

**SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM**

**GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR**  
**Farmakognóziai Intézet**

Intézetvezető:  
**Dr. Hohmann Judit**  
Egyetemi tanár

**Az ibogain -**

**Egy ígéretes molekula  
a kábítószerfüggőség kezelésében.**

**SZAKDOLGOZAT**

Készítette:  
**Asztalos Brigitta**  
V. éves gyógyszerészhallgató

Témavezető:  
**Dr. Nagy Gábor**  
egyetemi adjunktus

**Szeged, 2008.**

## TARTALOMJEGYZÉK

<b>1. Bevezetés</b>	1
<b>2. Irodalmi összefoglaló</b>	3
2.1. Az ibogain rövid története	3
2.2. A Tabernanthe iboga előfordulása és botanikája	4
2.3. Az ibogain tradicionális gyógyászata	6
2.4. Az ibogain kémiai kémiája	7
2.5. Kábítószer, kábítószer-fogyasztás - alapfogalmak	10
<b>3. Az ibogain farmakológiája</b>	14
3.1. Az ibogain farmakokinetikája	14
3.1.1. Felszívódás	14
3.1.2. Megoszlás	14
3.1.3. Metabolizmus	15
3.1.4. Kiválasztás	15
3.2. Receptorokon kifejlődő hatások	16
3.2.1. Általános magyarázat	16
3.2.2. Glutamát rendszer	16
3.2.3. Ópioid rendszer	17
3.2.4. Szerotonerg rendszer	18
3.2.5. Dopaminerg rendszer	19
3.2.6. Kolinerg rendszer	19
3.2.7. Szigma rendszer	20
3.2.8. Nátrium csatornák	21
3.3. Kardiovaszkuláris hatások	21
3.4. Az ibogain neurotoxicitása	22
<b>4. Az ibogain terápiás alkalmazási lehetőségei</b>	24
4.1. Állatkísérletek	24
4.2. Humán vizsgálatok	26
4.3. Végzetes kimenetelű terápiás esetek	28
4.4. Jelenlegi helyzet	29
<b>5. Összefoglalás</b>	29
<b>6. Irodalomjegyzék</b>	32

## 1. BEVEZETÉS

Az elmúlt évtizedben, a társadalomban megnövekedtek azok az élethelyzetek, amelyek feszültséget indukálnak, mindeközben kevesen rendelkeznek olyan problémamegoldó modellekkel, amelyek birtokában a felgyülemlett stressz egészségkárosítás nélkül levezethető lenne. Sokan választják a dohányzást, az alkohol- és/vagy a drogfogyasztást megoldásként, de a recept nélkül szedett nyugtatók, altatók mennyisége sem kevés. A feszültségoldó hatás mellett mindezek használata a társas érintkezés, a szórakozás természetes velejáróivá váltak.

A fiatalok gyakran látják szüleiket dohányozni, így természetessé válik számukra ennek a magatartásnak a jelenléte. Az is bizonyított, hogy sokan a feszültség oldására, a szorongás csökkentésére használják a dohányzást.

A fiatalabb korosztály a hétfégi szórakozás, a barátokkal való összejövetel során kerül kapcsolatba alkohollal. Ugyanakkor a családi események is együtt járnak egy- két ital elfogyasztásával, sok fiatal ünnepi alkalmakkor szüleivel együtt iszik meg kisebb mennyiségű alkoholt. Az alkohol nagyobb mennyiségben való fogyasztása szintén a feszültség csökkentésének és a rosszkedv elűzésének eszköze lehet.

Magas azoknak a száma, akik nyugtatók és altatók szedésével próbálnak szabadulni a problémáiktól. Ezeket, a gyógyszereket gyakran orvosi javaslat nélkül, vagy annak ellenére szedik.

A kábítószer-fogyasztás néhány éve az érdeklődés középpontjába került. Kutatók és kutatások sokasága igyekszik feltérképezni a kábító hatású anyagok fogyasztóinak, használóinak motivációit. Sajnálatos módon egyre fiatalabb korra tehető az első kipróbálás ideje. Különösen veszélyeztetett a tizenéves korosztály, amelynek tagjai identitáskeresésük közben gyakran találkoznak a kábítószer-használat kísértésével.

A kábítószer-fogyasztás ma már világszintű probléma.

A leggyakrabban használt szerek:

- Kannabisz (kender, marihuána, hasis)
- Speed (amfetamin, metamfetamin)
- Ecstasy (XTC, MDMA)
- Ópiátok (ópium, morfium, heroin, kodein)
- Kokain (kokain, crack)
- LSD

- Gombák, kaktuszok (peyot, psilocybe, meszkalin)
- Szerves oldószerek (ragasztók, hígítók, tisztítószerek)

A becslések szerint 9 millió európai, a felnőtt lakosság 3%-a fogyasztott legalább egyszer kokaint. A kokainfogyasztás a 15-34 éves korcsoportban a legjellemzőbb, különösen a fiatal városi férfiak körében. A marihuánát már több mint 62 millió európai próbálta ki. A heroin pedig továbbra is nagy gondot jelent, mivel ez a szer okozza a legtöbb kárt a társadalomnak.

Valamennyi ország drogstratégiájának az a célkitűzése, hogy csökkentse a kábítószer-használatot és a kábítószerek által okozott károkat, mind az ezeket használók, mind a környezetüket jelentő közösségek szempontjából. Ezen szerek által okozott komoly anyagi és egészségügyi ártalmak miatt is fontos a megfelelő terápiás rendszerek kifejlesztése.

A szakdolgozat célja egy növényi eredetű alkaloid az ibogain bemutatása elsősorban a terápiás alkalmazhatóságának szempontjából. Ez az alkaloid nagy mennyiségben pszichedelikus hatású, kis dózisban azonban képes megszüntetni az ópiát típusú kábítószerek, a kokain és egyéb stimulánsok elvonási tüneteit. Az elérhető kutatási eredmények alapján az ibogain hatásos lehet mind a dohányzás, az alkoholizmus és a kábítószer-fogyasztásról való leszoktatás során. Mivel mindenegyes szertípus eltérő terápiás megoldást igényel, fokozott igény mutatkozik megfelelő terápiás eljárások kidolgozására, amelyek több szer esetében is sikerrel alkalmazhatók.

## 2. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ

### 2.1. Az ibogain rövid története

A Tabernanthe iboga (Baillon) írásos története az 1800-as években kezdődött, de az afrikai őslakosok valószínűleg már évszázadokkal korábban használták szertartásaik során. Napjainkban is intenzív kutatások folynak az iboga és fő hatóanyaga az ibogain tulajdonságainak megismerésére, mivel hatásaival világméretű problémák megoldására nyújt lehetőséget [Ratsch C. 1998].

#### **Az ibogain kutatásának mérföldkövei:**

1864: Az első leírás a Tabernanthe iboga nevű növényről, amelyből egy mintapéldányt is hoztak Franciaországba Gabonból [Goutarel R. és mtsai 1993].

1901: Izolálták és kristályosították az ibogaint a növény gyökérgéjéből [Goutarel R. és mtsai 1993].

1901-1905: Az első farmakológiai tanulmány megjelenése az ibogainról. Ekkor javasolták az ibogain használatát aszténia kezelésére 10-30 mg-os napi dózisban [Goutarel R. és mtsai 1993].

1939-1970: Az ibogain Franciaországban forgalomba kerül „Lambaréne” néven neuromuszkuláris stimulánsként, 8 mg-os tablettában. A javasolt indikációi között szerepel a fáradtság, depresszió és a fertőzőes betegségek utáni felépülés [Goutarel R. és mtsai 1993].

1957: Meghatározzák az ibogain kémiai szerkezetét [Taylor W. I. 1957].

1966: Az ibogain szintézis módszerének kidolgozása [Büchi G. és mtsai 1966].

1967-1970: Az ENSZ az ibogaint kábítószernek minősítette, mivel olyan anyag, ami függőséget okoz és az emberi egészségre ártalmas. Ezután az amerikai FDA az ibogaint a Schedule I. klasszifikációba sorolta, a Nemzetközi Olimpiai Bizottság pedig, mint doppingszert tiltólistára helyezte. Franciaországban, 1970-ben a Lambaréne forgalmazását beszüntették [Goutarel R. és mtsai 1993].

1969: Claudio Naranjo, francia pszichiáter és munkatársai szabadalmi oltalmat kaptak az ibogain 4-5 mg/kg-os dózisban történő pszichoterápiás használatára [Bocher D. P. és mtsai 1969].

1985: Howard Lotsof szabadalmi védelmet szerzett az Egyesült Államokban az ibogain ópioid elvonás során történő alkalmazására. Több szabadalom is megjelent a dependencia indikációjával a kokain és más stimulánsok valamint alkohol nikotin és egyéb abúzusokra [Lotsof H. S. 1985].

1988-1994: Amerikai és holland kutatók állatkísérleteket végeznek az ópioid adagolás és az elvonási tünetek csökkentésére, valamint a kokain adagolás csökkentésére [Dzolja E. D. és mtsai 1988].

1993: Deborah Mash jóváhagyást kap emberi kísérletek végzésére, az alkalmazott dózisosok: 1, 2, 5 mg/kg. Decemberben megkezdődnek az I. fázis vizsgálatok de végül beszüntetik őket [Mash D. C. és mtsai 1998].

2005: Kanadában, Vancouverben engedélyt akarnak kérni a kanadai egészségügytől úgynevezett Iboga Terápiás Ház létrehozására, amelyben kutatásokat végeznének, és detoxifikációs terápiát alkalmaznának. A hatóság az engedélyt nem adja meg, de egy MAPS (Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies) nevű szervezet 5000\$-os adománnyal támogatja egy non-profit ibogain klinika felépítését [www.maps.org 08.03.24].

## **2.2. A Tabernanthe iboga előfordulása és botanikája**

A Tabernanthe iboga (Baillon) (1. ábra) Afrika őserdeiben őshonos 1-2 m magas cserje. A növény főleg Gabon, Új-Guinea, Dél-Kelet-Kamerun, Kongó és Zaire területén őshonos. Természetes előfordulása az őserdők mélyén gyakori, de számos esetben kereskedelmi céllal termesztik is, pl. Zairében a növény gyökere keresett árucikk a helyi piacokon. A helyi törzsek között a növénynek többféle elnevezése létezik, a legismertebb nevek Gabonban pl. az iboga, eboka, leboka, dibuga, dibugi, iboa, stb., Új-Guineában az iboga, Kongóban a liboko, meboa, Zairében pedig az inkomi, elahu, pandu, ikuka [Ratsch C. 1998].



1. ábra Tabernanthe iboga habitusképe

Az első leírás a Tabernanthe ibogáról 1864-ben készült. Griffon du Bellay nevű francia kutató hozta az első mintapéldányt Franciaországba, és ő készítette az első írásos feljegyzéseket is [Ratsch C. 1998].

Botanikai osztályozása:

Rend: Asclepiadales

Család: Apocynaceae

Nemzetség: Tabernanthe

Faj: iboga (Baillon)

Közismert nevei:

Leaf of God, Thie-pelakano, Bitter grass

A gyökérre jellemző, hogy a gyökérrendszer tetejénél megvastagodott (2-10 cm átmérőjű), amely minden irányba elágazik és akár 50-80 cm-es mélységbe is lehatol. Friss állapotban sárgás-barnák, szárítva szürke színűek. A levelek átellenesek, elliptikusak vagy ovális, tojásdad alakúak. A levelek felszíne viaszos. A levélalap kúp vagy ék alakú. A levelek 8-13 cm hosszúak és 2,5-4,5 cm szélesek, 9-11 pár ér található a hátoldalukon. A szár kemény és rövid. A virágok nagyon kicsik és 5-12-es csoportban helyezkednek el egy vékony száron. Világos rózsaszín, sárga színűek rózsaszín foltokkal. A virágok hímnősek, csomókban állnak a csésze és a párta egyaránt forrt. A porzók lazán összenöttek a bibével, a portokok teltek. A pollenzsákok befelé néző, hosszanti repedéssel nyílnak. 5 ferdén álló és csavarodottan elhelyezkedő szíromlevél alkotja és a virágcső nagyjából 6 mm hosszú. A csésze mélyen osztott 5 lebenyre, amelyek cserépfedélszerűen fedik egymást. A gyümölcs kicsi, húsos bogyótermés, amelyek általában párban, függőlegesen lelógó hosszú száron helyezkednek el, hosszúságuk 2,5–5 cm szélességük 1,2–1,5 cm, felszínük csupasz vagy varacskos (szemölcsös), színük sárga vagy narancssárga. Termésük csonthéjas. A magok 4-6 cm hosszúak és 3–4 mm szélesek, barna ostyához hasonló felületűek. Egy gyümölcs kb. 20–30 magot tartalmaz. Az ibogaint a gyökérkéreg tartalmazza a legnagyobb mennyiségben. Az alkaloid kinyerésére csak a kifejlett, több éves növény gyökérkérgere alkalmas [Ratsch C. 1998].

