UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Adiktologie

Terapeutický potenciál ibogainu v léčbě závislostí

Therapeutic potential of ibogaine in treating addiction

Bakalářská práce

Mgr. Selma de Donnová

Vedoucí práce: Mgr. Jaroslav Vacek, Ph.D.

Praha, 2023

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literatury. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím~~/Nesouhlasím~~ s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 12. 07. 2023

SELMA DE DONNOVÁ

……

Podpis

Identifikační záznam

DE DONNOVÁ, Selma. *Terapeutický potenciál ibogainu v léčbě závislostí. [Therapeutic potential of ibogaine in treating addiction].* Praha, 2023. 58 stran, 1 příloha. Bakalářská práce (Bc.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Klinika adiktologie. Vedoucí práce Vacek, Jaroslav.

ABSTRAKT

Globálně dnes závislosti představují významní problém pro lidi, kteří se s ní potýkají, ale také pro společnost. Z inovativních, bezpečných a efektivních léčebných metod by mohlo těžit široké spektrum lidí. Psychedelická renesance v 21. století přináší možná řešení pro některé nejčastější psychiatrické potíže, závislosti nevynímaje. Látkou, která je v tomto směru předmětem nejextenzivnějšího vědeckého zkoumání, je ibogain – atypické rostlinné psychedelikum s jedinečnou kombinací disociativních, oneirofrenních a halucinogenních účinků. Cílem práce je shrnout poznatky o terapeutickém potenciálu ibogainu v léčbě závislostí, včetně popsání rizik a efektivity, a porovnání s jinými typy léčby. Bakalářská práce je nesystematickou rešerší odborné literatury, přičemž těžištěm jsou publikace vydané v recenzovaných odborných periodikách po roce 2000 a celkový počet použitých zdrojů je 92. Z těch je možné vyvodit několik všeobecných závěru. Ibogain je potentní látka, která v několika případech vedla k fatalitám. Tyto případy a další výzkum ukazují, že ibogain je nebezpečný zejména pro osoby trpící kardiovaskulárním onemocněním, v kombinaci s jinými látkami, a mimo lékařského dohledu. Z klinických studií vyplývá, že za určitých podmínek a v kontrolovaném prostředí může být podání ibogainu bezpečné. Představuje také potenciálně efektivní nástroj v léčbě závislostí, ale k vyvození jednoznačných závěrů chybí další studie. Dostupné kazuistiky a observační či retrospektivní studie však přináší určité důkazy o účinnosti ibogainové terapie, kdy mnozí účastníci popisují absenci bažení. Tento efekt je zprostředkován dlouhotrvajícím komplexním účinkem ibogainu a jeho primárního metabolitu noribogainu na mnohých vazebních místech v centrální nervové soustavě, a je zcela unikátní. Není to ovšem samospásný všelék a jeho uvedení do praxe s největší pravděpodobností nebude rychlé ani jednoduché. V budoucnu by ale mohl představovat alternativní formu léčby pro některé lidi trpící závislostí.

Klíčová slova: ibogain, psychedeliká, terapie závislostí, experimentální psychofarmakologie

ABSTRACT

Presently, addiction constitutes a major global issue, both for people directly affected by it, and for society. Many people would benefit from innovative, safe, and effective treatments. Psychedelic renaissance in the 21st century brings potential solutions for some of the most common psychiatric issues, including addiction. The molecule subjected to the most extensive scientific research in this area is ibogaine – atypical psychedelic of plant origin displaying a complex mixture of dissociative, oneirophrenic, and hallucinogenic effects. This thesis is a non-systematic review of scientific literature published mostly after the year 2000, aiming to summarise information about the therapeutic potential of ibogaine in treating addiction, including risks, efficacy, and comparison to other types of treatment. Total number of citations included in this thesis is 92. Published scientific literature provides several general conclusions. Ibogaine is a potent substance that has caused several fatalities. These instances and further research suggest that ibogaine is dangerous particularly for people suffering from cardiovascular health conditions, in combination with other substances, and in absence of medical supervision. Clinical studies show, that in certain conditions, and in a controlled environment, ingestion of ibogaine can be safe. It also constitutes a potentially effective tool for treating addiction, but more rigorous studied are needed to draw final conclusions. Available case studies, observational and retrospective studied provide some evidence of ibogaine's efficacy in addiction treatment, where subjects tend to report absence of cravings after ingestion of ibogaine. This is mediated by long-lasting and complex effects of ibogaine and its primary metabolite noribogaine at multiple binding sites in the central nervous system, and it is comprehensively unique. Nevertheless, it is not a magic bullet and its implementation into practice will probably be neither fast, nor easy. Still, in the future, it could potentially become an alternative treatment option for some people suffering from addiction.

Keywords: ibogaine, psychedelics, addiction treatment, experimental psychopharmacology

Obsah

1. Úvod 7

2. Použité metody 8

3. Základní charakteristika ibogainu 9

3.1. Formy, analogy 9

3.2. Farmakologický mechanismus účinku 11

4. Ibogain v tradičním a moderním kontextu 13

4.1. Tradiční užití 13

4.2. Terapeutické užití a výzkum v moderním kontextu 13

5. Užití ibogainu 16

5.1. Průběh intoxikace 16

5.2. Čtyři typy poskytovatelů ibogainu 16

5.3. Doporučené postupy v terapeutickém settingu 18

5.3.1. Set, setting a dávka 18

5.3.2. Podpůrné prostředky během zážitku i po něm 19

5.3.3. Screening pacienta/klienta a kontraindikace 19

5.3.4. Látkové interakce 20

5.3.5. Bezprostředně před a během ibogainové intoxikace 20

6. Legislativa 21

7. Bezpečnostní profil 22

7.1. Toxicita 22

7.2. Nežádoucí účinky 23

7.3. Úmrtí související s užitím ibogainu 24

7.4. Rizikové faktory 26

8. Efektivita v léčbě závislostí 28

8.1. Klinické studie 29

8.2. Kvalitativní studie 32

9. Diskuse 34

10. Závěr 37

11. Seznam použité literatury 38

12. Seznam tabulek 47

13. Seznam obrázků 48

14. Seznam příloh 49

15. Přílohy 50

1. Úvod

Morbidita a mortalita spojená s užíváním návykových látek představuje významný celospolečenský problém a postihuje velký počet lidí. 11 400 milionů lidí ročně zemře předčasně v souvislosti s užíváním návykových látek (tabák, alkohol, ilegální látky), a více než 350 tisíc zemře následkem předávkování (Ritchie & Roser 2019). Podstatná část úmrtí souvisí s užíváním opioidů. V roce 2013 zaznamenala Světová zdravotnická organizace 69 tisíc úmrtí následkem předávkování opioidy, a v roce 2017 počet obětí vzrostl na 115 tisíc (World Health Organization 2013, 2021). Každý rok zemře na následky užívání opioidů 500 tisíc lidí.

