X. (2014). Mechanism of hERG Channel Block by the Psychoactive Indole Alkaloid Ibogaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 348(2), 346–358.
- U.S. Food and Drug Administration. (2024). Schedules of controlled substances, 21 C.F.R. § 1308.

U.S. Government Publishing Office. (2024). Title 21, Part 1308, § 1308.11: Schedule I. Electronic Code of Federal Regulations.

Vezina, P., & Stewart, J. (1984). Conditioning and place-specific sensitization of increases in activity induced by morphine in the VTA. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 20(6), 925–934.

Vlaanderen, L., Martial, L. C., Franssen, E. J. F., Van Der Voort, P. H. J., Oosterwerff, E., & Somsen, G. A. (2014). Cardiac arrest after ibogaine ingestion. *Clinical Toxicology*, 52(6), 642–643.

Wells, G. B., Lopez, M. C., & Tanaka, J. C. (1999). The effects of ibogaine on dopamine and serotonin transport in rat brain synaptosomes. *Brain Research Bulletin*, 48(6), 641–647.

Xi, Z., & Stein, E. (2002). Blockade of ionotropic glutamatergic transmission in the ventral tegmental area reduces heroin reinforcement in rat. *Psychopharmacology*, 164(2), 144–150.

Internetové zdroje

- I. Royal Botanic Gardens, Kew. (b.r.). *Tabernanthe iboga Baill.* Plants of the World Online. Citováno dne 21. červenec 2024 z <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:56090-1>
- II. Nuwer, R. (2023, březen 8). *This psychoactive plant could save lives—And everyone wants to cash in.* National Geographic. Citováno dne 27. července 2024 z <https://www.nationalgeographic.com/animals/article/ibogaine-pschedelic-drug-root-fair-trade-gabon>
- III. PubChem. (n.d.a). *Ibogaine.* Citováno dne 10. listopadu 2024 z <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/197060#section=2D-Structure&fullscreen=true>
- IV. PubChem. (n.d.b). *Noribogaine.* Citováno dne 8. listopadu 2024 z <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44359441#section=2D-Structure&fullscreen=true>
- V. National Institutes of Health. (n.d.). *Project details for 8448461.* NIH Reporter. Citováno dne 10. listopadu 2024 z <https://reporter.nih.gov/project-details/8448461>
- VI. PubChem. (n.d.c). *Methyl (1S,17R)-17-(2-methoxyethyl)-3,13-diazapentacyclo[13.3.1.02,10.04,9.013,18]nonadeca-2(10),4,6,8-tetraene-1-carboxylate.* Citováno dne 10. listopadu 2024 z <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10248465#section=2D-Structure&fullscreen=true>
- VII. PubChem. (n.d.d). *Tabernanthalog.* Citováno dne 8. listopadu 2024 z <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/146026994#section=2D-Structure&fullscreen=true>

- VIII. National Library of Medicine. (2024). A study of ibogaine in healthy volunteers (NCT05029401). ClinicalTrials.gov. Citováno dne 11. listopadu 2024 z <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05029401>
- IX. Demerx. (n.d.). *Meet the team*. Citováno dne 11. listopadu 2024 z <https://www.demerx.com/team/>
- X. The Global Ibogaine Therapy Alliance (2020, říjen 28) 2. *Patient Criteria & Considerations - IBOGAINES SAFETY GUIDELINES*. IBOGAINES SAFETY GUIDELINES. Citováno dne 25. listopadu 2024 z <https://ibogaineguidelines.com/clinical-guidelines/patient-criteria-considerations>
- XI. *Kane, M. (2021). *CYP2D6 Overview: Allele and Phenotype Frequencies*. In *Medical Genetics Summaries* [Internet]. National Center for Biotechnology Information (US). Citováno dne 11. listopadu 2024 z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574601/>
- XII. *Drug overdose deaths: Facts and figures | National Institute on Drug Abuse*. (2024, září). National Institute on Drug Abuse. <https://nida.nih.gov/research-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>
- XIII. National Library of Medicine. (2022). *Preliminary Efficacy and Safety of Ibogaine in the Treatment of Methadone* (Clinical trial registration NCT04003948). Citováno dne 11. listopadu 2024 z <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04003948>.
- XIV. Iboga Alliance. (n.d.). *Legal Map of Iboga & Ibogaine*. uMap. Citováno dne 17. listopadu 2024 z https://umap.openstreetmap.fr/de/map/legal-map-of-iboga-ibogaine_834290
- XV. Ministerie van Justitie en Veiligheid. (2019, prosinec 10). *Ten years imprisonment for fatal treatment with ibogaine*. News Item | Public Prosecution Service. Citováno dne 19. listopadu z <https://www.prosecutionservice.nl/latest/news/2019/03/12/ten-years-imprisonment-for-fatal-treatment-with-ibogaine>
- XVI. Iboga | mahalo-centrum.cz. (2024, září 19). Citováno dne 17. listopadu 2024 z <https://mahalo-centrum.cz/iboga-2/>