A faj gyökérkérgere 5-6%-ban tartalmazza a vizsgált alkaloidokat, de a gyökéren kívül a növény többi részében is megtalálhatóak. Delourme-Houdé határozta meg a

különböző területekről származó növény minták teljes alkaloid tartalmát növényi részenként (1. táblázat) [Ratsch C. 1998].

Növényrész	Alkaloid tartalom [m/m%]
Gyökér (Kongó)	2,63
Gyökér (Gabon)	1,1
<b>Gyökéreg (Gabon és Kongó)</b>	<b>5-6</b>
Ágkereg (Gabon)	1,96
Ágak (Gabon)	0,26
Levelek (Kongó)	0,35
Gyümölcs sima magház (Gabon)	0,33
Gyümölcs szemölcsös magház (Kongó)	0,45
Mag (Gabon)	1,08

1. táblázat

A Tabernanthe iboga alkaloid tartalma növényrészenként [Ratsch C. 1998].

A Tabernanthe ibogában bizonyítottan az ibogain a legaktívabb alkaloid. Más iboga fajokról is leírták, hogy tartalmaz ibogaint, de csak kisebb mennyiségben.

### 2.3. Az ibogain tradicionális gyógyászata

Egyes afrikai országokban így pl. Gabonban, Új-Guineában és Dél-Kamerunban már régóta fogyasztják a Tabernanthe iboga gyökerét. Az itt élő törzsek a drogot a felnőtté-avatás során használják, illetve sok helyen még egy alkalommal az időseknél haláluk előtt.

A felnőtté-avatási szertartás böjttel és elmélkedéssel kezdődik. A beavatandó személy számára kiválasztanak egy „apát”, aki a „születésnél” lesz vele. A korábbi élet levedlését szimbolizálva levetkőzik és megfürdik egy patakban. Megfelelő zenével kísérve megetetik a növény frissen szedett levelével és/vagy összeaprított gyökerével. A pontos adagolást az alany reakcióiból a törzs sámánja felügyeli, de kb. 1-2 g tiszta ibogainnak megfelelő mennyiséget etetnek meg vele, ennek során a kómához hasonló állapotba kerül az illető. A szertartás alatt „epilepszia-szerű” roham lesz rajta úrrá, amely



során az eszméletlen szája szavakat formál és ennek a többiek prófétai jelentést tulajdonítanak. Magas dózisban paralízist és légzési nehézségeket okoz, ami halálhoz is vezethet. A hatás változó, de nagyon hosszú ideig, akár 2-3 napig is tart, Ezalatt erős valóságosnak tűnő, hallucinációk zajlanak, találkozhat különböző lényekkel, esetleg meghalt rokonokkal, barátokkal, akik hasznos tanácsokkal látják el őt. A hallucinációk mellett megemelkedik a testhőmérséklet és a vérnyomás is, valamint fokozódik a mirigyek működése. A szertartás lényege az újjászületés élménye, amely során megtisztulnak korábbi problémáiktól és bekerülnek a „nagy törzsbe”.

A különböző területeken eltérések lehetnek, van ahol csak a férfiak kerülhetnek beavatásra, máshol a nők is részesülhetnek ebben. Mivel élénkítő hatású, és enyhíti a fáradtságot a vadászok is használják. Hatására hosszú ideig mozdulatlanok tudnak maradni, és nem lankad a figyelmük sem, valamint a hallucinációk során az istenek megmondják nekik, hogy hova menjek vadászni. A törzs sámánja gyakrabban használja, mert így kapcsolatba tud lépni az istenekkel és az ősökkel, rendszeres fogyasztása azonban pszichés zavarokat okozhat. A helyiek a gyökereket nagyszerű afrodisziákumként dicsérik, egyes helyeken pedig köhögéscsillapításra használják. Megszünteti az álmoságot és a fáradtságot, valamint fogászati érzéstelenítésre és lázcsillapításra is alkalmazzák. Egyes helyeken pedig a meddő nőket próbálják gyökérfőzettel gyógyítani [Ratsch C. 1998].

## **2.4. Az ibogain kémiája**

A növény az ibogain mellett számos más alkaloidot is tartalmaz, ezek felfedezése a tudomány fejlődésével folyamatosan vált lehetővé. Elsőként Dybowsky és Laudrin valamint Haller és Heckel ugyanabban az időben, 1901-ben számoltak be a gyökér élettanilag aktív fő alkaloidjának kristályosításáról, ezt az anyagot először iboginnak majd ibogainnak nevezték el. A fő alkaloid mellett Haller és Heckel izoláltak egy második amorf alkaloidot is. Delourme Houdé 1944-ben is kimutatta ezt a második alkaloidot és tabernanthinnak nevezte el, később a fő alkaloidok mellett 10 további alkaloidot mutatott ki [Ratsch C. 1998]. Az ibogain és két mellék alkaloid az ibogamin és a tabernanthin kémiai szerkezetét Taylor írta le 1957-ben [Taylor W. I. 1957]. Burckhard és munkatársai 1952-ben az ibogaint kromatográfias módszerrel tanulmányozták és ezzel egy további

alkaloidot azonosítottak: az ibogamint [Burckhardt C. A. és mtsai 1952]. Schittler és munkatársai 1953-ban izolálták az alloibogaint, mely az ibogain izomerje [Schittler E. és mtsai 1953].

Janot és munkatársai kutatásaik során jóváhagyták a korábban azonosított anyagokat és azonosítottak egy új alkaloidot az iboluteint. Majd később izolálták az iboxygaint [Janot M-M. és mtsai 1953].

Taylor és munkatársai 1958-ra 12 alkaloid jelenlétét igazolták a gyökérben. A már ismert 4 anyag mellett: ibogain, ibogamin, tabernanthin és ibolutein, új alkaloidok jelentek meg. Ezek a voacangin, gabunin, kisantin, kimvulin, valamint desmetoxi-ibolutein, ibogain-hidroxi-indolenin, ibogamin-hidroxi-indolenin és iboquin. E négy utolsó anyag valószínűleg a fő alkaloidok autooxidációjának terméke. A kimvulinról pedig megállapították, hogy valószínűleg azonos az iboxygainnal (2. ábra) [Dickel D. F. és mtsai 1958a].

Az ibogain egy indol vázas alkaloid, kémiai neve: 12-metoxi-ibogamin.

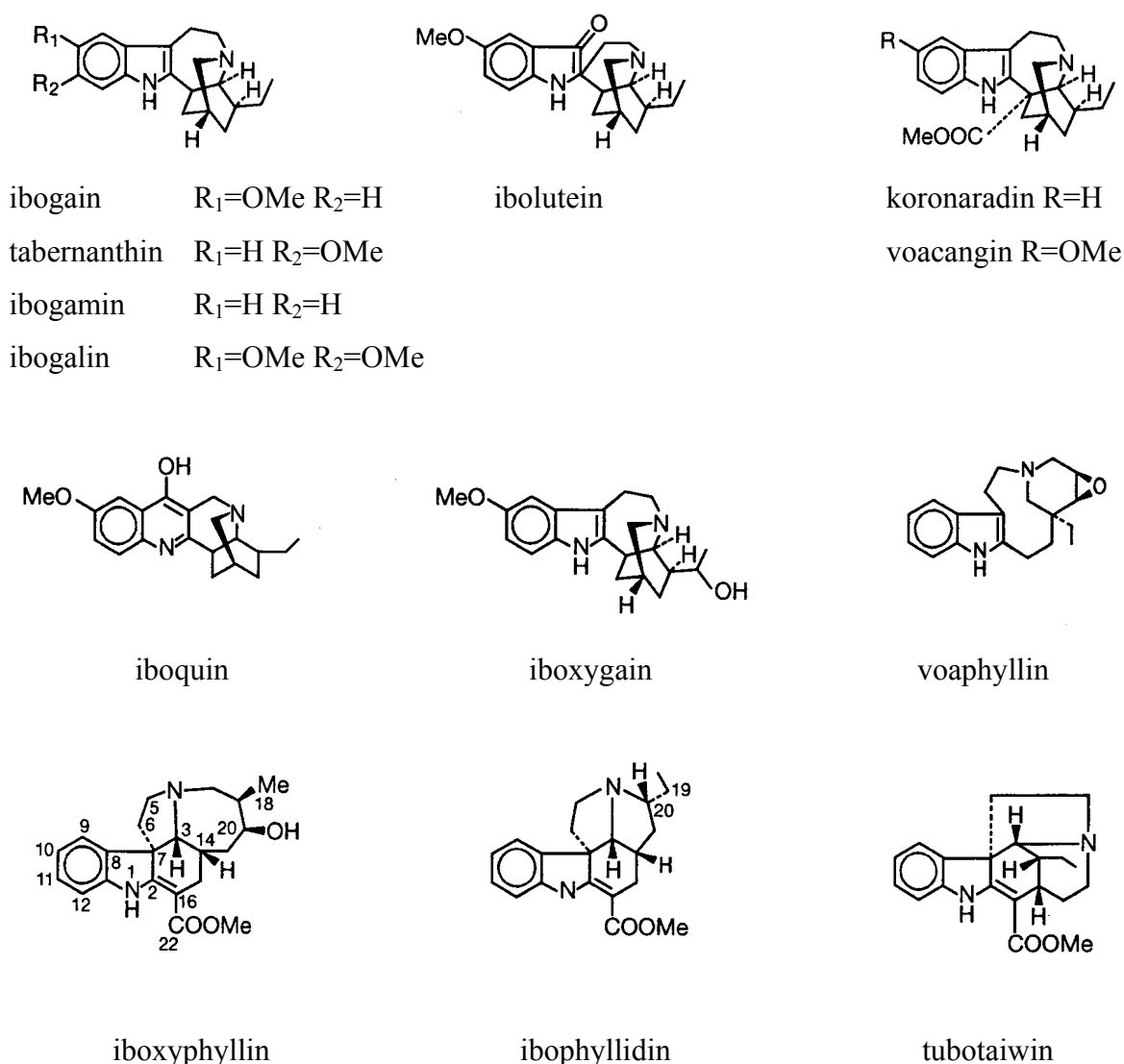
Összegképlete:  $C_{20}H_{26}N_2O$

Molekulatömege: 310,433

Az indol szerkezet sok szerves vegyületben megtalálható aminosavakban, triptofánban és triptofán-tartalmú fehérjékben, alkaloidokban és pigmentekben. Gyakran elektrofil szubsztituenszt tartalmaz, főleg a 3-as pozícióban. Szubsztituált indol alapszerkezettel rendelkeznek a triptofán származék triptamin alkaloidok, mint a neurotransmitter szerotonin, melatonin; vagy a hallucinogén hatású psilocibin, DMT, LSD. Indol vegyületeket tartalmaznak a növényi hormonok, a gyulladásgátló gyógyszerek pl. indometacin és a  $\beta$ -blokkoló pindolol.

Az ibogain fehér színű prizmás, tűs kristályokat képez, olvadáspontja: 152–153°C, de már 150°C-on szublimál. Jól oldódik etanolban, éterben, kloroformban, acetonban, de benzolban, vízben csaknem oldhatatlan. Hőre és fényre bomlik. Savi disszociációs állandója,  $pK_a=8,1$  80%-os metilcelloszolvbán, forgatóképessége -53° 95%-os etanolban. Előállítják klorid só formában is, ekkor színtelen kristályos tömeget alkot, amely 299–300°C-on bomlik. A só kiválóan oldódik vízben, metanolban és etanolban, gyengén oldódik acetonban és kloroformban, azonban éterben oldhatatlan. Forgatóképessége -63° etanolban, -49° vízben [Budvari S. 1996].

A szerkezetet először 1957-ben igazolták [Taylor W. I. 1957], később röntgen diffrakciós mérésekkel pontosították Taylor adatait [Arai G. és mtsai 1960], de vizsgálták a vegyületet tömegspektrométerrel [Biemann K. és mtsai 1961], proton és  $^{13}\text{C}$  NMR spektroszkópiával is [Wenkert E. és mtsai 1976], valamint használtak gáz-kromatográfiával kombinált tömegspektrométert is [Hearn W. L. és mtsai 1995]. A vizsgálatok során kiderült, hogy az alapgyűrű-rendszer 2 nehezen megközelíthető királis centrumot tartalmaz, emiatt elméletileg 4 különböző ibogain izomer létezik. Az ibogain demetiláció során noribogainná alakul, ami a fő metabolitja. A noribogain kémiai neve: 12-hidroxi-ibogamin.