Léčba závislostí je obvykle dlouhodobá a konzervativní, přičemž ideální je kombinace farmakoterapeutických, psychoterapeutických nebo poradenských intervencí a sociální podpory (Kalina et al. 2015). Specifická cílená farmakoterapie však není dostupná pro všechny látky (např. stimulancia). Nové léčebné postupy a metody by mohly být prospěšné pro širokou škálu klientů, kteří v aktuálně dostupných službách neprosperují. Psychedelická renesance již přinesla mnoho poznatků o potenciálu některých psychedelik (a příbuzných látek) léčit rozličné psychiatrické poruchy. Nejdále je aktuálně MDMA-asistovaná psychoterapie pro léčbu posttraumatické stresové poruchy, momentálně probíhá třetí fáze klinického testování a terapie bude pravděpodobně zanedlouho v Spojených státech amerických dostupná (Bahji et al. 2020, McGuire et al. 2023). Intenzivně se zkoumá také antidepresivní potenciál psilocybinu a možné terapeutické využití LSD (Bender & Hellerstein 2022). Ibogain, rostlinný alkaloid s halucinogenními účinky, není sice tak známý, ale má z hlediska léčby závislosti velký potenciál, o němž se ví již několik desítek let. Přináší ovšem závažná rizika, co ho opět distancuje od klasických psychedelik (účinkujících primárně v serotonergním systému) i MDMA, které jsou v terapeutickém kontextu považovány za relativně bezpečné (Bahji et al. 2020, Bender & Hellerstein 2022, Schlag et al. 2022). O ibogainu je k dispozici velké množství odborné literatury, která popisuje mnohé aspekty tohoto tématu, od historie tradičního využití, přes moderní výzkum na zvířecích modelech nebo tkáňových kulturách, až po klinické studie bezpečnosti a účinnosti v léčbě závislostí na lidech. V této práci se pokusím sumarizovat ty nejpodstatnější, relevantní informace k tématu terapeutického potenciálu ibogainu v léčbě závislostí, přičemž do velké míry vynechám základní výzkum na zvířecích modelech a tkáňových kulturách.

Hlavním cílem bakalářské práce je tedy shrnout poznatky o terapeutickém potenciálu ibogainu v léčbě závislostí na základě publikované odborné literatury. Dílčími cíli jsou rizika a efektivita terapeutického užití ibogainu v léčbě závislostí, mechanismus účinku (objektivní, subjektivní) a porovnání (rozdíly, výhody, nevýhody) s jinými typy léčby.

2. Použité metody

Bakalářská práce je nesystematickou rešerší odborné literatury, přičemž těžištěm jsou publikace vydané v recenzovaných odborných periodikách po roce 2000 a celkový počet použitých zdrojů je 92. Literární rešerše probíhala průběžně od ledna 2022 do května 2023 prostřednictvím Google Scholar a centrálního vyhledávače Univerzity Karlovy, který zpřístupňuje celkem 161 elektronických informačních zdrojů. Použité byly kombinace klíčových slov: ibogaine, noribogaine, 18-MC, ibogaine assisted therapy, detoxification, addiction treatment, substance use disorder, clinical trial, efficacy, safety, fatality, mechanism of action, Bwiti. Vyloučeny byly především studie zaměřené na studium ibogainu prostřednictvím in-vitro metod nebo zvířecích modelů. Důraz byl naopak kladen na publikace zaměřené na cíle bakalářské práce, tedy bezpečnost, efektivitu v léčbě závislostí a mechanismus účinku. Práce nepřinesla zásadní etické otázky, protože pracuje s již publikovanými, veřejně dostupnými informacemi.

