

## Ibogaino vartojimas toksikomanijoms gydyti Neurocheminis ir farmakologinis veikimas

Saulius Kazlauskas, Violeta Kontrimavičiūtė, Audrius Sveikata<sup>1</sup>

Kauno medicinos universiteto Analizinės ir toksikologinės chemijos katedra

<sup>1</sup>Teorinės ir klinikinės farmakologijos katedra

**Raktažodžiai:** ibogainas, priklausomumas, narkotikai, antinarkotinės savybės, oneirofrenija.

**Santrauka.** Straipsnyje pateikiama mokslinės literatūros apžvalga apie indolo grupės alkaloidą ibogainą, išgaunamą iš krūminio augalo *Tabernanthe Iboga*. Daugiau kaip šimtmetį netradicinėje medicinoje ibogainas vartotas kaip stimulatorius bei haliucinogenas. Šiuolaikinei farmakologijai šis alkaloidas taip pat gali būti svarbus, nes yra duomenų, įrodančių jo antinarkotinį poveikį. Ibogaino veikimo mechanizmas yra susijęs su keliomis centrinės nervų sistemos neuromediatorių sistemomis. Remiantis ibogaino ikiklinikiniais tyrimais, gydant priklausomumą nuo narkotikų, galima daryti išvadą, kad ibogainas arba jo pagrindu sukurti vaistai gali būti vartojami priklausomumui nuo narkotikų gydyti.

### Įvadas

Pirmą kartą ibogainas išskirtas ir identifikuotas XX amžiaus pradžioje (1–4). Iš nikotinamido ibogainas sintezuotas 1965 m. (5). Natūralus ibogainas priskiriamas psichoaktyviųjų alkaloidų grupei ir išgaunamas iš krūminio augalo *Tabernanthe Iboga*. Tai mažas *Apo-cynaceae* šeimos krūminis augalas, augantis drėgnose tropinėse Vakarų ir Centrinės Afrikos srityse. Vertingiausia jo dalis – šaknys, kurių žievėje aptinkama 5–6 proc. ibogaino. Šimtmečius *Tabernanthe Iboga* ekstraktai mažomis dozėmis buvo vartojami kaip stimulatoriai, o didelėmis dozėmis – kaip haliucinogenai (6). Chemine struktūra ibogainas panašus į alkaloidus: harmaliną, tabernantiną, ibogaminą, ksantiną ir iboluteniną.

Ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad ibogainas mažina potraukį kokainui ir morfinui, palengvina morfino nutraukimo simptomus. Remiantis klinikiniais tyrimais, galima daryti išvadą, kad ibogainas pasižymi tam tikru antinarkotiniu poveikiu (7–14).

### Veikimo mechanizmas

Antinarkotinis ibogaino veikimo mechanizmas, deja, dar nepakankamai aiškus. Tai susiję ir su tuo, kad priklausomumo nuo narkotikų neurocheminis ir molekulinis mechanizmas nepakankamai ištirtas. Neseniai nustatytas ibogaino antagonistinis poveikis N-methyl-D-aspartato (NMDA) receptoriams bei agonistinis poveikis opioidiniams receptoriams gali būti traktuojamas kaip galimas antinarkotinio poveikio mechanizmas. Pažymėtina, kad ibogainas sąveikauja su keliomis neuromediatorių sistemomis, iš jų ir su serotonino oksidacijos

bei sigma sistemomis (15–18). Dalis sukeliama ibogaino poveikio gali būti priskirta ilgai veikiančiam jo metabolitui O-desmetilibogainui (kiti pavadinimai: noribogainas arba 12-hidroksiibogainas) (19).

### Farmakokinetika ir metabolizmas

Iki šiol nenustatyta tiksli ibogaino farmakokinetika. Nepakankamai ištirta jo absorbcija, pasiskirstymas, metabolizmas ir ekskrecija. H. J. Dhahir (20) ir G. Zetler (21) tyrimų duomenimis, ibogaino pusinės eliminacijos laikas graužikų organizme yra apie 1 valandą, praėjus 12 valandų, ibogaino organizme neaptinkama. Tačiau šiems tyrimams trūko reikiamo specifškumo ir jautrumo. C. A. Gallagher (22) sukūrė labai tikslų ir specifšką ibogaino analizės metodą, naudodamas dujų chromatografiją ir masių spektrometriją. Naudojant šį metodą, ištirtas ibogaino pasiskirstymas žiurkių organizme po injekcijos į pilvo ertmę ir poodinės injekcijos. Nustatyta, kad ibogainas akumuliuojasi riebaliniame audinyje, praėjus net 12 valandų, jo kiekis riebaluose yra pakankamai didelis. Taip pat pastebėta, kad ibogainas yra stipriai veikiamas kepenyse – *first pass effect* (23).