2. ábra

Az ibogain és főbb társalkaloidjainak a szerkezete [Dickel D. F. és mtsai 1958a].

A 18-metoxi-koronaridin az ibogain szintetikus analógja, amelynek az állatkísérletek szerint hasonló a hatékonysága, mint az ibogainnak, de kevésbé toxikus, előállítása és leírása Stanley D. Glick és munkatársai nevéhez fűződik [Glick S. D. és mtsai 1996].

Az ibogain kémiai szintézisére 3 módszert dolgoztak ki. A legfontosabb szintézis módszer G. Büchi és munkatársai nevéhez fűződik, akik nikotinamidból kiindulva egy 13 lépéses reakció sort dolgoztak ki az ibogain előállítására [Büchi G. és mtsai 1966]. Később az ibogain előállítására több szintetikus és félszintetikus módszert fejlesztettek ki, de ezek a magas költségek miatt nehezen voltak kivitelezhetőek [Sheltzman H. H. és mtsai 1992].

Az ibogain extrakcióját a növény gyökérkérgéből Dickel és munkatársai írták le 1958-ban. Az alkaloid kinyeréséhez a Tabernanthe iboga gyökerét vagy gyökérkérgét használták, amely 2,5-6% ibogaint tartalmaz. A folyamat kezdetén a feldarabolt növényi anyagot metanollal extrahálják négyszer, majd leszűrik és betöményítik. Ezután azonos mennyiségű vizet és ecetsavat adnak hozzá, majd petroléterrel összerázzák. A következő lépésben a vizes fázisokat összegyűjtik, betöményítik, és ammónium-hidroxiddal lúgosítják. A kapott oldatot diklór-metánnal négyszer extrahálják (esetleg kloroformot is használnak). Az diklór-metán bepárlása után kapott kivonatot vízzel átmoszák, majd kiszárítják, ezután kétszeres mennyiségű etanolt adnak hozzá, és két napig hűtőben tartják, amely idő alatt az ibogain kikristályosodik és szűréssel összegyűjthető. Az oldatból bepárlással és ismételt hűtéssel az oldatban maradt ibogain kinyerhető. A megtisztított nyers ibogainból 100 mg-ot 1 liter acetonban oldanak, majd 53,1 ml 1:1 arányú sósavat adnak hozzá, amely ebben az esetben azonnal 108 mg ibogain-HCl kicsapódásához vezet, ez a vegyület már az alapbázishoz képest acetonban oldhatatlan, így szűréssel elválasztható [Dickel D. F. és mtsai 1958b].

## **2.5. Kábítószer, kábítószer-fogyasztás – alapfogalmak**

Napjainkban a föld lakosságának jelentős részét érintő komoly társadalmi probléma a kábítószerek növekvő fogyasztása, amely a világban tapasztalható tendenciákat figyelembe véve a jövőben még hangsúlyosabban jelentkezik majd.

A legismertebb csoportok:

### **Ópiátok:**

A legismertebb anyagok közül az ópiátok, barbiturátok képesek fékezni vagy meggátolni a belső és külső feszültségek átélését, lecsendesítik a düh, a szégyen, a magányosság érzését, és az ezek keltette szorongást. Eufórizáló hatásuk miatt minden kerek és egész. A gyógyászatban ismert tagja a morfium, amit fájdalomcsillapításra használnak. A fogyasztók körében legismertebb a heroin, ami por formájú és leginkább az orrnyalkahártyán keresztül veszik magukhoz. A szervezetbe jutva egyfajta eufórikus állapotot eredményez, a fizikai tünetek gyorsan kialakulnak, és folyamatosan a dózis emelésére kényszeríti a fogyasztót. Túladagolása esetén keringési és légzési zavarok léphetnek fel, amik akár halálhoz is vezethetnek.

### **Hallucinogének:**

A hallucinogén drogok az ürességérzés, a közöny és a jelentéktelenség-érzés ellen hatnak. A drog azt az illúziót kelti, hogy használója misztikus módon korlátlan, hatalmas erők lelhetőek benne és a világ korlátlan lehetőségekkel kecsegtet. A hallucinogének közül legismertebb az LSD, amely a központi idegrendszerre elsősorban az agytörzsre és a köztiagyra hat, s ezáltal látási, hallási és tapintási hallucinációkat okoz. Hatására a lappangó pszichés betegségek a felszínre törhetnek pl. skizofrénia, paranoia, pánikbetegség. Használata során én-vesztés és a realitásérzék elvesztése, valamint én-, és közveszélyes magatartás léphet fel. A kannabisz (marihuána) az indiai kender leveléből és virágzatából, levélcsúcaiból kiszáritás után készült zöld színű dohányszerű keverék. A hasis a kendervirágok gyantájából előállított préselt készítmény, melyben a hatóanyag-tartalom (THC) kb. ötször magasabb. Ezek fogyasztása a hangulatra hat, általában jókedv, feldobottság oldott hangulat keletkezik.

### **Stimulánsok:**

Az amfetaminok, a kokain és egyéb stimulánsok szintén csökkentik a közöny érzését. A stimulánsok az agresszív uralkodás, a kontroll, legyőzhetetlenség és a nagyszerűség érzését nyújtják. Éppen ezért depresszió, értéktelenség, gyengeség és kishitűség elhárítását szolgálják. A stimulánsok, mint valamennyi kábítószer a központi idegrendszer működésére hatnak. A feldobottság érzése mellett a fogyasztó energikusabbnak, erősebbnek érzi magát. Nagyobb dózisban azonban téveszmék gyötörhetik, és agresszívvé válhat. Az egyik legismertebb a kokain, amely a kokacserje leveléből nyert alkaloid. Ezek az anyagok fokozzák a fizikai és szellemi teljesítőképességet, a gátlások feloldásával, pedig eufórikus állapotot idéznek elő. Növelik a szexuális vágyakat, ám utóhatásként gyakori a levertség érzése, a rosszkedv, fáradtság. Túladagolása esetén légzési zavarok, kóma és halál is felléphet [w3.eastron.hu/drugs/drugs.html 08.01.24.].

A kábítószer-használóknál 3 csoportot különböztetnek meg.

**Próbálkozó vagy alkalmi droghasználók:** az összes visszaélők kb. 90%-át alkotják. A próbálkozó csak ritkán használja a szert, és nem érzi úgy, hogy feltétlenül szüksége van a hatására. A kíváncsiságon túl azért veszi be a drogot, hogy elkerülje a kínos élményt, amit a kortárs csoport normáinak megszegése adna. Inkább egy „beavatási ceremónia”, részese akar lenni, mintsem a kábulatot keresi. Azonban kényszeres droghasználóvá is válhat.

**„Hétfégi” droghasználók:** A drogokat kikapcsolódásképpen használják. A funkciója olyasmire, mint az alkoholé. Állításuk szerint teljesen szabadon döntenek, hogy használják-e a szert vagy sem. Természetesen ők is kényszeres droghasználóvá válhatnak.

**Kényszeres droghasználók:** Ők jelentik az igazi problémát. A használó azt érzi, hogy a drog által keltett állapot megszabadítja attól, ami gyöttri, és azt nyújtja neki, ami

hiányzik számára. Nem tudja nélkülözni a „feldobott” állapotot annak ellenére, hogy a veszélyivel többnyire teljesen tisztában van.

A kábítószerfüggőségnek két nagy csoportja van, fizikai (testi) függőség és a pszichikai (lelki) függőség.

A **fizikai függőséget** okozó kábítószeres esetén a szervezet hozzászokik a folyamatosan fogyasztott anyaghoz. Hiánya esetén megvonásos állapot alakul ki, bizonyos sejtek, hormonok, vegyületek, szervek a megszokotthoz képest más mértékben és minőségben látják el funkciójukat.

A **pszichés függőség** a drog által generálódott élmények újbóli kívánalmából ered. A drogok képesek az érzéseket oly mértékben felnagyítani, hogy a legkisebb élmény is frenetikus magasságokba emelkedhet. Nehéz kimutatni és nagyon összetett, sok befolyásoló tényezője van.

A **tolerancia** során a szervezet a drogot megszokja az idő folyamán és ugyanazon hatás eléréséhez az eddigi dózis többszörösét kell a szervezetbe juttatni. Az adagok emelésével a függőség erősebbé válik (pl. egy rendszeres heroin-fogyasztó a halálos adag többszörösét is képes tolerálni). A tartós drogfogyasztóknál általában a drogválasztás nem tudatos. A droghasználó vágya, hogy mesterséges módon csökkentse azt a szenvedést, amelyet saját pszichés eszközeivel nem tud enyhíteni. A kábítószer fogyasztására utaló jelek között megfigyelhetünk pszichés és testi tüneteket és magatartásbeli változásokat. Pszichés tünetek lehetnek a feldobottság, idegesség, ingerlékenység, túlérzékenység, feledékenység. A testi tünetek lehetnek az egyes szerekre jellemző reakciók, de általában beesett hamuszürke arc, a bőr elszíneződése, tüsszúrások, véraláfutások, étvágytalanság jelentkezik. A beteg magatartására jellemző a zárkózottság, kapcsolatok megromlása, értékrend felborulása, ürességérzés [[w3.eastron.hu/drugs/drugs.html](http://w3.eastron.hu/drugs/drugs.html) 08.01.24.].

A kábítószerfüggőség összetett jelenség, nem csupán betegség, hanem életforma is. A megelőzés tekintetében a kínálat és a kereslet egyidejű és azonos mértékű csökkentésére kell koncentrálni, de emellett fontos a már függő betegek megfelelő szintű gyógyítása is.

### **3. AZ IBOGAIN FARMAKOLÓGIÁJA**

#### **3.1. Az ibogain farmakokinetikája**

##### **3.1.1. Felszívódás**

Jeffcoat és munkatársai kísérletükben az ibogain felszívódását próbálták meghatározni ennek során 5 mg/kg-os és 50 mg/kg-os egyszeri dózisú ibogaint adtak be patkányoknak orálisan. A hímeknél és a nőstényeknél eltérő eredmények születtek, a nőstény patkányoknál 16%-os és 71%-os biohasznosíthatóságot mértek a két dózissal külön-külön, míg a hímeknél 7% és 43%-ost. Az eredmények alapján dóziszfüggő biohasznosíthatóságot állapítottak meg, ami annak köszönhető, hogy az ibogain felszívódása nem-lineáris kinetika szerint történik [Jeffcoat A. R. és mtsai 1994].

Pearl és munkatársai egy hasonló kísérletben az ibogain agyi szintjeit mérték meg. Ennek során 40 mg/kg-os ibogaint adtak be patkányoknak intraperitoneálisan, majd 1, 5 és 19 órával a beadás után 10, 1 és 0,7  $\mu\text{M}$ -os értékeket mértek a nőstény patkányokban és 6; 0,9 és 0,2  $\mu\text{M}$ -os értékeket a hím patkányok estében. Ebben a kísérletben tanulmányozták a noribogain agyi szintjeit is, és itt is megfigyelhető volt a nemek közötti különbség [Pearl S. M. és mtsai 1997].

##### **3.1.2. Megoszlás**

Hough és munkatársai kísérletükben intraperitoneálisan és szubkután adtak be 40 mg/kg ibogaint, majd értékelték a vegyület megoszlását a plazmában, az agyban, a vesében, a májban és a zsírdépőkben 1 és 12 órával a beadást követően. Ennek során azt tapasztalták, hogy az ibogain magasabb értékeket ért el a szubkután beadást követően, szemben az intraperitoneális adagolással, ami valószínűleg a jelentős „first pass” hatásnak köszönhető. Az eredmények összefüggésben voltak az ibogain lipofil tulajdonságával, a



koncentráció-értékek 1 órával a beadás után százszor magasabbak voltak a zsírban és harmincszor magasabbak az agyban, mint a plazmában. Ebből arra következtettek, hogy a zsírszövet raktárként szolgál a szervezetben az ibogain számára, és ez eredményezi hosszú farmakológiai hatásait. Megállapították, hogy az ibogain szintje magasabb a teljes vérben, mint plazmában, és ez felveti azt a lehetőséget is, hogy a vérlemezkék raktárt képeznek, és ezáltal az ibogaint el tudják különíteni [Hough L. B. és mtsai 1996].