3. Základní charakteristika ibogainu

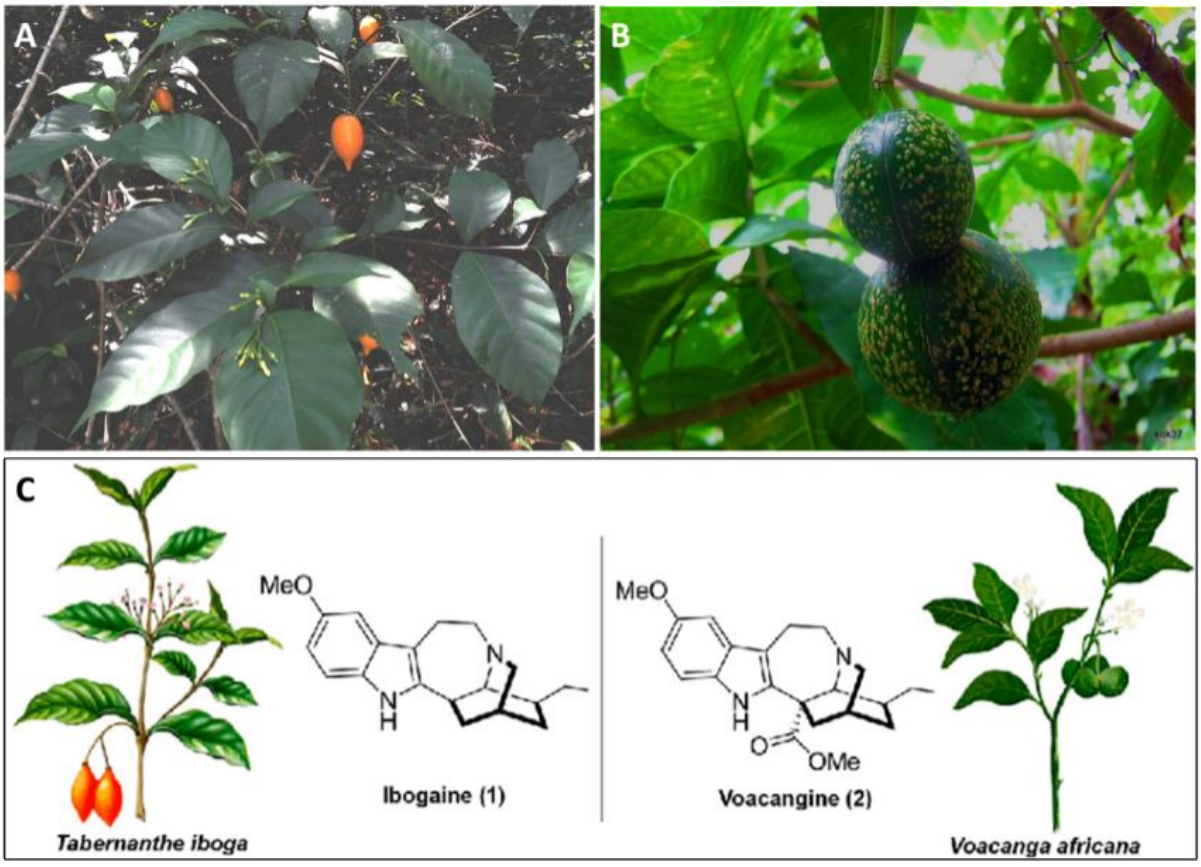
Ibogain (10-metoxyibogamin, $C_{20}H_{26}N_2O$) je lipofilní rostlinný indolový alkaloid s unikátním spektrem psychedelických, disociativních a oneirofrenních (oneiros = sen) účinků (Alper 2001, Wasko et al. 2018, Mash 2023). Mezi jeho neznámější zdroje patří africký keř *Tabernanthe iboga* (Obrázek 1) z čeledě Apocynaceae, původní v rovníkové Západní Africe, kde je součástí místní kultury (tématu tradičního užití je věnovaná samostatná podkapitola 4.1.). Ibogain je v této rostlině nejhojněji zastoupeným alkaloidem (5-6 %) a byl z ní také poprvé izolován (Alper 2001). Kromě toho je ale obsažen i v jiných rostlinách uvedené čeledě, jedná se o rody *Catharanthus*, *Tabernaemontana*, *Corynanthe*, *Voacanga* a *Aspidosperma* (Lavaud & Massiot 2017). Rostlinné zdroje jsou typické tím, že kromě ibogainu obsahují i mnohé další strukturálně podobné alkaloidy, přičemž celkem je jich známo přibližně 100. Jedná se například o katarantin, který se využívá k syntéze chemoterapeutika Navelbine, ale také koronaridin, voakangin, ibogamin, tabernantin, nebo mnoho dalších, které doposud nebyly detailně prozkoumány (Lavaud & Massiot 2017). Účinky ibogainu jsou však poměrně dobře známy a jsou závislé na dávce; nízké dávky mají stimulační účinky, vysoké dávky (≥15 mg/kg) působí psychedelicky, co odráží i způsoby užití v tradičním kontextu (Alper 2001, Wasko et al. 2018). Psychedelický zážitek trvá při vysokých dávkách až 72 hodin a je možné jej rozdělit na tři kvalitativně odlišné fáze, které jsou detailně popsány dále (podkapitola 5.1.). V aktuálním tisíciletí je absolutní většina odborné literatury o ibogainu věnovaná jeho vysokému potenciálu v léčbě závislostí, nejčastěji a s největší úspěšností byl aplikován při detoxifikaci od opioidů (Brown & Alper 2018, Davis et al. 2018, Malcolm et al. 2018, Mash et al. 2018, Knuijver et al. 2021). Není to však pravidlem a důkazy naznačují, že ibogain si účinnost zachovává i v pozdějších fázích léčby a při jiných návykových látkách, jako jsou například stimulanty (Mash et al. 2000, Schenberg et al. 2014, Mash et al. 2018). Účinnost v léčbě alkoholové závislosti je méně probádaná (Barsuglia et al. 2018).

3.1. Formy, analogy

Ibogain se může vyskytovat v mnoha podobách (Obrázek 2). Rostlinný ibogain se užívá ve formě drcené kůry kořene či extraktu, ale v klinické praxi a výzkumu se nejčastěji užívá semi-syntetický ibogain hydrochlorid (ibogainová sůl o čistotě 95-98 %), který je extrahován z přírodních zdrojů (podobně jako kokain nebo morfin) a užívá se orálně (Brown 2013). V literatuře je popsáno mnoho příbuzných látek, které mohou potenciálně zajistit příznivější bezpečností profil (např. noribogain, 18-MC), nebo udržitelnější způsob výroby (voakangin). Záznam o první krystalizaci ibogainu pochází z roku 1901 a první kompletní syntéza byla provedena v roce 1966 (Brown 2013, Wasko et al. 2018). Kompletní syntéza z nikotinamidu je možná v 13 krocích, ale v praxi není častá (Brown 2013). Ibogain hydrochlorid, který se

v současné době používá v klinické praxi a výzkumech, je získáván z příbuzné látky, voakanginu, která je extrahována ze stromu *Voacanga africana* (ICEERS 2022, Obrázek 1). Populace keře *Tabernanthe iboga* totiž čelí v místě svého výskytu velkému tlaku, protože pro získání kůry kořene se rostlina musí zničit (ICEERS 2022). Voakangin je možné extrahovat také z mexických druhů rodu *Tabernaemontana* (Farrow et al. 2018, 2019).