Kol kas nedaug žinoma apie ibogaino metabolizmą. Nustatyta, kad 4–5 proc. ibogaino po intraveninės injekcijos išsiskiria su šlapimu (23). Naujausių tyrimų duomenimis, ibogainas turi mažiausiai vieną aktyvų metabolitą – noribogainą. Šis metabolitas yra identifikuotas žmonių plazmoje po ibogaino vartojimo (24). Noribogaino taip pat rasta žiurkių plazmoje ir smegenyse (25). Elgesio ir neurocheminiais tyrimais su

žiurkėmis nustatyta, kad noribogainas yra farmakologiškai aktyvus ir sukelia poveikį, panašų į ibogaino – mažina potraukį morfui ir kokainui, silpnina lokomotorinį morfino aktyvumą (26). Tačiau, atlikus kitus tyrimus, nepavyko nustatyti teigiamo noribogaino poveikio morfino nutraukimo požymiams susilpninti (27). Taigi galima padaryti išvadą, kad skiriasi ibogaino ir noribogaino antinarkotinio poveikio mechanizmas.

### Toksikologija

Ibogaino LD<sub>50</sub> nustatyta jūrų kiaulytėms (82 mg/kg – injekcija į pilvo ertmę) ir žiurkėms (327 mg/kg geriamojo ibogaino ir 145 mg/kg po injekcijos į pilvo ertmę) (23, 28). Tiriant ilgalaikį ibogaino toksiškumą (10 mg/kg 30 dienų ir 40 mg/kg 12 dienų), nerasta pokyčių žiurkių kepenyse, inkstuose, širdyje ir smegenyse (23). Nenustatyta ibogaino neurotoksiškumo požymių atlikus tyrimus su beždžionėmis (5–25 mg/kg geriamojo ibogaino keturias dienas) (29). Vėliau nustatyta, kad ibogainas pasižymi neurotoksinu veikimu, t. y. skatina Purkinjė ląstelių degeneraciją (30, 31) ir šis neurotoksiškumas yra susijęs su vaisto doze (32).

### Ikiklinikiniai tyrimai

Tyrimais su pelėmis ir žiurkėmis nustatyta, kad ibogaino injekcija (40 mg/kg) mažina lokomotorinį aktyvumą praėjus vienai valandai po dozės, tačiau po savaitės šis aktyvumas padidėjo (33, 34). Duodant žiurkėms ibogaino įprastomis dozėmis (40 mg/kg), užfiksuotas atminties susilpnėjimas (35), o mažos ibogaino dozės (0,25, 2,5 mg/kg) pagerino atmintį (36). Leidžiamas intracerebraliai arba intraveniškai, ibogainas pelėms sukėlė drebulį (22, 37).

Vienkartinė ibogaino dozė (40 mg/kg) kelioms dienoms 40–60 proc. sumažina pripratintų prie intraveninių kokaino injekcijų žiurkių potraukį šiam psichostimuliatoriui. Sugirdžius žiurkėms pakartotinai ibogaino, po savaitės šis potraukis sumažėjo 60–80 proc. ir truko kelias savaites (38). Panašūs duomenys nustatyti atlikus tyrimus su pelėmis, pripratintomis prie kokaino (geriamajame vandenyje). Dvi ibogaino dozės po 40 mg/kg 6 valandų intervalu panaikino potraukį kokainui penkioms dienoms (39). Nustatyta, kad ibogaino poveikio trukmė žiurkėms priklauso nuo vaisto dozės (40).

Gyvūnų lytis ir rūšis turi įtakos ibogaino poveikiui mažinant amfetaminų sukeltą hiperaktyvumą. H. Ser-shen (41) nustatė, kad ibogainas (2 mg/kg 2–8 valandos prieš amfetamino dozę) sustiprino aktyvumą moteriškos lyties pelėms, bet sumažino jį vyriškos lyties pelėms. Panašius duomenis pateikia ir kiti tyrėjai, atlikę tyrimus su kokainu (42).

Suleidus 2,5–40 mg/kg ibogaino moteriškos lyties *Sprague-Dawley* žiurkėms, iškart sumažėjo potraukis morfui po injekcijos. Šis sumažėjimas buvo susijęs su vaisto doze. Kai kuriems gyvūnams potraukio sumažėjimas truko kelias dienas, o kai kurioms žiurkėms prireikė pakartotinių ibogaino dozių, norint, kad latentinis laikotarpis būtų ilgesnis (43). S. I. Dworkin (44) atliko tyrimus su *Fisherio* rūšies vyriškos lyties pelėmis ir nustatė, kad ibogainas sumažina potraukį morfui tik vienai dienai.