### **3.1.3. Metabolizmus**

Az ibogain fő metabolitja a noribogain, amelyet a CYP450 2D6 izoenzim demetilációval hoz létre. Az alapvegyülettel megegyezően a noribogain szintje is mérhető az agyszövetben 50 mg/kg ibogain orális beadását követően 15 perccel [Staley J. K. és mtsai 1996].

Obach és munkatársai kutatásaik során az emberi máj mikroszómáiban két kinetikailag eltérő aktivitású ibogain-demetiláz enzimet talált, melyek aktivitása megfelelt a Michaelis konstans ( $K_m$ ) magas és alacsony értékeinek [Obach R. S. és mtsai 1998].

A CYP450 2D6 részvétele az ibogain metabolizmusában felveti annak lehetőségét, hogy az egyes emberi farmakogenetikai különbségek miatt eltérő mértékben zajlik a metabolizáció. A „gyenge metabolizálók”, akiknek hiányzik a CYP2D6 génmásolatuk, várhatóan kisebb enzimaktivitással rendelkeznek, és ezáltal lassabban tudják az ibogaint lebontani. A tanulmányban az ibogain és a noribogain emberi alanyokon történő vizsgálata a metabolizálók három csoportját különböztette meg, a gyors, közepes és lassú metabolizálókét, az ő esetükben az ibogain lebontásának eltérő mértéke várható [Wolf C. R. 1999].

### **3.1.4. Kiválasztás**

Az ibogain becsült féléletideje kb. 1 óras nagyságrendű rágcsálókban és 7,5 óras felnőtt férfiakban. A vegyület és fő metabolitja a noribogain a renális és gasztrointesztinális traktus útján is kiválasztódik. Jeffcoat és munkatársai patkányokon végzett vizsgálatuk során, 24 órán belül 60-70%-os eliminációt jegyeztek le a vizeletben és a székletben [Jeffcoat A. R. és mtsai 1994].

Emberben a 20 mg/kg ibogain 90%-a választódott ki 24 óra alatt. Megállapították azonban, hogy a noribogaint lassabban választja ki a szervezet, mint az ibogaint, ezt

bizonyítják azon megfigyelések, melyekben a noribogain 24 órán keresztül tartó magas szintjét mutatták ki emberekben [Mash D. C. és mtsai 1998].

A vizsgálatok alapján kimondható, hogy a raktározódás és az ibogain vagy noribogain lassú felszabadulása a szövetekből, valamint a noribogain lassú kiválasztódása valószínűleg együttesen eredményezik az ibogain hosszú farmakológiai hatásainak kialakulását.

## **3.2. Receptorokon kifejlődő hatások**

### **3.2.1. Általános magyarázat**

Popik és Skolnick kutatásaikat követően egy részletes összefoglalást készítettek az ibogain receptorokon kifejtett aktivitásáról. Megállapításuk szerint az ibogain olyan szokatlan hatásmechanizmussal rendelkezik, amely eltér az addikcióban már ismert terápiák során felhasznált farmakonok tulajdonságaitól. Különleges hatásait a neurotranszmitter rendszerek között fellépő komplex interakciók eredményezik. A vegyület mikromólos affinitással kötődik a központi idegrendszerben az N-metil-D-aszpartát (NMDA),  $\kappa$ - és  $\mu$ -ópioid, valamint a  $\sigma_2$  receptorokhoz, Na csatornákhöz és a szerotonin illetve dopamin transzporterhez. Ezenkívül az ibogain valószínűleg nem-kompetitív antagonistája a nikotinos acetilkolin receptoron, bár a kötődés bizonyítása jelen kutatási eredmények alapján nem teljesen egyértelmű [Popik P. és mtsai 1999].

### **3.2.2. Glutamát rendszer**

Bisaga és munkatársai kutatásaik során megállapították, hogy az ibogain antagonistát hatást fejt ki a glutamát receptoron. A tudományos irodalmakban bizonyítékokat találunk arra vonatkozóan, hogy azon vegyületek, amelyek antagonistát hatást fejtenek ki az N-metil-D-aszpartát (NMDA) altípusú glutamát receptoron az addikció kezelésében használhatóak. Kiderült, hogy az ibogain kötődése az NMDA receptor komplexhez csak közepes erősségű, és a strukturális eltérések módosítják a kötődést, így a noribogain affinitása már kisebb [Bisaga A. és mtsai 2000].

Az ibogain a vizsgálatokban kompetitíven gátolta az NMDA antagonisták MK801 (dizocilpin) kötődését az NMDA receptor komplexhez 0,02-9,8  $\mu\text{M}$  közötti mennyiségben [Itzhak Y. és mtsai 1998].

Az MK801 az egyik legpotensebb, legszelektívebb nem kompetitív NMDA antagonistá, amelyről kimutatták, hogy csökkenti az addiktív anyagokra adott reakciókat, azonban számos toxikus hatással rendelkezik, ami eleve meggátolja a terápiás felhasználását [Baumann M. H. és mtsai 1998].

Számos gyakorlati bizonyíték támasztja alá, hogy az ibogain NMDA antagonistá hatása következtében a lecsökkent glutamát szint sejthalált eredményez az idegsejt kultúrákon, gátolja az NMDA által mediált depolarizációt az izolált béka gerincvelő motoros neuronjain, és véd az NMDA-indukálta görcsökkel szemben is [Geter-Douglass B. és mtsai 1999].

### 3.2.3. Ópioid rendszer

A kutatók szerint az ibogain illetve a noribogain agonista hatásai a  $\mu$ -ópioid receptorokon megmagyarázza az ibogain hatásosságát az ópioid elvonásban. Az ibogain a vizsgálatok szerint 0,13-26  $\mu$ M-os mennyiségben fejt ki agonista hatást a  $\mu$ -ópioid receptorokon [Mash D. C. és mtsai 1998].

Eltérően az ópioid agonistáktól az ibogain és a noribogain nem rendelkezik fájdalomcsillapító hatással. Ez valószínűleg azért alakult így, mert az ibogain a second messenger signal transzdukció szintjén működik növelve a  $\mu$ -ópioid receptorok funkcionális aktivitását, de nem rendelkezik direkt agonista hatással a receptorokon [Bhargava H. N. és mtsai 1997].

A kutatások szerint az ibogain és a noribogain *in vitro* potenciálják a morfin által indukált adenilát-cikláz gátlását az ópioid receptorok elfoglalásával akár a morfin maximális hatásos koncentrációja mellett, de nincsenek hatással az adenilát-ciklázra a morfin hiányában [Rabin R. A. és mtsai 1996].

Egy másik megfigyelés szerint az ibogain egerekben gátolja a tolerancia kifejlődését a morfin fájdalomcsillapító hatásával szemben anélkül, hogy maga hatással lenne a fájdalomra [Bhargava H. N. és mtsai 1997].

Az ibogain 2,2-30  $\mu$ M közötti dózisban kötődik a  $\kappa$ -ópioid receptorokhoz is [Deecher, D. C és mtsai 1992].

Megfigyelések szerint az ibogain agonista hatással rendelkezik a  $\kappa$ -ópioid receptorokon is, mivel a  $\kappa$ -ópioid antagonistá norbinaltorfimin antagonizálta az ibogain néhány hatását morfin kezelt patkányokban. A  $\kappa$ -ópioid agonisták hasonlóan az

ibogainhoz csökkentik a kokain és morfin felvételét és csökkentik a morfin lokomotor aktivitásra gyakorolt hatását [Glick S. D. és mtsai 1997].

Sershen és munkatársai kutatásaik során azonban  $\kappa$ -ópioid antagonistá hatást tulajdonítottak az ibogainnak, mivel a megfigyelések során stimulálta a dopamin kiáramlást egerekben a  $\kappa$ -ópioid agonisták pedig csökkentik a dopamin felszabadulását [Sershen H. és mtsai 1995].

#### **3.2.4. Szerotonerg rendszer**

A szerotonin receptor számos altípusát fedezték fel, (5-HT<sub>1</sub> - 5-HT<sub>7</sub>) és ezek számos további altípusát tudták kimutatni. Az ibogain és a szerotonin szerkezetileg hasonló vegyületek, mert mindkettő tartalmaz indol gyűrűt, ezenkívül az ibogainról kimutatták, hogy kötődik a szerotonin transzporter molekulához és növeli a szerotonin szintjét az agyi nucleus accumbens-ben [Mash D. C. és mtsai 1995].

Wei és munkatársai 40 mg/kg ibogaint, noribogaint és 18-metoxi-koronaridint adtak be patkányoknak intraperitoneálisan, vagy 1-10 mg/kg-ot intravénásan, hogy összehasonlítsák a szerotonin szintre gyakorolt hatásaikat. A kísérlet során az ibogain nagymértékben megemelte a szerotonin szintet a nucleus accumbens-ben és a striatumban, míg a noribogain csak mérsékelt emelkedést okozott, a 18-metoxi-koronaridin pedig nem volt hatással a szerotonin szintre [Wei D. és mtsai 1998].

Deborah Mash vizsgálataiban az ibogain 0,55-10  $\mu$ M között mutatott affinitást a szerotonin transzporterhez és kimutatták, hogy a noribogain affinitása körülbelül tízszer nagyobb a molekulához, mint az ibogainé. A kutatások során az is bebizonyosodott, hogy az ibogain hatásának a nagysága a szerotonin felszabadulásra hasonló a fenfluraminéhoz, a noribogain ennél kisebb hatással rendelkezik, a 18-metoxi-koronaridin pedig nincs hatással a szerotonin felszabadulásra [Mash D. C. és mtsai 1995].

Az ibogain hallucinogén hatásáról úgy hiszik, hogy magába foglal egy módosított szerotonerg neurotranszmissziót. Számos tanulmányban kimutatták, hogy kötődik az 5-HT<sub>2A</sub>-receptorhoz, amelyről úgy gondolják, hogy kapcsolatban van az indolalkilamin és a feniletilamin hallucinogének klasszikus hatásaival, azonban nincs affinitása az 5-HT<sub>1</sub> receptorokhoz [Glennon R. A. 1990].

Az ibogainról kimutatták, hogy 2,6-3,9  $\mu$ M között kötődik a 5-HT<sub>3</sub>-receptorokhoz is, amelyek egy ligand kapcsolt ioncsatornát alkotnak [Sweetnam P. M. és mtsai 1995].

### 3.2.5. Dopaminerg rendszer

A kutatások szerint az ibogain nincs hatással a ligandok kötődésére a D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, vagy D<sub>4</sub> receptorokon, ugyanakkor a dopamin transzporterhez kötődve kompetitíven gátolja a dopamin felvételét 1,5-2,0 µM-os mennyiségben. Kimutatható, hogy az ibogain affinitása a szerotonin transzporterhez tíz-ötvenszer erősebb, mint a dopaminéhoz [Wells G. B. és mtsai 1999].

French és munkatársai tanulmányozták a dopamin neuronok elektrofiziológiai aktivitását, ennek során patkányoknak 7,5 mg/kg ibogaint adtak be intravénásan, és az aktivitás lényeges növekedését tapasztalták. Azonban 40 mg/kg-os dózisban intraperitoneálisan beadva az ibogain nem okozta a ventrális tegmentális terület (VTA) dopamin neuronjainak aktivizálódását illetve a VTA dopamin neuronok válaszát kokainra vagy morfinra. Megállapították, hogy mialatt csökkenti a dopamin felszabadulását folyamatosan növekszik metabolitjainak szintje. A csökkent dopamin felszabadulás megmagyarázza a megnövekedett prolaktin felszabadulást az ibogain beadását követően [French E. D. és mtsai 1996].

Staley és munkatársai kimutatták, hogy az ibogain a dopamin transzporter estében gátolja a dopamin áthelyeződését a szinaptikus vezikulákba, ily módon megakadályozza a dopamin ismételt eloszlását a vezikulákból a citoplazmatikus résekbe. Mindezek eredményeként a monoamino-oxidáz metabolizálja a dopamint, és ez megmagyarázza a csökkent szöveti dopamin szinteket és az emelkedett metabolit eredményeket [Staley J. K. és mtsai 1996].

### 3.2.6. Kolinerg rendszer

Az ibogain egyes tanulmányok szerint nincs hatással a muszkarinos acetilkolin receptorokra, míg mások szerint nem szelektíven és gyengén gátolja a kötődést az egyes receptor altípusokhoz [Sweetnam P. M. és mtsai 1995].