Příbuzné látky, které se používají ve výzkumu pro jejich příznivější bezpečnostní profil, jsou dnes hlavně noribogain a 18-MC (18-metoxykoronaridin). Noribogain (12-hydroxyibogamin) je primární, farmakologicky aktivní metabolit ibogainu vzniklý procesem demetylace (Alper 2001, Wasko et al. 2018) Je také psychoaktivní, ale nenavozuje oneirofrenní stav (Litjens & Brunt 2016). 18-MC je syntetický derivát a kongener ibogainu s nízkou toxicitou a předběžně slibní efektivitou v léčbě závislostí, jeho užití však nezpůsobuje halucinace (Alper 2001). Vznikl na podkladě 18-hydroxykoronaridinu izolovaného z *Tabernaemontana albiflora* a pak by dále synteticky upravován (Wasko et al. 2018). Extrakce i biosyntéza nových, příbuzných molekul, a/nebo známých molekul z nových zdrojů za účelem eliminace nežádoucích účinků je stále probíhající proces (Cameron et al. 2020, Krengel et al. 2020, Iyer et al. 2021).



Obrázek 1: *Tabernanthe iboga* (A, zdroj: iceers.org), *Voacanga africana* (B, zdroj: Kondah – Wikimedia Creative Commons), habitus obou rostlin a chemické struktury jejich hlavních alkaloidů (C, zdroj: Gonzalez et al. 2021)

3.2. Farmakologický mechanismus účinku

Ibogain, noribogain a 18-MC mají rozdílné farmakologické vlastnosti. Všechny tři látky jsou však typické svou komplexní aktivitou na mnoha vazebních místech centrální nervové soustavy, kde se vážou s poměrně nízkou afinitou (Tabulka 1, Alper 2001, Wasko et al. 2018). Z hlediska léčby závislosti je významná afinita ibogainových alkaloidů k opioidním i cholinergním nikotinovým receptorům (Wasko et al. 2018, Mash 2023). Hypotézy o významě afinity k serotonergním a glutamátovým receptorům jsou pravděpodobně překonané, protože noribogain se k těmto vazebním místům neváže, ale účinnost v odvykání si zachovává. Aktivita v těchto systémech však souvisí s intenzivně psychedelickými účinky ibogainu, čím se liší od noribogainu a 18-MC, které halucinace nepůsobí (Alper 2001, Wasko et al. 2018, Mash 2023). Ibogain a noribogain inhibují serotoninové a dopaminové transportéry, čím mohou přispívat k vyšší koncentraci těchto monoaminů v synaptické štěrbině. Fungují také jako farmakologické chaperony, které chrání správnou konformaci neurotransmiterů a tím předchází jejich degradaci (Wasko et al. 2018). Vysoká afinita ibogainu k sigma receptorům souvisí s jeho potenciální neurotoxicitou a některými nežádoucími účinky (např. třes), ale je nezávislá na jeho léčebném potenciálu; noribogain a 18-MC se k těmto receptorům nevážou a léčebný potenciál si zachovávají (Alper 2001, Brown 2013).

Ibogain a noribogain kromě toho ovlivňují expresi několika proteinů včetně substance P (v nervovém systémů moduluje vnímání bolesti), mozkového neurotrofického faktoru – BDNF, a neurotrofického faktoru gliových buněk – GDNF (Litjens & Brunt 2016). BDNF a GDNF působí neuroprotektivně a podporují neuroplasticitu, přičemž zvýšená transkripce GDNF může také částečně obnovit funkci dopaminergního systému, zprostředkovat jakýsi reset dopaminergních neuronů a přispět tak k úspěšnému odvykání (Litjens & Brunt 2016, Mash 2023). Tento "neuroreset" je významnou součástí terapeutického působení ibogainu (Alper 2001, Gallo et al. 2009, Gomes & Tofoli 2022)

Ibogain dosahuje nejvyšší plazmatickou koncentraci zhruba dvě hodiny po požití a je poměrně rychle metabolizován enzymem CYP2D6, v menší míře pak také CYP2C19 a CYP3A4 na noribogain (Wasko et al. 2018). Ten přetrvává v těle i několik týdnů po požití ibogainu, jeho zásobníkem je pravděpodobně tuková tkáň (Dickinson et al. 2015). Rychlost biotransformace ibogainu na noribogain je ale výrazně ovlivněna genetickým polymorfismem (Mash et al. 2000). Dlouhotrvající účinek noribogainu dle mnohých autorů sehrává významní roli v účinnosti (nor)ibogainu v léčbě závislostí (Dickinson et al. 2015, Wasko et al. 2018, Mash 2023). 18-MC metabolizuje jiný enzym jako ibogain, konkrétně CYP2C19.32, a noribogain jeho požitím v těle nevzniká (Wasko et al. 2018).

	Ibogain	**Noribogain**	**18-MC**
κ-opioidní receptory (kappa, KOR)	Parciální agonismus	Parciální agonismus	
μ-opioidní receptory (mu, MOR)	Antagonismus	Parciální agonismus	Parciální agonismus
Serotonergní receptory (5-HT)	Nízká afinita		
Serotoninový transportér	Inhibice, chaperone	Inhibice	
Dopaminový transportér	Inhibice	Inhibice, chaperone	
Glutamátové receptory (NMDA)	Antagonismus	Žádná/minimální afinita	Žádná/minimální afinita
Cholinergní nikotinové receptory (nACh)	Antagonismus	Antagonismus	Antagonismus
σ receptory (sigma)	Vysoká afinita	Žádná/minimální afinita	Žádná/minimální afinita

Tabulka 1: Afinita a aktivita ibogainu, noribogainu a 18-MC na vazebních místech sestavena dle Litjens & Brunt 2016, Wasko et al. 2018, Mash 2023

4. Ibogain v tradičním a moderním kontextu

4.1. Tradiční užití

Ibogain je součástí kultur v rovníkové Západní Africe, kde se přirozeně vyskytuje keř, který je jejím zdrojem, *Tabernanthe iboga*. Jedná se především o Gabon, Rovníkovou Guineu, Kongo, Kamerun, a tamější tradiční kultury Bwiti a Mbiri. V těchto kulturách neboli animistických náboženstvích hraje ibogain dvojí roli; nízké dávky se užívají jako stimulant, proti únavě, žízni a hladu, například na lově, vysoké dávky se pak užívají při rozličných rituálech pro své halucinogenní účinky (Obrázek 3). Tradičně se požívá drcená kůra kořene rostliny, kůra ale může být také žvýkána (Brown 2013, Ndoua & Vaghar 2018, Wasko et al. 2018).