Yra duomenų, rodančių, kad ibogainas pasižymi ne tik psichostimuliatorių sukkelto poveikio silpninimu, bet ir mažina potraukį alkoholiui ir nikotinui (45, 46).

### Klinikiniai tyrimai

Paskelbta nemažai ibogaino psichotropinio poveikio aprašymų. Šis ibogaino poveikis glaudžiai susijęs ne tik su vaisto doze, bet ir su aplinka. Išgertas grynas ibogainas ar *Tabernanthe Iboga* ekstraktas (4–5 mg/kg) sukelia panašių į haliucinacijas subjektyvių reakcijų, kurios tęsiasi apie 6 valandas. 50 proc. žmonių patiria galvos svaigimą, praranda koordinaciją, atsiranda pykinimas arba vėmimas (7, 47). Ibogainas sukėlė mieguistumo būseną, kurios metu pacientai nenorėjo judėti, atsimerkti arba reaguoti į aplinką.

C. Naranjo (47, 48), aprašydamas ibogaino sukeltą būseną, pavartojo terminą „oneirophrenia“. Tokia būseną skiriasi nuo psichomimetinės būsenos, nes jos metu nebūna psichozinių požymių. Stebėjęs 30 pacientų, C. Naranjo (47, 48) padarė išvadą, kad ibogaino sukelta būseną panaši į snaudimą neprarandant sąmonės. Po 4–5 mg/kg dozės pacientai matė neįprastus vaizdinius, neprarasdami aplinkos suvokimo ar sąmonės netekimo. Ibogaino sukelti vaizdiniai dažnai apibūdinami kaip „*filmas sukamas dideliu greičiu*“ arba „*skaidrių rodymas*“. Jų metu matomi gyvūnai ar pats žmogus – vienas ar su kitais asmenimis. Sukeltomis fantazijomis lengvai galėjo manipuliuoti ir pats žmogus, ir su juo esantis psichoterapeutas. Tiriamieji galėjo atsakinėti į klausimus ir bendrauti su tyrėju. Remiantis stebėjimų duomenimis, padaryta išvada, kad ibogainas gali veikti kaip psichologinis katalizatorius, sutrumpinantis ilgą psichoterapinį procesą (47, 48).

### Išvados

1. Netradicinėje medicinoje *Tabernanthe Iboga* šaknies ekstraktai seniai vartojami ryškiam stimuliuojančiam poveikiui pasiekti.

2. Ibogaino farmakodinamika ir farmakokinetika kol kas nevisiškai ištirta.

3. Nėra aiškaus antinarkotinio poveikio mechanizmo.

4. Susumavus ikiklinikinius ibogaino tyrimų duomenis, galima teigti, kad jis mažina potraukį pripraitimą sukeliančioms medžiagoms: narkotikams, alkoholiui, nikotinui.

5. Dar negalima padaryti vienareikšmės išvados

apie teigiamą ibogaino poveikį narkotinių priklausomybių gydymui.

6. Galimybė plačiai vartoti ibogainą narkotinių priklausomybių gydymui turi būti iširta atlikus klinikinius kontroliuojamuosius tyrimus.

## **Ibogaine – the substance for treatment of toxicomania Neurochemical and pharmacological action**

**Saulius Kazlauskas, Violeta Kontrimavičiūtė, Audrius Sveikata<sup>1</sup>**

*Department of Analytical and Toxicological Chemistry,*

<sup>1</sup>*Department of Basic and Clinical Pharmacology, Kaunas University of Medicine, Lithuania*

**Key words:** Ibogaine, psychical dependence, drugs, anti-addictive properties, oneirophrenia.

**Summary.** The review of scientific literature, concerning the indol alkaloid Ibogaine, which is extracted from the bush *Tabernanthe Iboga*, is presented in this article. Used as a stimulating factor for hundred of years in non-traditional medicine, this alkaloid could be important for modern pharmacology because of potential anti-addictive properties. The mechanism of action of this alkaloid is closely related to different neurotransmitting systems. Studies with animals allow concluding that Ibogaine or medicines based on this alkaloid can be used for treatment of drug dependencies.