Ezzel szemben a gyakorlati bizonyítékok az ibogain muszkarinos kolinerg agonista hatását bizonyítják, mivel az atropinnal ellentétben, macskákban csökkentette a pulzusszámot, a régebbi irodalmakban pedig kolinészteráz inhibitor hatást tulajdonítottak a vegyületnek [Binienda Z. és mtsai 1998a].

Számos laboratóriumban kimutatták, hogy az ibogain nem kompetitíven gátolja a nikotinos acetilkolin receptorokat, és egyúttal blokkolja a nyitott csatornákat. A kutatások során bebizonyosodott, hogy a nikotinos receptorokkal kapcsolódott csatornák száma

lecsökken a megfelelő ligandok hiánya következtében. Fryer és Lucas  $^{86}\text{Rb}$ -próbákat alkalmazva úgy találta, hogy az ibogain blokkolja a humán ganglionokat és az  $\text{C}_{10}$  típusú muszkarinos acetilkolin receptorokat  $1,06\text{-}22,3 \mu\text{M}$  közötti dózisban [Fryer J. D. és mtsai 1999].

Badio és munkatársai kísérleteik során kimutatták, hogy az ibogain blokkolja a Na beáramlását a patkányok ganglionjaiba az emberi  $\text{C}_{10}$  típusú muszkarinos acetilkolin receptorokon keresztül  $0,02\text{-}2,0 \mu\text{M}$  közötti dózisban [Badio B. és mtsai 1997].

A patkány ganglionsejt vizsgálatok esetén a noribogain hetvenötször kevésbé bizonyult aktívnak, mint az ibogain. Egereken végzett kísérletek során az ibogain már  $10 \text{ mg/kg}$ -os dózisa teljesen blokkolta a központi fájdalomcsillapító nikotinos receptorok által mediált választ epibatidinre [Mah S. J. és mtsai 1998].

A nikotinos acetilkolin receptorok ligand kapcsolt kation csatornák. Jelenleg 14 alegységük ismert, ebből  $10\alpha$  ( $\alpha 1\text{-}\alpha 10$ ) és  $4\beta$  ( $\beta 1\text{-}\beta 4$ ), és mindegyik 4 transzmembrán régióval rendelkezik. Ezen alegységek különböző kombinációi eredményezik a sok eltérő szerkezetű és funkciójú receptort. A 18-metoxi-koronaridin antagonistá hatása az  $\alpha 3\beta 4$  alegység-kombináción. Ugyanakkor az agy egyik leghatékonyabb nikotinos acetilkolin receptora  $\alpha 4\beta 2$  szerkezetű, de megállapították, hogy az ibogain ezen ötször kevésbé potens, mint az  $\alpha 3\beta 4$  szerkezeten. A kutatások kimutatták, hogy a 18-metoxi-koronaridin nem is rendelkezik jelentős aktivitással az  $\alpha 4\beta 2$  szerkezeten, azonban az indikációiban nagyon fontos hatásmechanizmus az  $\alpha 3\beta 4$  antagonizmus [Glick S. D. és mtsai 2002].

### 3.2.7. Szigma rendszer

A szigma receptoroknak két altípusát azonosították a  $\sigma 1$  és  $\sigma 2$ -t, és ezeknek több alosztálya is létezik. Néhány szigma receptor preszinaptikusan helyezkedik el a dopamin idegvégződéseken, és ezek módosítják a felszabadulást. A  $\sigma 1$  receptor funkciói magukba foglalják a dopamin szintézis és felszabadulás módosítását, az NMDA típusú glutamát receptorok befolyásolását, az NMDA stimulálta neurotranszmitter felszabadulást, az ópioid analgészia módosítását és a kokain indukálta mozgató aktivitás megváltoztatását. A  $\sigma 2$  receptorok agonistái sejthalált indukálnak a gyógyszer-rezisztens rákos sejtekben, míg a  $\sigma 2$  antagonisták a motoros funkciókat gátolják [Levi M. S. és mtsai 2002].

Az ibogain  $0,09\text{-}1,8 \mu\text{M}$  közötti dózisban mutat affinitást a  $\sigma 2$  receptorokhoz. Aktivitása jelentős más ismert központi idegrendszeri receptorokhoz viszonyítva. A

kutatások szerint a  $\sigma_1$  receptorokhoz százszor gyengébb az affinitása a vegyületnek, mint a  $\sigma_2$ -höz [Itzhak Y. és mtsai 1998].

Valószínűsítik, hogy az ibogain neurotoxikus hatásai kapcsolatban vannak a  $\sigma_2$  receptorokon kifejtett hatásaival [Courtne S. és mtsai 1998].

### **3.2.8. Nátrium csatornák**

Az ibogain hatásai a nátrium csatornákon 3,6-9,0  $\mu\text{M}$  közötti dózisban jelentkeznek, azonban nincsenek tapasztalati bizonyítékok a hatások gyakorlati jelentőségére [Sweetnam P. M. és mtsai 1995].

## **3.3. Kardiovaszkuláris hatások**

Gershon és Lang kutatásaik során azt tapasztalták, hogy az ibogain emeli a vérnyomást és növeli a szívfrekvenciát öntudatuknál lévő kutyákban, de ezen hatásokat az atropin blokkolta. Azonban altatott kutyákban az ibogain vérnyomás csökkenést eredményezett és csökkentette a szívfrekvenciát is. Ezek alapján a kutatók arra következtettek, hogy valamilyen kölcsönhatás alakul ki az anesztézia és az ibogain kardiovaszkuláris hatásai között [Gershon S. és mtsai 1962].

Hajo-Tello és munkatársai megállapították, hogy a tabernanthin negatív inotróp hatást okoz elektromosan stimulált miokardiális szöveten és negatív kronotróp hatást patkány szívben. A vizsgálatok során a tabernanthin bradikardiát és hipotenziót okozott altatott patkányokban és kutyákban [Hajo-Tello N. és mtsai 1985].

Biniendo és munkatársai kísérletük során kimutatták, hogy az ibogain 50 mg/kg-os dózisa patkányokban lecsökkenti a szívfrekvenciát azonnal az injekció beadása után, és ez a csökkenés 90 perccel a beadást követően még mindig fennáll [Binienda Z. és mtsai 1998b].

Glick és munkatársai 40 mg/kg-os dózisban beadva az ibogaint patkányoknak, nem tapasztaltak változást a nyugalmi szívfrekvenciában vagy vérnyomásban. Magasabb dózisban (100-200 mg/kg) használva az ibogaint a szívfrekvencia lecsökkent anélkül, hogy a vérnyomást befolyásolta volna, a 18-metoxi-koronaridin pedig egyáltalán nem volt hatással a vérnyomásra és a szívfrekvenciára egyik dózisban sem [Glick S. D. és mtsai 1999].

### 3.4. Az ibogain neurotoxicitása

Számos laboratóriumban kimutatták a kisagy Purkinje sejtek károsodását 100 mg/kg ibogain patkányoknak történő beadásával. Azonban a bizonyítékok azt sugallják, hogy ez a neurotoxicitás magasabb dózisban jelentkezik, mint amekkora mennyiségben az ibogain hatással van az ópium elvonásra [O'Hearn E. és mtsai 1997].

Molinari és munkatársai nem találtak bizonyítékot a kisagy Purkinje sejtek degenerációjára 40 mg/kg-os egyszeri intraperitoneális ibogain dózis patkányoknak történő beadásánál, azonban ebben a mennyiségben kimutatták, hogy csökkenti a morfin, illetve a kokain bevételeit, és a morfin elvonási tüneteit [Molinari H. H. és mtsai 1996].

Xu és munkatársai kiértékeltek a kisagy neurotoxicitás biomarkereit 25, 50, 75 és 100 mg/kg-os egyszeri ibogain kezelésben részesített patkányokban. A vizsgálatok során az asztrocitákon (a neuroglia csillag alakú sejtjein) azonosították az úgynevezett gliális fibrilláris savi fehérjét (GFAP, glial fibrillary acidic protein), amely a reaktív gliózis egyik jelzője és a központi idegrendszer sérült asztrocitáinak általános válaszaként jelenik meg [Xu Z. és mtsai 2000].

A kutatások alapján a kisagy tűnik az agy legsebezhetőbb pontjának az ibogain neurotoxikus hatásaival szemben, néhány kutató azonban más agyi területeket is leírt a neurotoxicitás célpontjaként. O'Callaghan és munkatársai megvizsgálták a GFAP megjelenését akut és krónikus ibogain hatásnak kitett nőstény és hím patkányokban. Az akut esetben naponta 50, 100 vagy 150 mg/kg-os dózisban intraperitoneálisan kaptak a patkányok ibogaint 3 napon keresztül, míg a krónikus esetben naponta 25, 75 vagy 150 mg/kg-os orális adagolást alkalmaztak 14 napon át. Az akut adagok a GFAP emelkedését eredményezték az állatok mindkét nemében, de a fehérje megjelenése nem korlátozódott a kisagyra. Az 50 mg/kg-os dózisszintnél észlelték a protein megjelenését a kisagyban és a hippocampusban, a 100 mg/kg-os adag esetében már az agykéregben, a hippocampusban, a szaglókéregben, az agytörzsben és a striatum területén. Az akut ibogain adagolás hatása a GFAP-re egyik dózis esetében sem volt hosszabb 14 napnál. Ellenőrizték a GFAP szintet 17 nappal a krónikus adagolás után is, de nem találtak emelkedést egyik agyi területen sem az összes dózisban megvizsgálva [O'Callaghan J. P. és mtsai 1996].

Scallet és munkatársai egy speciális degeneráció-szelektív festékanyagot (Fluoro-Jade) használva megvizsgálták a különböző agyi területeket olyan patkányokban és



egerekben, amelyeket 100 mg/kg-os egyszeri intraperitoneális ibogainnal kezeltek. A vizsgálat során a patkányokban kimutatták a károsodást, azonban az egerek nem mutattak semmilyen degenerációt. Ezek alapján megállapítható, hogy a fogékonyság az ibogain neurotoxicitására jelentős változékonyságot mutat a fajok között, így például, egy kísérlet során a majmok is kevésbé voltak érzékenyek az ibogainra [Scallet A. C. és mtsai 1996].

A kutatók megállapították, hogy az ibogain kisagyra kifejtett toxicitása kapcsolatban lehet a  $\sigma_2$  receptoron kialakuló hatásaival. A  $\sigma_2$ -agonistákról ugyanis kimutatták, hogy lehetővé teszik a neuronális választ az NMDA-ra, és a glutamáterg válasz erősödése a Purkinje sejteken vezethet az észlelt neurotoxicitáshoz. Azt is bebizonyították a  $\sigma_2$ -agonistákról, hogy apoptózist indukálnak, ennek megfelelően az ibogain általi  $\sigma_2$  receptor aktiváció direkt neurotoxicitást eredményezett *in vitro* sejt kultúra rendszerek vizsgálatakor. Azt is megállapították, hogy az iboga alkaloidok neurotoxikus hatásai elkülönülnek az addikcióban vélt hatásoktól, mivel úgy tűnik a  $\sigma_2$  receptorok nem vesznek részt a kábítószer-felvétel gátlásában. A 18-metoxi-koronaridin kisebb affinitással rendelkezik a  $\sigma_2$  receptorokhoz, mint az ibogain, de hasonló hatásokat mutat a morfin és kokain felvételében, neurotoxitásának kialakulására pedig még magas dózisban sincs bizonyíték [Vilner B. J. és mtsai 1998]

Az ibogainról kimutatták, hogy 10 mg/kg-os intraperitoneális dózisban patkányokban, és 12 mg/kg-os szubkután dózisban egerekben tremort okoz. Glick és munkatársai megvizsgálták az ibogaint és számos más iboga alkaloidot és megállapították, hogy a hatásaik a kábítószer-felvételre és a hajlam arra, hogy tremort okozzanak összefüggésben van egymással. Az iboga alkaloidok hatásszerkezet aktivitási tanulmányai során megállapították, hogy kapcsolat van a 12 és 11-es szénatomon lévő metoxi csoport és a tremort okozó hatás között, és ezt csökkenti, vagy megszünteti a karbometoxi csoport jelenléte a 16-os szénatomon [Glick S. D. és mtsai 1994]

Ennek megfelelően a noribogain nem okozott tremort 40 mg/kg-os intraperitoneális dózisban, mivel az ibogainhoz képest hiányzik a vegyületről a 12-es pozícióban lévő metoxi-csoport. A 18-metoxi-koronaridin 100 mg/kg-os magas dózisa esetén szintén nem észleltek tremort, ami valószínűleg annak köszönhető, hogy a 12-es pozícióban hiányzik a metoxi-csoport, és a vegyület karbometoxi-csoportot tartalmaz a 16-os szénatomon [Glick S. D. és mtsai 1996].