V Gabonu je Bwiti názvem kultu, ale také rituálu, během kterého je konzumována iboga. Obvykle se jedná o iniciační, nebo ozdravné rituály, které jsou soustředěny na jednu osobu. Ta požívá největší množství kůry a dostává se do změněného stavu vědomí, do transu. Ten je považován za klíčový, nenahraditelný element ceremonie, umožňující komunikaci se zemřelými předky. Tradiční pohled nepřipisuje tomuto transu nijakou podobnost se spánkem nebo sněním. Ostatní účastníci rituálu požívají menší množství proti únavě. Ceremonii vede jeden člen skupiny, "nganga", resp. šaman a je organizována dle potřeby, nikoli pravidelně. Důvodem k uspořádání mohou být pozitivní, nebo negativní události, dle toho se organizace rituálu liší (Ndoua & Vaghar 2018).

I v tradičním kontextu je osoba, která požila ibogain sledována alespoň tři dny v klidovém režimu, pod dohledem ostatních členů kmene, chráněna před náhlým stresem za účelem snížení rizika zvýšené stimulace a aktivity sympatiku, která může vést k ohrožujícím srdečním událostem (Litjens & Brunt 2016).

4.2. Terapeutické užití a výzkum v moderním kontextu

Ibogain proniknul do západní civilizace v roce 1864, kdy se vzorky z Gabonu dostali do Francie. Rituální užití pak bylo v tisku poprvé popsáno asi o 20 let později, v roce 1885 (Brown 2013). Ještě dřív, než se v západní společnosti začalo diskutovat o možném terapeutickém využití ibogainu v léčbě závislostí, se tato látka objevila na francouzském trhu ve formě léčivého přípravku Lambarene (Brown 2013, Wasko et al. 2018). Lék, neuromuskulární stimulant, byl dostupný mezi 30. a 60. léty 20. století ve formě 8 mg tablet na léčbu rozličných diagnóz a těžkostí, jako astenie, deprese, přepracovanost či únava. Existují také záznamy o tom, že lék užívali vytrvalostní sportovci jako doping, a tak jej nakonec z trhu stáhli a zařadili na seznam zakázaných látek (Mazoyer et al. 2013).

Jako součást psychoterapie je první užití ibogainu zaznamenáno mezi lety 1950–1960, kdy ho facilitoval psychiatr Claudio Naranjo z Čile. Podobným způsobem látku využívali také někteří američtí terapeuti, například Leo Zeff. V roce 1969 se pak objevil francouzský patent na užití 4–5 mg/kg v rámci psychoterapie (Brown 2013). Všeobecně je možné rozdělit terapeutické užití ibogainu na psycholytický typ, kde se užívají nižší dávky (8–12 mg/kg) a cílem je zejména facilitace a zefektivnění psychoterapie, a psychedelický typ, kdy jsou užívány vyšší dávky (15–25 mg/kg) a psychoterapie během samotného zážitku neprobíhá. V posledních dekádách jednoznačně převažuje psychedelický typ ibogainové terapie (Alper et al. 2001).

Terapeutický potenciál ibogainu v léčbě závislostí náhodou odhalil v roce 1962 Howard S. Lotsof. Bylo mu 19, toho času pravidelně užíval heroin a často se experimentálně intoxikoval různými látkami. Jednou se k němu dostal ibogain, který užil spolu s asi 20 dalšími lidmi. Po více než 30 hodin trvajícím stavu intoxikace si uvědomil, že od doby, kdy užil ibogain nezažívá žádné abstinenční příznaky ani bažení po heroinu. Podobnou zkušenost mělo pět ze sedmi dalších lidí, kteří byli uživateli heroinu. Lotsof od té doby až do konce svého života v roce 2010 intenzivně pracoval na legitimizaci ibogainové léčby závislostí. Je držitelem několika patentů (v USA pro ibogainovou léčbu závislostí na opioidech (morfin, heroin, metadon), stimulantech (nikotin, kokain, amfetamin, metamfetamin) a alkohol: US 4499096, 1985, US 4587243 1986, US 4857523 1989, US 5026697 1991, US 5152995 1992), založil nadaci Dora Weiner Foundation a soukromou firmu NDA International, které financovaly výzkum ibogainu. Tématu se intenzivně věnoval až do své smrti v roce 2010 ve věku 66 let (Alper et al. 1999, Alper et al. 2008, Brown 2013).

První vědkyně, která se se začala v 90. letech 20. století systematicky a dlouhodobě věnovat výzkumu ibogainu v léčbě závislostí je Američanka Deborah C. Mash (Brown 2013). Stála při zrodu prvních farmakokinetických studií, které vznikli se souhlasem FDA (Food and Drug Administration v USA) a do dnešního na toto téma publikuje v odborné literatuře (např. Mash et al. 1998, Mash 2023). Založila farmaceutickou společnost DemeRx IB Inc., která pracuje na vývoji ibogainové terapie závislostí a momentálně (červen 2023) také na probíhající klinické studii (ClinicalTrials.gov 2023, DemeRx 2023) Problematice se věnuje také organizace "Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies" (MAPS), která zastřešovala dvě observační studie (Brown & Alper 2018, Noller et al. 2017), a "The International Center for Ethnobotanical Education, Research, and Service" (ICEERS), která seskupuje odborníky podílející se na výzkumu a publikační činnosti v dané oblasti (dos Santos et al. 2017, Wilkins et al. 2017, Bouso et al. 2020, Kohek et al. 2020, Ona et al. 2021, Rocha et al. 2023) a také vydává vlastní šedou literaturu formou reportů (např. ICEERS

2022). ICEERS také zastřešuje probíhající klinické studie v druhé fáze (ICEERS 2023, ClinicalTrials.gov 2022a, 2023).