Correspondence to S. Kazlauskas, Department of Analytical and Toxicological Chemistry, A. Mickevičiaus 9, 44307 Kaunas, Lithuania. E-mail: [saulius\\_kazlauskas@gama.vtu.lt](mailto:saulius_kazlauskas@gama.vtu.lt)

### **Literatūra**

1. Haller A, Heckel E. Sur l'ibogaine, principe actif d'une plante du genre *Tabernaemontana*, originarie du Congo. *Compt Rend Soc Biol* 1901;133:850-3.
2. Lambert M, Heckel E. Sur la racine d'*Iboga* et l'ibogaine. *CR Acad Sci* 1901;133:1236-8.
3. Taylor WI. The *iboga* and *voacanga* alkaloids. In: Manske RHF, editor. *The Alkaloids. Chemistry and Physiology*. New York, London: Academic Press; 1968. vol. 11. p. 79-98.
4. Taylor WI. The *iboga* and *voacanga* alkaloids. In: Manske RHF, editor. *The Alkaloids. Chemistry and Physiology*. New York, London: Academic Press; 1965. vol. 8. p. 203-35.
5. Buchi G, Coffen DL, Kocsis K, Sonnet PE, Ziegler FE. The total synthesis of *iboga* alkaloids. *JACS* 1966;88(13):3099-109.
6. Taylor WI. *Iboga* alkaloids. II. The structures of *ibogaine*, *ibogamine* and *tabernanthine*. *J Am Chem Soc* 1957;79:3298-9.
7. Lotsof HS. *Ibogaine* in the treatment of chemical dependency disorders: clinical perspectives. *Bull MAPS* 1995;5:16-27.
8. Lotsof HS. Rapid method for interrupting or attenuating polydrug dependency syndromes. US patent 5,152,994. 1992
9. Lotsof HS. Rapid method for interrupting or attenuating the nicotine/tobacco dependency syndrome. US patent 5,26,697. 1991.
10. Lotsof HS. Rapid method for attenuating the alcohol dependency syndrome. US patent 4,857,523. 1989.
11. Lotsof HS. Rapid method for interrupting the cocaine and amphetamine abuse syndrome. US patent 4,587,243. 1986.
12. Lotsof HS. Rapid method for interrupting the narcotic addiction syndrome. US patent, 4,499,096. 1985.
13. Kaplan CD, Ketzer E, de Jong J, de Vries M. Reaching a state of wellness: Multistage explorations in social neuroscience. *Social Neuroscience Bulletin* 1993;6:6-7.
14. Sisko B. Interrupting drug dependency with *ibogaine*: A summary of four case histories. *Bull MAPS* 1993;4:15-24.
15. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* 1991;251:85-7.
16. Rasmussen K, Fuller RW, Stockton ME, Perry KW, Swinford RM, Ornstein PL. NMDA receptor antagonists suppress behaviors but not norepinephrine turnover or locus coeruleus unit activity induced by opiate withdrawal. *Eur J Pharmacol* 1991;197:9-16.
17. Trujillo KA, Akil H. Excitatory amino acids and drugs of abuse: a role for N-methyl-D-aspartate receptors in drug tolerance, sensitization and physical dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 1995;38:139-54.
18. Popik P, Layer RT, Fossum L, Benveniste M, Getter-Douglas B, Witkin JM, Skolnick P. NMDA antagonist properties of the putative anti-addictive drug, *ibogaine*. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1995;275:753.
19. Pearl SM, Herrickdavis K, Teitler M, Glick SD. Radioligand-binding study of *noribogaine*, a likely metabolite of *ibogaine*. *Brain Res* 1995;675:342-4.
20. Dhahir HI. A comparative study of the toxicity of *ibogaine* and serotonin. *Dissertation Abstracts International* 1971;32: 2311.
21. Zetler G, Singbarth G, Schlosser L. Cerebral pharmacokinetics of tremor-producing harmala and *iboga* alkaloids. *Pharmacology* 1972;7:237-48.