## 4. AZ IBOGAIN TERÁPIÁS ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉGEI

### 4.1. Állatkísérletek

Az ibogain egy természetes előfordulású alkaloid, amely az állítások szerint hatásos az ópiumok és a stimulánsok addikciójának kezelésében. Az állatkísérletek többségében kokain- vagy morfin-függőségben szenvedő patkányokat használtak. Az eredmények alapján megállapították, hogy az ibogain egyszeri 40 mg/kg-os injekciója a kokain bevitel jelentős csökkenését okozza, és ez a hatás több mint 48 órán keresztül változatlanul fennáll. Mivel az ibogain félélet-ideje igen rövid, ez az aktivitás az ibogain aktív metabolitjainak egyszeri vagy többszöri részvételét sejteti a kábítószerrel szembeni hatások esetében. Az ibogain ismételt bevitele három egymást követő napon a kokain fogyasztás kifejezett csökkenését eredményezte, azonban még kiemelkedőbb hatást tudtak elérni, amikor az ibogain injekciókat három egymást követő héten hetente egyszer alkalmazták. Ezek az eredmények alátámasztják a nem ellenőrzött klinikai tanulmányok hasonló megfigyeléseit, és igazolják, hogy az ibogain és metabolitjai tartósan képesek felfüggeszteni a kokain-dependenciát [Cappendijk S. L. és mtsai 1993].

Az állítások igazolása érdekében, egy másik kísérletben morfin-függő patkányokban naltrexon segítségével idéztek elő elvonási tüneteket. A morfint szubkután módon beültet tartályokban juttatták az állatokba 5 napon keresztül. Az ibogaint (20, 40 vagy 80 mg/kg i.p.) 30 perccel a naltrexon (1 mg/kg) kezelést megelőzően adták be, majd a következő két órában figyelték az elvonási tünetek megjelenését. Az ibogain 40 és 80 mg/kg-os dózisa jelentősen csökkentették négy elvonási tünet előfordulását, ezek voltak a rázkódás, tisztálkodási kényszer, a fogcsattogtatás és a hasmenés. A kísérlet során 2-3 órára tartósan tremor lépett fel, amely lehet, hogy befolyásolta a vizsgálat eredményeit. Ennek következtében egy újabb kísérletet végeztek, amelyben a 40 mg/kg ibogaint 4 órával az alkalmi naltrexon kezelést megelőzően adták be. Ekkor a tremor nem lépett fel azonban az ibogain még mindig jelentősen csökkentette az előző négy elvonási tünet megjelenését [Glick S. D. és mtsai 1992].

Az egyik kísérlet során azt is megállapították, hogy az ibogain dózisfüggően csökkenti az elvonási tüneteket 2,8 és 80 mg/kg között a beadást követő órában (akut hatás), majd kisebb mértékben egy nappal később (utóhatás). Míg az akut hatás az abnormális motoros viselkedésnek tulajdonítható (teljes test tremor), addig az utóhatás

akkor jelentkezett, amikor az anyagnak már teljesen ki kellett volna ürülnie a szervezetből. Néhány patkány esetében pár napig vagy hétig fennálló tartós csökkenés lépett fel a morfin fogyasztásában már egyszeri ibogain injekció után, ellenben más patkányok csak 2-3 hetes injekciózás után mutattak ehhez hasonló tartós változásokat, de akadtak olyan állatok is, amelyek teljesen ellenállóak voltak a tartós hatásokkal szemben. A kutatások alapján a jelenségek hátterében az ibogain és a morfin között fellépő kölcsönhatás áll, de ezen interakció megismeréséhez további kutatások szükségesek [Glick S. D. és mtsai 1991].

Megállapították, hogy az ibogain hatással van a kokain által létrehozott aktív mozgásra. Az akut kokain injekció előtt (25 mg/kg s.c.) két órával 40 mg/kg ibogain beadása csökkentette a kokain okozta mozgási stimulációt egerekben. Az állatok 24 órával később még egy kokain injekciót kaptak, de az ibogain még ennek a hatásait is csökkentette. Később 3 napig naponta kaptak az egerek kokain injekciót, majd a harmadik naptól ibogaint is a kokain után, ekkor a mozgási aktivitás a negyedik napon három órával az ibogain beadása után lecsökkent. Majd a kokain adagolás ötödik és kilencedik napján további ibogain kezelés nélkül az aktív mozgás továbbra is alacsony maradt [Sershen H. és mtsai 1992].

Néhány kutató kísérleteket végzett, hogy vajon más iboga alkaloidok, valamint a kémiaileg hasonló harmala alkaloid a harmalin is csökkenten-e a morfin és a kokain intravénás alkalmazását. Az ibogain és a harmalin is okoz tremort, de ez valószínűleg mindkét vegyület esetében a kisagy neurotoxicitásának köszönhető. Kiderült, hogy az abúzust okozó kábítószer hatáseinak kialakulásában szerepet játszik a mezolimbikus dopaminerg rendszer, ezért meghatározták néhány iboga alkaloid hatását az extracelluláris dopamin szintre a nucleus accumbens-ben és a striatumban. A tesztelt alkaloidok mindegyike (ibogain, tabernanthin, R- és S- koronaridin, R- és S-ibogamin, dezetil-koronaridin és harmalin) dózisfüggően (2,5-80 mg/kg) csökkentették a morfin és a kokain bevitelét a kezelést követő órában, illetve ez a csökkenés néhány alkaloid esetében a kezelést követő napon is megjelent (ibogain, tabernanthin, dezetil-koronaridin, valamint a koronaridin és az ibogamin R-izomerjeiben). Az alkaloidok mindegyike okozott tremort, kivéve a koronaridin és az ibogamin mindkét enantiomerje, amelyek alig észrevehető tremort eredményeztek. *In vivo* mikrodialízist használva összehasonlították a koronaridin és az ibogamin enantiomerjeinek hatásait az extracelluláris dopamin szintekre a nucleus accumbens-ben és a striatumban. Az R-enantiomerek csökkentették a dopamin

szintet mindkét agyi régióban, míg ellenben az S-enantiomerek nem okoztak jelentős változásokat egyik helyen sem. Ezek alapján megállapítható, hogy az alkaloidok antiaddiktív tulajdonságai és a tremort okozó hatások elkülönülnek egymástól, valamint a tartós farmakológiai hatások kapcsolatban vannak a dopaminerg aktivitás csökkenésével a specifikus agyi területeken [Glick S. D. és mtsai 1994].

A morfin és az ibogain közötti kölcsönhatást vizsgálva felmerült, hogy az ibogain befolyásolhatja a morfin fájdalomcsillapító tulajdonságát. Ezt a feltevést egy hőszűrő lap segítségével vizsgálták patkányokon. A vizsgálatok során az ibogain előkezelés (40 mg/kg i.p.) jelentősen csökkentette a morfin (4 mg/kg s.c.) fájdalomcsillapító hatását. Azonban ha az ibogaint és a morfint egyszerre alkalmazták a fájdalomcsillapító hatás dóziszfüggő növekedését észlelték. A vizsgálatot elvégezték noribogainnal is, és azt tapasztalták, hogy ha egyszerre adják a morfinnal a noribogain is növeli a fájdalomcsillapító hatást, de előtte alkalmazva nem okoz semmilyen változást. Ezek alapján kimondható, hogy az ibogain jelentősen fokozza a morfin fájdalomcsillapító hatását, és ezzel a hatással a noribogain is rendelkezik, de az előkezelés okozta gátló hatások biztosan nem köthetők a noribogainhoz [Bagal A. A. és mtsai 1996].

Mivel az ibogain nem-specifikus mellékhatásokkal rendelkezik (pl. tremor), valamint neurotoxikus elváltozásokat okoz a kisagy területén, előállították a 18-metoxi-koronaridint, ami az ibogain analógja, és nem rendelkezik ilyen káros hatásokkal. A 18-metoxi-koronaridin is csökkentette a morfin és a kokain fogyasztását patkányokban a kezelést követő órában, illetve néhány állat esetében tartós csökkenést eredményezett akár néhány nappal vagy héttel is. Ennek ellenére nem okozott tremort, és még magas dózisban (100 mg/kg) sem észlelték a kisagyi toxicitás kialakulását. A vizsgálatok szerint az ibogainhoz hasonló mechanizmussal gátolja a kábítószer felvételét, mivel a 18-metoxi-koronaridin is jelentősen csökkentette az extracelluláris dopamin szintet a nucleus accumbens-ben. Ezek alapján biztonságosabb anyagnak tűnik, mint az ibogain, de a hatásossága még nem teljesen bizonyított [Glick S. D. és mtsai 1996].

## **4.2. Humán vizsgálatok**

Mash és munkatársai végeztek egy felmérést, amelyben 39 embernek attól függően, hogy kokaint és/vagy heroint használtak 500 mg, 600 mg, 800 mg vagy 1000 mg fix dózisú ibogaint adtak be. Ennek során 6 alany esetében mutatott a nyugalmi pulzus

szignifikáns csökkenést a normál értékhez viszonyítva, és közülük egynél észlelték a vérnyomás jelentős csökkenését, amelyet egy átmeneti vazovagális válasznak tulajdonítottak. A vizsgálat kimutatta, hogy nincs bizonyíték az EKG abnormalitások megjelenésére vagy fokozódására ibogain kezelés alatt. Mivel nem léptek fel jelentős káros események a tanulmány lezajlása alatt, arra következtettek, hogy az ibogain egyszeri dózist meg lehetően jól tolerálják az emberek [Mash D. C. és mtsai 1998].

Az ibogain hatásosságának bizonyításához mindenképpen szükség volt emberi kísérletek elvégzésére is. Ezek egyike 1997-ben zajlott egy panamai orvosi centrumban. A kísérletben három kokain-függő (egy intranazális használó, egy intravénás és egy crack fogyasztó, 0,5-8 mg/nap), egy heroin használó (1 mg/nap i.v.) és két alkohol-függő vett részt. A páciensek a kezelés kezdetén 1 mg/ttkg-nyi ibogaint kaptak. A következő napon 10 mg domperidont adtak nekik, hogy megakadályozzák a hányinger és a hányás kialakulását, majd ezután 20-25 mg/ttkg dózist ibogain HCl-ot kaptak kapszula formájában orálisan. Ezután általános orvosi megfigyelést folytattak, valamint neurológiai vizsgálatokat végeztek adott időközönként 24 órán keresztül. A pácienseket egy csendes, sötét szobában helyezték el teljes nyugalomban. A domperidon kezelés ellenére két betegnél hányás következett be az étkezés után közvetlenül egy órával. Ők az elvesztett ibogain becsült mennyisége alapján kiegészítő dózist kaptak, hogy biztosítsák a 20-25 mg/kg-os teljes dózist. Ami a neurológiai jeleket illeti két órán belül minden betegnél kifejlődött múltó kisagyi diszfunkció, amely rendkívül változatos formákban jelent meg. Kialakult például nystagmus (szemtekerezgés), reflektált tremor dysmetria nélkül és ataxia (mozgászavar). Ezek a neurológiai jelek nyolc óra múlva javultak, de továbbra is jelen voltak. A valóságérzet mindenkinél megmaradt, és nem mutatkoztak a szorongás vagy a zavart gondolatok jelei. A rutin EEG vizsgálatok minden esetben normálisak voltak a kezelés alatt és utána is. Semmilyen általános orvosi abnormalitást nem észleltek 24 órával a kezelést követően, valamint nem jelentkeztek az elvonás szubjektív vagy objektív jelei, illetve az ellenállhatatlan szükségérzet a kábítószer fogyasztására. A vizsgálatok azt sejtetik, hogy az ibogain múltó vesztibulo-cerebrális diszfunkciót okoz, amely nem hasonlít az altatók által okozott eltérésekhez és általában jól tolerálhatóak. Bár ebben a kísérletben az ibogain az elvárásoknak megfelelően fejtett ki hatást, és csökkentette a kábítószer elvonási tüneteit, mégis úgy gondolják, hogy további kiterjedt vizsgálatokra lenne szükség ahhoz, hogy megerősítsék ennek az állításnak az érvényességét [Luciano D. 1998].