Obrázek 2: Kořen rostliny *Tabernanthe iboga* v celku a drcený (A, zdroj: terpenesandtesting.com), v kapslích (B, zdroj: medsconsulting.com), extrakt alkaloidů *Tabernanthe iboga* (C, pachamamaherbs.com), ibogain hydrochlorid (D, zdroj: ibogaceremony.com)

Obrázek 3: Tradiční ibogainová ceremonie kmene Bwiti v Gabonu (zdroj: psymposia.com)

5. Užití ibogainu

5.1. Průběh intoxikace

I když je průběh intoxikace ibogainem do velké míry individuální, lze jej rozdělit do tří fází, které popisují typickou zkušenost. Její trvání je nejčastěji v rozsahu 24–48 hodin, může to však být méně i víc. Jednotlivé fáze jsou popsány dle publikací Alper (2001) a Brown (2013).

1. Akutní fáze začíná 1–3 hodiny po požití a trvá 4–8 hodin. Intoxikovaná osoba je při vědomí, ale má živé vize a vidiny, které jsou podobné snění, nebo hypnagogickým halucinacím, které se vyskytují těsně před usnutím nebo po probuzení. Ibogain se proto řadí mezi látky s oneirofrenním účinkem ("oneiros" = sen). Tyhle vizuální vněmy jsou často velice intenzivní a mohou zahrnovat retrospektivní rekapitulaci vlastního života ("panoramic memory"), opětovné prožití situací z minulosti, dialogy s různými bytostmi, nebo vstup do jiné reality. Na rozdíl od klasických psychedelik nepronikají obvykle halucinace do konsenzuální reality. Zážitek se zintenzivňuje zavřením očí a oslabuje při jejich otevření. Je důležité zmínit, že ne každá osoba zažije po užití ibogainu intenzivní vizuální prožitky. Zdá se však, že to nemá vliv na potlačení akutních symptomů z odvykání od opioidů.

2. Evaluační, nebo kontemplativní fáze začíná 4–8 hodin po požití a trvá 8–20 hodin. Intoxikovaná osoba již nezažívá halucinace, ale reflektuje materiál z předešlé fáze. Emočně je sice tahle fáze obvykle neutrální, ale do vědomí je mohou dostávat minulá traumata nebo významné životní události. Pozornost je tedy stále směrovaná do vlastního nitra a podněty zvenčí mohou působit rušivě.

3. Fáze reziduální stimulace začíná 12–24 hodin po požití a trvá 24–72 hodin. Je charakteristická postupným návratem k běžnému prožívání, pozornost je obrací směrem k vnějšímu prostředí. Ze subjektivními pohledu klesá intenzita psychoaktivních účinků, ale přetrvává zvýšená vigilita, spánek obvykle není subjektivně potřebný nebo možný. Nespavost někdy přetrvává i několik týdnů.

5.2. Čtyři typy poskytovatelů ibogainu

Alper et al. (2008) definuje čtyři typy poskytovatelů ibogainu: medicínský model, laický průvodce, svépomocné/aktivistické skupiny a náboženský/ceremoniální model. Tyto typy jsou součástí globální ibogainové subkultury a liší se kontextem, případně i průběhem intoxikace.

Medicínský model je charakterizován přítomností lékaře i zdravotnického personálu a odehrává se ve zdravotnickém zařízení, které je řádně registrováno v zemi, kde se nachází. Bezpečnost je zajištěna vstupními vyšetřeními a monitoringem během intoxikace. Medicínský model se opírá a existující postupy v moderní léčbě závislosti, psychoterapii (může být součástí léčby) a klinickém výzkumu (je často realizován právě u medicínských poskytovatelů). Léčba závislosti je primární motivací pro intoxikaci u tohoto typu poskytovatele.

Poskytovatelé typu laický průvodce obvykle nemají zdravotnické vzdělání a své služby neposkytují ve zdravotnických zařízeních, nýbrž v soukromých prostorách, případně v hotelech. Poskytovatel tady vystupuje v roli facilitátora a do procesu málokdy aktivně zasahuje. Zážitek je obvykle situován v tmavém pokoji a trvá 12–18 hodin. Motivací může být léčba závislosti, ale i psychospirituální rozvoj, kdy se typicky používá nižší dávka. Mezi poskytovateli tohoto typu existuje povědomí o bezpečnostních rizicích a mnozí uplatňují zásady o tom, komu ibogain nezprostředkují (např. lidem se srdečním onemocněním). Někteří také vyžadují, aby si klient sám zařídil základní vyšetření před intoxikací (elektrokardiogram, jaterní testy).

Svépomocné/aktivistické skupiny které poskytují ibogain se od předchozího typu liší tím, že mají jasnou agendu, kterou je zajištění dostupnosti ibogainové léčby všem, kteří by z ní mohli těžit. Zainteresované osoby mají často vlastní zkušenost se závislostí, ze které jim ibogain pomohl. Tento model je tedy jasně zasazen do komunity lidí, kteří užívali návykové látky v minulosti, nebo je užívají teď. Poskytovatelé často aktivně oslovují potenciální zájemce o léčbu ibogainem. Existuje zde také soulad s principy harm reduction.

Ani v rámci náboženského/ceremoniálního modelu není poskytovatelem zdravotník ve zdravotnickém zařízení. Tento model se opírá o tradiční postupy aplikované během rituálů africké kultury Bwiti. Ibogain je obvykle užit pro účely psychospirituálního rozvoje, ale i zde se objevují lidi, kteří mají primárně zájem o řešení svého problému se závislostí. Někteří vyhledají tento typ poskytovatele za účelem léčby jiných zdravotních problémů, např. neplodnosti.