22. Gallagher CA, Hough LB, Keefner SM, Seyed Mozaffari A, Archer S, Glick SD. Identification and quantification of the indole alkaloid ibogaine in biological samples by gas chromatography-mass spectrometry. *Biochemical Pharmacology* 1995;49:73-9.
23. Hough LB, Pearl SM, Glick SD. Tissue distribution of ibogaine after intraperitoneal and subcutaneous administration. *Life Sci* 1996;58:119-22.
24. Mash D, Staley JK, Baumann MH, Rothman RB, Hearn WL. Identification of a primary metabolite of ibogaine that targets serotonin transporters and elevates serotonin. *Life Sciences* 1995;57:45-50.
25. Pearl SM, Hough LB, Boyd DL, Glick SD. Sex differences in ibogaine antagonism of morphine and ibogaine brain levels. *NIDA Res Monographs*; 1996.
26. Glick SD, Pearl SM, Cai J, Maisonneuve IM. Ibogaine-like effects of noribogaine in rats. *Brain Res* 1996;713:294-7.
27. Layer RT, Skolnick P, Bertha CM, Kuehne ME, Popik P. Modification of the expression of morphine dependence by ibogaine derivatives: relation to NMDA antagonist actions. *Eur J Pharmacol* 1996;309:159-65.
28. Delourme-Houde J. Contribution a l'etude de l'iboga (Tabernanthe Iboga H. Bn). *Ann Pharm Fr* 1946;4:30-6.
29. Sanchez-Ramos J, Mash D. Ibogaine research update: Phase I human study. *Bull MAPS* 1994;4:11.
30. Xu Z, Chang LW, Slikker WJr, Ali SF, Rountree RL, Scallet AC. A dose-response study of ibogaine-induced neuropathology in the rat cerebellum. *Toxicol Sci* 2000;57(1):95-101.
31. O'Hearn E, Molliver ME. Degeneration of Purkinje cells in parasagittal zones of the cerebellar vermis after treatment with ibogaine or harmaline. *Neuroscience* 1993;55:303-10.
32. Molinari HH, Maisonneuve IM, Glick SD. Dose dependence of ibogaine neurotoxicity. *Soc Neurosci Abstr* 1994;20(1):1236.
33. Sershen H, Hashim A, Harsing L, Lajtha A. Ibogaine antagonizes cocaine-induced locomotor stimulation in mice. *Life Sciences* 1992;50:1079-86.
34. Maisonneuve IM, Rossman KL, Keller RW Jr, Glick SD. Acute and prolonged effects of ibogaine on brain dopamine metabolism and morphine-induced locomotor activity in rats. *Brain Res* 1992;575:69-73.
35. Kesner RP, Jackson-Smith P, Henry C, Amann K. Effects of ibogaine on sensory – motor function, activity and spatial learning in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1995;51:103-9.
36. Popik P. Facilitation of memory retrieval by the “anti-addictive” alkaloid, ibogaine. *Life Sciences* 1996;59(24):PL379-85.
37. Singbarth G, Zetler G, Schlosser L. Structure-activity relationship of intracerebrally injected tremorigenic indole alkaloids. *Neuropharmacology* 1973;12:239-44.
38. Cappendijk SLT, Dzoljic MR. Inhibitory effects of ibogaine on cocaine self-administration in rats. *Eur J Pharmacol* 1994; 241:261-5.
39. Sershen H, Hashim A, Lajtha A. Ibogaine reduces preference for cocaine consumption in C57BL/6By mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1994;47(1):13-9.
40. Glick SD, Kuehne ME, Raucci J, Wilson TE, Larson D, Keller RW, Carlson JN. Effects of iboga alkaloids on morphine and cocaine self-administration in rats – relationship to tremorigenic effects and to effects on dopamine release in nucleus accumbens and striatum. *Brain Res* 1994;657:14-22.
41. Sershen H, Harsing LG Jr, Hashim A, Lajtha A. Ibogaine reduces amphetamine-induced locomotor stimulation in C57BL/6By mice, but stimulates locomotor activity in rats. *Life Sciences* 1992;51:1003-11.
42. Maisonneuve IM, Glick SD. Interactions between ibogaine and cocaine in rats: in vivo microdialysis and motor behavior. *Eur J Pharmacol* 1992;212:263-6.
43. Glick SD, Rossman K, Steindorf S, Maisonneuve IM, Carlson JN. Effects and aftereffects of ibogaine on morphine self-administration in rats. *Eur J Pharmacol* 1991;195:341-5.
44. Dworkin SI, Gleeson S, Meloni D, Koves TR, Martin TJ. Effects of ibogaine on responding maintained by food, cocaine and heroin reinforcement in rats. *Psychopharmacology* 1995;117:257-61.
45. Rezvani AH, Overstreet DH, Leef YW. Attenuation of alcohol intake by ibogaine in three strains of alcohol-preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1995;52:615-20.
46. Benwell MEM, Holtom PE, Moran RJ, Balfour DJK. Neurochemical and behavioural interactions between ibogaine and nicotine in the rat. *Br J Pharmacol* 1996;117:743-9.
47. Naranjo C. Psychotropic properties of the harmala alkaloids. In: Anonymous *Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs*. US Public Health Service Publication 1645. Washington, DC: Government Printing Office; 1967. p.385.
48. Naranjo C. *The healing journey. New approaches to consciousness*. New York: NY Pantheon; 1973.

*Straipsnis gautas 2003 06 09, priimtas 2003 10 30*

*Received 9 June 2003, accepted 30 October 2003*