### 4.3. Végzetes kimenetelű terápiás esetek

Franciaországban, 1990 júniusában egy 44 éves nő meghalt nagyjából 4 órával azt követően, hogy 4,5 mg/kg-os dózisú ibogain kezelést kapott. A boncolás során a halál okaként akut szívelégtelenséget állapítottak meg. Kimutatták a miokardiális infarktus okozta elváltozásokat a bal kamrán, komoly ateroszklerotikus lerakódásokat észleltek és 70-80%-os szűkületet mindhárom fő koronária artéria ágban. A betegnek eredetileg is magas volt a vérnyomása, és az orvosok az EKG-n fordított T hullámokat észleltek 3 hónappal a halálát megelőzően. Mindezek következtében a boncolás során arra következtettek, hogy a beteg halálát a már korábban fennálló szívbetegsége okozta és kizárható az ibogain direkt toxikus hatásának lehetősége. A beszámoló azonban igazolta, hogy egy kölcsönhatás az ibogain és a már meglévő szívelégtelenség között elősegítő faktor lehet a halálos kimenetelhez [Baer W. 1991].

Hollandiában, 1993-ban egy 24 éves nő halt meg heroin detoxifikációs kezelés során. Az esemény jelentős faktora volt a NIDA döntésének, mely szerint nem támogatta tovább az ibogain klinikai kísérleteit. A kezelés során a beteg 29 mg/kg-os ibogain dózist kapott, majd leállt a légzése, és 19 órával a kezelés megkezdése után meghalt. A törvényszéki patológiai vizsgálat nem tudta egyértelműen megállapítani a halál okát, az ibogain koncentrációkkal kapcsolatos információk általános hiányára hivatkozott. A boncolás során a noribogain magas szintjét találták az elhunyt betegben, amely megfelelt az eliminációs kinetika telítettségének. Azonban a noribogain magasabb szintjei a szívben, mint a combi artériában az anyag postmortem ismételt eloszlását sejtetik. Ezt valószínűleg a szövetekben korábban felhalmozódott anyag felszabadulása és valamilyen külső beavatkozás idézte elő. A holland nyomozás során számos bizonyíték sejtette a tiltott ópium használata lehetőségét, ez azért lényeges, mert megállapították, hogy az ópiumok és az ibogain közötti kölcsönhatás erősíti az ópiumok toxicitását. A gyomortartalom, valamint a vér vizsgálatát friss heroinra vagy morfinra nem végezték el, így nem tudják egyértelműen igazolni a tiltott kábítószer fogyasztást a terápia alatt. Ez az eset is kihangsúlyozza a biztonság és a rendszeres orvosi felügyelet szükségességét egy hagyományos orvosi vizsgálat során, valamint biztonságos dózishatárok megállapítását és a farmakokinetikai és biztonsági adatok rendszeres gyűjtésének szükségességét [Broderick P. A. és mtsai 1994].

#### 4.4. Jelenlegi helyzet

Az ibogain jelenleg Schedule I. osztályozásban helyezkedik el az Amerikai Egyesült Államokban, annak ellenére, hogy beszámoltak a kábítószer függőségben mutatott tulajdonságairól. Az ibogaint az USA-ban, Belgiumban és Svájcban vették jegyzékbe, tehát ezekben az országokban illegális a használata. Nagy Britanniában, Kolumbiában és Kanadában azonban nem áll semmilyen szabályozás alatt, így legálisan használható. Az osztályozás ellenére egyesek mégis megpróbálták a függőségüket ibogainnal kezelni. Az ilyen jellegű kezeléseket próbálja legálissá tenni a MAPS. Az ő támogatásukra 2005-ben létrejött az Iboga Terápiás Ház, amely egy non-profit szervezet, és az ibogain terápiás használatával és kutatásával foglalkozik. Ajánlatukban egy teljes körű ibogain alapú detoxifikációs program szerepel, amely megkönnyíti a felépülést a függőségből, valamint személyes pszichoterápiás szolgálatot szerveznek. Öt napos programuk innovatív, egészség-támogató, a károsodásokat csökkentő és rugalmas felépítésű modellen alapul, ami elősegíti egy nem ítélező légkör kialakulását, és támogatja a pácienseket életminőségük fejlesztésében. Támogatást és védelmet nyújt a résztvevőknek a detoxifikációs időszak alatt a nap 24 órájában [www.ibogatherapyhouse.net 08.03.24.].

Jelenleg a MAPS kezdeményezi egy tanulmány elvégzését, amelyben 20 kábítószerfüggő egyén kiértékelését végeznék el, akiket az Iboga Terápiás Ház programjában kezelnének. A kezeléseket a Terápiás Ház személyzete és vezetősége végezné el, de az eredményeket a MAPS értékelné ki. A szervezet folyamatos kapcsolatot tartana fenn a páciensekkel és értékelné állapotukat az ibogain kezelés előtt, közvetlenül az ibogain beadása után és havonta egy éven át a kezelést követően [www.maps.org/ibogaine 08.03.24.].

### 5. ÖSSZEFOGLALÁS

A kábítószer fogyasztás korunk egyik legnagyobb problémája, mivel egyre több ember, egyre fiatalabb korban válik valamilyen káros szenvedély rabjává.

A Tabernanthe iboga Afrika őserdeiben élő 1-2 m magas cserje, amely főleg Gabon, Új-Guinea, Dél-Kelet-Kamerun, Kongó és Zaire területén őshonos. Az afrikai őslakosok már régóta használják a növényt szertartásaik során. A törzs sámánja ennek segítségével beszél az istenekkel, avatja felnőtté a fiatalokat, vagy engedi utolsó útjára a haldoklót. Használják gyógyszerként, valamint erőnlétük fokozására a vadászatok idején.

Az ibogaint a gyökérkéreg tartalmazza a legnagyobb mennyiségben. A növényben az ibogain mellett számos mellék-alkaloidot is találtak, de a vizsgálatok alapján az ibogain a legerősebb aktivitású alkaloid növényben. Fontosabb mellék-alkaloidok a tabernanthin, ibogamin, ibogalin, ibolutein, iboquin, voacangagin. A főalkaloid előállítására több szintézis módszert is kidolgoztak, de a magas költségek miatt mind a mai napig a gyökérkéreg extrakciójából állítják elő.

Az ibogain kinetikai vizsgálatai során megállapították, hogy felszívódása nem-lineáris kinetika szerint történik, lipofil tulajdonsága következtében a zsírszövetben raktározódik, és a máj CYP450 rendszere bontja le. Hatásmechanizmusa szokatlan, a neurotranszmitter rendszerek közötti komplex interakciók jellemzik. Az NMDA altípusú glutamát receptoron antagonistá hatást fejt ki, aminek bizonyítottan szerepe van az addikció kezelésében. Az ópium rendszerben a  $\mu$ - és a  $\kappa$ -receptorokon is agonista hatást tulajdonítanak neki. Fájdalomcsillapító hatással nem rendelkezik, mivel nem fejt ki direkt agonista hatást csak fokozza a receptorok funkcionális aktivitását. Beadása után megemeli a szerotonin szintet az agy bizonyos régióiban a szerotonin transzporter molekulához való kötődése révén. A dopamin transzporterhez kötődve pedig kompetitíven gátolja a dopamin felvételét a szinaptikus vezikulákba, és így megakadályozza a dopamin ismételt eloszlását a szervezetben. A kolinerg rendszerben blokkolja a ganglionokat és a C<sub>10</sub>-típusú muszkarinos acetilkolin receptorokat. A szigma rendszerben kötődik a  $\sigma_1$ - és a  $\sigma_2$  receptorokhoz is, de az utóbbihoz nagyobb affinitással.

Magas dózisban (100 mg/kg) kisagyi degenerációt okoz. A kutatók egy speciális fehérje kialakulását észlelték, amely dózistól függően egyre több agyi területen jelenik meg. Megállapították, hogy ezen neurotoxikus hatások a  $\sigma_2$ -receptorokhoz köthetők, de ezek a receptorok nem vesznek részt az addikcióra kifejtett hatásokban. Terápiás dózisban gyakran okoz tremort, ami szerkezeti módosításokkal megszüntethető, így a 18-metoxi-koronaridin, ami az ibogain szintetikus analógja már nem rendelkezik ilyen mellékhatásokkal.

Az ibogain terápiás alkalmazhatóságának igazolására több állatkísérlet is zajlott az 1990-es évek elején. Ezek során megállapítást nyert, hogy már az ibogain egyszeri 40 mg/kg-os injekciója is jelentősen csökkenti a morfin és kokain bevitt patkányokban. Megállapították, hogy a hatás fenntartásában a metabolit noribogain is részt vesz, így egyetlen injekció, akár napokig tartó hatást eredményezhet. Az 1990-es évek végén humán kísérletekre is sor került, amelyek szintén ígéretes eredményeket hoztak a terápia



szempontjából. Azonban néhány végzetes kimenetelű kezelést követően az ibogain kutatását és használatát számos országban betiltották. Jelenleg többek között Nagy-Britanniában, Kolumbiában és Kanadában is legálisan használható. Utóbbi országban létrehoztak egy non-profit klinikát Iboga Terapy House néven, ahol a kutatások mellett terápiás ellátás is zajlik.

A rendelkezésre álló kísérletes és terápiás adatok alapján úgy látom, hogy az ibogain felhasználása az addiktív kórképekben ígéretes és jövőbemutató, különösen az ópiátok területén. Elterjedéséhez szükséges lenne, hogy a nemzetközi testületek olyan kötelező ajánlásokat tegyenek, amelyek minden országban garantálják, hogy az ott működő terápiás rendszerek részévé válhasson.

## 6. IRODALOMJEGYZÉK

Arai G., Coppola J. and Jeffrey C. A.: (1960) The Structure of Ibogaine. *Acta Cryst.* **13**; 553-564.

Badio B., Padgett W. L. and Daly J. W.: (1997) Ibogaine: A Potent Noncompetitive Blocker of Ganglionic/Neuronal Nicotinic Receptors. *Mol. Pharmacol.* **51**; 1.

Baer W.: (1991) Forensic Subsequent Autopsy/Report Case # N-138. University of Zurich, Switzerland.

Bagal A. A., Hough L. B., Nalwalk J. W. and Glick S. D.: (1996) Modulation of morphine-induced antinociception by ibogaine and noribogaine. *Brain Res* **741**; 258-262.

Baumann M. H., Rothman R. B. and Ali S. F.: (1998) Neurochemical and Neuroendocrine Effects of Ibogaine in Rats: Comparison to MK-801. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **844**; 252.

Bhargava H. N., Cao Y. J. and Zhao G. M.: (1997) Effects of ibogaine and noribogaine on the antinociceptive action of  $\mu$ -,  $\delta$ - and  $\kappa$ -opioid receptor agonists in mice. *Brain Res.* **752**; 234.

Biemann K. and Friedmann-Spitteller: (1961) Application of Mass Spectrometry to Structure Problems. V. Iboga Alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.* **83**; 4805-4810.

Binienda Z., Beaudoin M. A., Thorn B. T., Papurna D. R., Johnson R. A., Fogle C. M., Slikker W. Jr. and Ali S. F.: (1998a) Alteration in Electroencephalogram and Monoamine Concentrations in Rat Brain following Ibogaine Treatment. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **844**; 265.

Binienda Z., Beaudoin M. A., Thorn B. T., Prapura D. R., Johnson J. R., Fogle C. M., Slikker W. and Ali S. F.: (1998b) Application of Electrophysiological Method to Study Interactions between Ibogaine and Cocaine. *Ann. NY Acad. Sci.* **914**(1); 387.

Bisaga A. and Popik P.: (2000) In search of a new pharmacological treatment for drug and alcohol addiction: N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists. *Drug & Alcohol Depend.* **59**; 1.

Bocher D. P. and Naranjo C.: French Patent 138,081; Nouveau médicament agissant au niveau du SNC, anti-drogue. *Bulletin Officiel de la Propriété Industrielle*, No. 35, September 1, 1969

Broderick P. A., Phelan F. T., Eng F. and Wechsler R. T.: (1994). Ibogaine modulates cocaine responses which are altered to environmental habituation: in vivo microvoltammetric and behavioral studies. *Pharmacology Biochem. and Behav.* **49**; 771-728.

Budvari S. and O'Neil M. J.: 1996 *The Merck index: An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*. (S. Budvari and M.J. O'Neil, eds.), Chapman and Hall, New York.

Burckhardt C. A., Goutarel R., Janot M-M., Schlittler E.: (1952) Ibogamin, ein neues Alkaloid aus Tabernanthe iboga. *Helv. Chim. Acta* **35**; 642-643.

Büchi G., Coffen D. L., Kocsis K., Sonnet P. E. and Frederick E. Ziegler: (1966) The Total Synthesis of Iboga Alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.* **88**; 3099-3109.