I na území České republiky jsou veřejně dohledatelní poskytovatelé ibogainové terapie, dva zde zmíněni splňují kritéria ceremoniálního modelu (Iboga terapie a BWITI ceremonie – alternativní léčení 2023, Kumačenge 2023). Je možné, že poskytovatelů je více, jenom svou činnost neprezentují otevřeně na webu. Zmíněný poskytovatelé čerpají z tradice Bwiti a do popředí staví spíš psychospirituální rozvoj než léčbu závislosti, i když i ta je na webech zmíněna. Jeden z poskytovatelů nabízí kromě ceremonií v České republice také pobyty s ibogou v Africe (Iboga terapie a BWITI ceremonie – alternativní léčení 2023). Stránky

obsahují informace o iboge i Bwiti, popis vlastní ibogainové zkušenosti autora, nabídky ibogainové ceremonie i různých forem ibogainu (kapsle, prášek, kůra, semena, extrakt, ibogain HCl – pouze Kumačenge 2023). Dva další weby, které jsou do velké míry věnované ibogainu provozuje autor již zmíněného webu (Kumačenge 2023); jeden má formu blogu, druhý e-shopu, kde lze objednat různé formy ibogainu (Chrisantem 2023, Ladírna 2023). Jiný, anonymní autor provozuje stránku zaměřenou na ibogainovou léčbu závislostí, kde popisuje vlastní zkušenost se závislostí a léčbou Ibogainem a uvádí základní informace formou blogu (Iboga terapie – Ibogain 2023). Kromě toho nabízí na prodej prášek z kůry i extrakt. Další anonymní webová stránka nabízí "microdosing" ibogou, kdy je poskytnuta taková dávka, která nemá psychedelické účinky, a obsahuje pouze stručný komentář (MIKRO – terapie 2023). Ibogain ve formě extraktu nebo prášku lze objednat i z dalších e-shopů, kde nejsou dostatečně popsány zásady bezpečného užití (např. IbogaKing 2023).

5.3. Doporučené postupy v terapeutickém settingu

Dickinson et al. (2015) publikovali rozsáhlé doporučené postupy pro klinické využití ibogainu, specificky ibogain hydrochloridu při detoxifikaci od opioidů. Jako první se autoři věnují kontextu péče, kde má být ibogainové terapie poskytována. Pacient/klient by měl být v dostatečném rozsahu poučen o průběhu a rizikách, včetně podepsání informovaného souhlasu. Autoři také doporučují přítomnost zkušených terapeutů, ideálně muže a ženy, zdravotnického personálu, včetně lékařského dohledu, a také dostupnost odpovídajícího vybavení k provedení život zachraňujících postupů. Nepřetržitý lékařský dohled je nevyhnutný a nejbližší, plně vybavená nemocnice by neměla být vzdálená víc než 30 minut, pokud by navzdory všem opatřením došlo ke kardiovaskulárním komplikacím. K podobným závěrům dospěli i autoři nové review, kteří akcentují nutnost kontrolovaného prostředí, přítomnost trénovaných profesionálů, a vybavení k důslednému nepřetržitému monitoringu pacienta (Rocha et al. 2023). Nicméně následující podkapitoly stojí zejména na výše uvedených, rozsáhlejších doporučených postupech (Dickinson et al. 2015).

5.3.1. Set, setting a dávka

Jako při ostatních psychedelikach, důležitý je také set a setting, kdy set se vztahuje k vnitřnímu nastavení pacienta/klienta, a setting k prostředí, kde dojde k požití ibogainu. Při optimalizaci setu může sehrávat významnou roli příprava s terapeutem. Setting by měl být pohodlný, čistý, s postelí a koupelnou, bez rušivých vlivů. Dávkování mělo být nastaveno pro každého pacienta/klienta individuálně, a nikdy by nemělo překročit 24 mg/kg v průběhu 24 hodin. Někdy se před standardní dávkou aplikuje nízká, testovací dávka. Možná je také aplikace "boostru", dodatečné dávky. Pacient/klient by neměl být

přepuštěn dříve než 72 hodin po aplikaci. Tyto faktory jsou klíčové i podle autorů novější studie na téma bezpečnosti ibogainové terapie (Ona et al. 2021)

5.3.2. Podpůrné prostředky během zážitku i po něm

Během akutní intoxikace by měla být komunikace s pacientem/klientem limitována na minimum, prostor pro terapeutický rozhovor je spíš před a po zážitku. Během této fáze je vhodné, když má pacient/klient možnost ležet na posteli a nehýbat se, protože pohyb obvykle vede k nevolnosti a zvracení. Vyskytuje se také světloplachost a zvýšená citlivost k rušivým zvukům, proto by místnost měla být tmavá a tichá, a k dispozici by měla být maska na oči a sluchátka. Prospěšné je také využití hudby bez slov, případně v jazyce, kterému pacient/klient nerozumí, a důraz při výběru by měl být kladen na jeho/její okamžitou reakci. Mimo fáze akutní intoxikace by měli být využívány další podpůrné prostředky k získání nových, prospěšných návyků, jako psychoterapie, zdravá výživa, práce s tělem, fyzická aktivita, meditace nebo neurofeedback, které mohou pomoci maximalizovat potenciál neuroplasticity, který je pojí s užitím ibogainu. Tyto prostředky jsou někdy také využívány v klinických studiích a jsou běžnou součástí pobytů na privátních ibogainových klinikách (Mash et al. 2018, Ibogaine Treatment Center in Cancun, Mexico, 2023, Tabula Rasa Retreat, 2023).