Cappendijk S. L. and Dzoljic M. R.: (1993) Inhibitory effects of ibogaine on cocaine self-administration in rats. *Eur J Pharmacol* **241**; 261-265.

Courtne S. and Debonnel G.: (1998) Modulation of the neuronal response to N-methyl-D-Aspartate by selective sigma2 ligands. *Synapse*. **29**; 62.

Deecher D. C., Teitler M., Soderlund D. M., Bornmann W. G., Kuehne M. E. and Glick. S. D.: (1992) Mechanisms of action of ibogaine and harmaline congeners based on radioligand binding studies. *Brain Res.* **571**; 242-247.

Dickel D. F., Holden C. I., Maxfield R. C., Paszek L. E., Taylor W. I.: (1958a) The alkaloids of Tabernanthe iboga. III. Isolation studies. *J. Am. Chem. Soc.* **80**; 123-125.

Dickel D. F., Holden C. L., Maxfield R. C., Paszek L. E. and Taylor W. I.: (1958b) The Alkaloids of Tabernanthe iboga. Part IV. The Structures of Ibogamine, Ibogaine, Tabernanthine and Voacangine. *J. Am. Chem. Soc.* **80**; 126-136.

Dzoljic E. D., Kaplan C. D. and Dzoljic M. R.: (1988) Effect of ibogaine on naloxone-precipitated withdrawal syndrome in chronic morphine-dependent rats. *Arch. Int. Pharmacodyn Ther.* **294**; 64-70.

French E. D., Dillon K. and Ali S. F.: (1996) Effects of ibogaine, and cocaine and morphine after ibogaine, on ventral tegmental dopamine neurons. *Life Sci.* **59**; PL 199.

Fryer J. D. and Lukas R. J.: (1999) Noncompetitive Functional Inhibition at Diverse, Human Nicotinic Acetylcholine Receptor Subtypes by Bupropion, Phencyclidine, and Ibogaine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **288**; 88.

Gershon S. and Lang W. J.: (1962) A psychopharmacological study of some indole alkaloids. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **135**; 31.

Geter-Douglass B. and Witkin J. M.: (1999) Behavioral effects and anticonvulsant efficacies of low-affinity, uncompetitive NMDA antagonists in mice. *Psychopharmacology* **146**; 280.

Glennon R. A.: (1990) Do classical hallucinogens act as 5-HT<sub>2</sub> agonists or antagonists? *Neuropsychopharmacology* **3**; 509-517.

Glick S. D., Rossman K., Steindorf S., Maisonneuve I. M. and Carlson J. N.: (1991) Effects and aftereffects of ibogaine on morphine self-administration in rats. *Eur J Pharmacol* **195**; 341-345.

Glick S. D., Rossman K., Rao N. C., Maisonneuve I. M. and Carlson J. N.: (1992) Effects of ibogaine on acute signs of morphine withdrawal in rats: independence from tremor. *Neuropharmacology* **31**; 497-500.

Glick S. D., Kuehne M. E., Raucci J., Wilson T. E., Larson D., Keller J. R. W. and Carlson J. N.: (1994). Effects of iboga alkaloids on morphine and self-administration in rats: relationship to tremorigenic effects and effects on dopamine release in nucleus accumbens and striatum. *Brain Res.* **657**; 14-22.

Glick S. D., Kuehne M. E., Maisonneuve I. M., Bandarage U. K. and 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 Res.* **719**; 29–35.

Glick S. D., Maisonneuve, I. M. and Pearl S. M.: (1997). Evidence for roles of kappa-opioid and NMDA receptors in the mechanism of action of ibogaine. *Brain Research* **749**; 343.

Glick S. D., Maisonneuve I. M., Kuehne M. E. and Bandarage U. K.: (1999) 18-Methoxycoronaridine: a novel iboga alkaloid congener having potential anti-addictive efficacy. *CNS Drug Rev.* **5**; 27.

Glick S. D., Maisonneuve I. M., Kitchen B. A., Fleck M. W.: (2002) Antagonism of  $\alpha 3\beta 4$  nicotinic receptors as a strategy to reduce opioid and stimulant self-administration. *Eur. J. Pharmacol.* **438**; 99.

Goutarel R., Gollnhofer O. & Sillans R.: (1993) Pharmacodynamics And Therapeutic Applications of Iboga and Ibogaine. *Psychedelic Monographs & Essays* **6**; 71-111.

Hajo-Tello N., Dupont C., Wepierre J., Cohen Y., Miller R., Godfraind T.: (1985) Effects of tabernanthine on calcium and catecholamine stimulated contractions of isolated vascular and cardiac muscles. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **276**; 35-43.

Hearn W. L., Pablo J., Hime G. W., Mash D. C.: (1995) Identification and quantitation of ibogaine and an o-demethylated metabolite in brain and biological fluids using gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal. Toxicol.* **19**; 427-434.

Hough L. B., Pearl S. M. and Glick S. D.: (1996) Tissue distribution of ibogaine after intraperitoneal and subcutaneous administration. *Life Sci.* **58**; L119.

Itzhak Y. and Ali S. F.: (1998) Effect of Ibogaine on the Various Sites of the NMDA Receptor Complex and Sigma Binding. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **844**; 245.

- Janot M-M. and Goutarel R.: (1953) Ibolutein, new alkaloid extracted from iboga (Tabernanthe iboga H. Bn, Apocynaceae). *Ann Pharm Fr.* **11**; 272-274.
- Jeffcoat A. R., Cook C. E., Hill J. M., Coleman D. P. and Pollack G. M.: (1994) Disposition of [3H]Ibogaine in the rat. NIDA Research Monograph **141**; 309.
- Levi M. S., Borne R. F.: (2002) A review of chemical agents in the pharmacotherapy of addiction. *Curr Med Chem.* **9**;(20) 1807-18.
- Lotsof H. S.: U. S. Patent 4,499,096 Rapid method for interrupting the narcotic addiction syndrome. *Chem. Abstr.* 102,160426w 1985.
- Luciano D.: (1998) Observations on Treatment With Ibogaine. *The Am. J. Add.* **7**(1);89-90.
- Mah S. J., Tang Y., Liauw P. E., Nagel J. E. and Schneider A. S.: (1998) Ibogaine acts at the nicotinic acetylcholine receptor to inhibit catecholamine release. *Brain Res.* **797**; 173.
- Mash D. C., Staley J. K., Baumann M. H., Rothman R. B. and Hearn W. L.: (1995) Identification of a primary metabolite of ibogaine that targets serotonin transporters and elevates serotonin. *Life Sci.* **57**; L45.
- Mash D. C., Kovera C. A., Buck B. E., Norenberg M. D., Shapshak P., Hearn W. L. and Sanchez-Ramos J.: (1998) Medication Development of Ibogaine as a Pharmacotherapy for Drug Dependence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **844**; 274-292.
- Molinari H. H., Maisonneuve I. M. and Glick S. D.: (1996) Ibogaine neurotoxicity: a re-evaluation. *Brain Res.* **737**; 255.
- Obach R. S., Pablo J. and Mash D. C.: (1998) Cytochrome P4502D6 Catalyzes the O-Demethylation of the Psychoactive Alkaloid Ibogaine to 12-Hydroxyibogamine. *Drug Metab. Disp.* **26**; 764.

O'Callaghan J. P., Rogers T. S., Rodman L. E. and Page J. G.: (1996) Acute and chronic administration of ibogaine to the rat results in astrogliosis that is not confined to the cerebellar vermis. *Ann. NY Acad. Sci.* **801**; 205.

O'Hearn E. and Molliver M. E.: (1997) The olivocerebellar projection mediates ibogaine-induced degeneration of Purkinje cells: a model of indirect, trans-synaptic excitotoxicity. *J. Neurosci.* **17**(22); 8828-8841.

Pearl S. M., Hough L. B., Boyd D. L. and Glick S. D.: (1997) Sex Differences in Ibogaine Antagonism of Morphine-induced Locomotor Activity and in Ibogaine Brain Levels and Metabolism. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **57**; 809.

Popik P. and Skolnick P. 1999. in "The Alkaloids" (G.A. Cordell, ed.), p. 197. Academic Press, New York.

Rabin R. A., Winter J. C.: (1996) Ibogaine and noribogaine potentiate the inhibition of adenylyl cyclase activity by opioid and 5-HT receptors. *Eur J Pharmacol.* **316** (2-3); 343-348.

Ratsch C.: 1998 Enzyklopade der psychoaktiven Pflanzen: Botanik, Ethnopharmakologie und Anwendung, pg. 489, AT Verlag, Stuttgart.

Scallet A. C., Ye X., Rountree R., Nony P. and Ali S. F.: (1996) Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse: Cocaine, Ibogaine, and Substituted Amphetamines. *Ann. NY Acad. Sci.* **801**; 227.

Schlittler E., Burckhardt C. A., Gellert C. A.: (1953) Die Kalischmelze des Alkaloids Ibogain. *Helv. Chim. Acta* **36**; 1337-1344.

Seltzman H. H., Odear D. F., Carroll F. I. & Wyrick C. D.: (1992) A New Approach to Tritium Labeling. The Synthesis of [3H]Ibogaine. *J. Chem. Soc.* **24**; 1757.

Sershen H., Hashim A., Harsing L. and Lajtha A.: (1992) Ibogaine antagonizes cocaine-induced locomotor stimulation in mice. *Life Sci* **50**; 1079-1086.

Sershen H., Hashim A. and Lajtha A.: (1995) The effect of ibogaine on kappa-opioid- and 5-HT<sub>3</sub>-induced changes in stimulation-evoked dopamine release in vitro from striatum of C57BL/6By mice. *Brain Res. Bull.* **36**; 587-591.

Staley J. K., Ouyang Q., Pablo J. P., Hearn W. L., Flynn D. D., Rothman R. B., Rice K. C. and Mash D. C.: (1996) Pharmacological screen for activities of 12-hydroxyibogamine: a primary metabolite of the indole alkaloid ibogaine. *Psychopharmacology* **127**; 10-18.

Sweetnam P. M., Lancaster J., Snowman A., Collins J. L., Perschke S., Bauer C. and Ferkany J.: (1995) Receptor binding profile suggests multiple mechanisms of action are responsible for ibogaine's putative anti-addictive activity. *Psychopharmacology* **118**; 369.

Taylor W. I.: (1957) Iboga Alkaloids. II.1 the Structures of Ibogaine, Ibogamine and Tabernanthine. *J. Am. Chem. Soc.* **79**; 3298-3299.

Vilner B. J., Bandarage U. K., Kuehne M. E., Bertha C. M. and Bowen W. D.: (1998) The neurotoxic effect of iboga alkaloids may be mediated by sigma-2 receptors. *NIDA Research Monograph* **178**; 235.

Wei D., Maisonneuve I. M., Kuehne M. E. and Glick S. D.: (1998) Acute iboga alkaloid effects on extracellular serotonin (5-HT) levels in nucleus accumbens and striatum in rats. *Brain Res.* **800**; 260.

Wells G. B., Lopez M. C. and Tanaka J. C.: (1999) The effects of ibogaine on dopamine and serotonin transport in rat brain synaptosomes. *Brain Res. Bull.* **48**; 641.

Wenkert E., Cochran D. W., Gottlieb H. E. and Hagaman E. W.: (1976) <sup>13</sup>C-NMR. Spectroscopy of Naturally Occurring Substances. XLV. Iboga Alkaloids. *Helv. Chim. Acta.* **59**; 2437-2442.

Wolf C. R. and Smith G.: (1999) Pharmacogenetics *Br. Med. Bull.* **55**; 366.



Xu Z., Chang L. W., Slikker W. Jr., Ali S. F., Rountree R. L. and Scallet A. C.: (2000) A Dose-Response Study of Ibogaine-Induced Neuropathology in the Rat Cerebellum. *Toxicol. Sci.* **57**; 95.

**Internetes források:**

<http://www.maps.org/ibogaine> (08.03.24.)

<http://www.ibogatherapyhouse.net> (08.03.24.)

<http://w3.eastron.hu/drugs/drugs.html> (08.01.24.)

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Megköszönöm

Dr. Hohmann Judit  
egyetemi tanárnak,

hogy az általa vezetett Farmakognóziai Intézetben  
szakdolgozatom megírását lehetővé tette.

Szeretném megköszönni

Dr. Nagy Gábor  
egyetemi adjunktus úrnak

a munkám folyamán nyújtott támogatását, valamint a  
tanácsokat, melyekkel elősegítette e dolgozat megszületését.