5.3.3. Screening pacienta/klienta a kontraindikace

Další část doporučených postupů se věnuje kritériím, které by měl splňovat pacient/klient. Ten musí v první řade s léčbou jednoznačně souhlasit, jinak bude nejen neefektivní (pozn. autorky: ale i potenciálně neetická; není vhodné tuto formu léčby nařídit). Dále je důležité porozumění a pochopení principu léčby, realistické očekávání a ochota pracovat na úzdravě i v měsících po požití ibogainu. Screening pacienta/klienta na známe psychologické i biologické rizikové faktory je neopomenutelný. Je nevyhnutné získat detailní relevantní informace o zdravotním stavu potenciálního pacienta/klienta a co nejkompletnější anamnézu. Důležité jsou informace o překonaných a aktuálních onemocněních, kardiovaskulárních a psychiatrických těžkostech a o užívání návykových látek a léčiv. Kromě toho se doporučují vyšetření včetně klidového elektrokardiogramu a echokardiogramu, nebo 24 hodinového holterovského monitorování a rozsáhlé krevní testy včetně vyšetření metabolismu, krevního obrazu a funkce štítné žlázy. Genotypizace nebo fenotypizace CYP2D6 může pomoci v stanovení dávky, dle toho, jestli je klient/pacient metabolizuje pomocí tohoto enzymu rychle neboli pomalu. Nedoporučuje se podání ibogainu osobám s určitými psychiatrickými onemocněními, zejména schizofrenie, bipolární afektivní porucha, depersonalizace a derealizace, poruchy mozečku, epilepsie, psychóza, organické postižení mozku a demence. Co se týče somatických poruch a okolností, vylučujícími diagnózami a okolnostmi jsou prodloužený QT interval, historie srdečního selhání, srdeční

hypertrofie, plicní embolie nebo hluboká žilní trombóza, nízké hladiny kyslíku, emfyzém, chronická obstrukční plicní nemoc, cystická fibróza, krvácející vřed v gastrointestinálním systému, syndrom zvýšené propustnosti střev, abnormální výsledky krevních testů, poruchy funkce jater a ledvin, aktivní infekce nebo absces, nedávná závažná operace nebo těhotenství. Doporučené postupy také zahrnují široké spektrum případů, kdy je podání ibogainu možné za zvýšené opatrnosti.

5.3.4. Látkové interakce

Samostatnou kapitolou jsou pak četné látkové interakce, a to jak s léčivy, tak s návykovými látkami. Významná je například interakce ibogainu s opioidmi s dlouhým eliminačním poločasem, jako je metadon a buprenorfin, která může vést k potenciaci analgetického účinku. Doporučuje se proto přechod na morfin, ideálně per os. V klinických studiích je tento postup běžný (Mash et al. 2018, Knuijver et al. 2021). Ibogain není vhodný k léčbě závislosti na benzodiazepinech a jejich současné užití významně zvyšuje riziko nežádoucích účinků. Pokud je pacient/klient užívá v souladu s doporučením lékaře, jejich náhlé vysazení není před požitím ibogainu za žádných okolností vhodné. Pití alkoholu se nedoporučuje minimálně tři dni před a týden po požití ibogainu, ovšem pokud se jedná o pacienta/klienta se závislostí, ibogainové terapie připadá v úvahu až po předešlé detoxifikaci, z důvodu zvýšeného rizika nežádoucích účinků. Podobně je dle doporučených postupů optimální vysadit všechny stimulanty několik dní před požitím ibogainu, zejména kvůli možným srdečním komplikacím. V klinických studiích se však ibogain využívá i k detoxifikaci od stimulantů (Mash et al. 2000, Schenberg et al. 2014, Mash et al. 2018). Pozornost je také nutno věnovat interakcím s antidepresivy, steroidy a dalšími léčivy.

5.3.5. Bezprostředně před a během ibogainové intoxikace

Před požitím ibogainu by měl pacient/klient dodržovat základní zásady, jako optimální hydrataci a výživu (půsty nejsou vhodné), předepsanou medikaci (pokud lékař neurčí jinak) a v případě hypokalémie nebo hypomagnesémie tyto doplňovat až do dosažení normálních hodnot. Vhodná je také psychologická příprava s pomocí terapeuta. V den plánovaného podání ibogainu je nutno provést sekundární screening a dodatečná vyšetření, a během intoxikace je nevyhnutné pokračovat v stálém monitoringu, hlavně srdeční činnosti (prvních 12–24 hodin). V den podání je také důležitá hydratace s elektrolyty, jako prevence nežádoucích účinků, a prázdný žaludek, jako prevence zvýšené nevolnosti a zvracení. Když k nim dojde, je možné podat léky proti nevolnosti. Doporučuje se také zavedení intravenózního portu, především pro případy dehydratace. Doporučené postupy popisují širokou škálu možných nežádoucích účinků a vhodných konkrétních intervencí, které jsou relevantní hlavně pro poskytovatele ibogainové terapie.

6. Legislativa

Ibogain není zatím nikde na světě registrován jako léčivo. Léčba ve zdravotnických zařízeních, která se odehrává v některých zemích je možná, protože ibogain není zařazen na seznamu zakázaných látek (Alper et al. 2008). Mezi tyto země patří například Portugalsko, Mexiko nebo Kostarika (Alper et al. 2008, Corkery 2018). Na Novém Zélandu a ve státu Sao Paolo v Brazílii může být ibogain použit na předpis jako experimentální léčba (Corkery 2018). Ibogain není na seznamu omamných a psychotropních látek v České republice (dle příloh k Nařízení vlády č. 463/2013 Sb.), na Slovensku (dle příloh k Zákonu 139/1998 Z.z.), ani na seznamech International Narcotics Control Board (INCB, 2023). V zemích, kde není nijakým způsobem regulován existuje v šedé zóně. Prodej a držení ibogainu je ilegální jen v několika málo zemích světa, například v Belgii, Dánsku, Francii, Finsku, Maďarsku, Norsku, Polsku, Rumunsku, Švédsku, Švýcarsku, Turecku a USA (Corkery 2018). Rizika spojená s užitím ibogainu jsou ale prakticky stejná, bez ohledu na to, jestli je v dané zemi neregulovaná, nebo ilegální. S výjimkou užití ve zdravotnickém zařízení je látka v obou případech neznámého původu, o neznáme potenci, prodána člověku bez předchozího posouzení a adekvátního lékařského dohledu. To zvyšuje riziko i vážných nežádoucích účinků a bohužel i smrti, i když se většina poskytovatelů aktivně snaží tyto rizika snižovat (Alper et al. 2008). Optimálním modelem pro zajištění bezpečnosti je tedy regulace a možnost použití v zdravotnických zařízeních (s výjimkou tradičních kultur).

7. Bezpečnostní profil

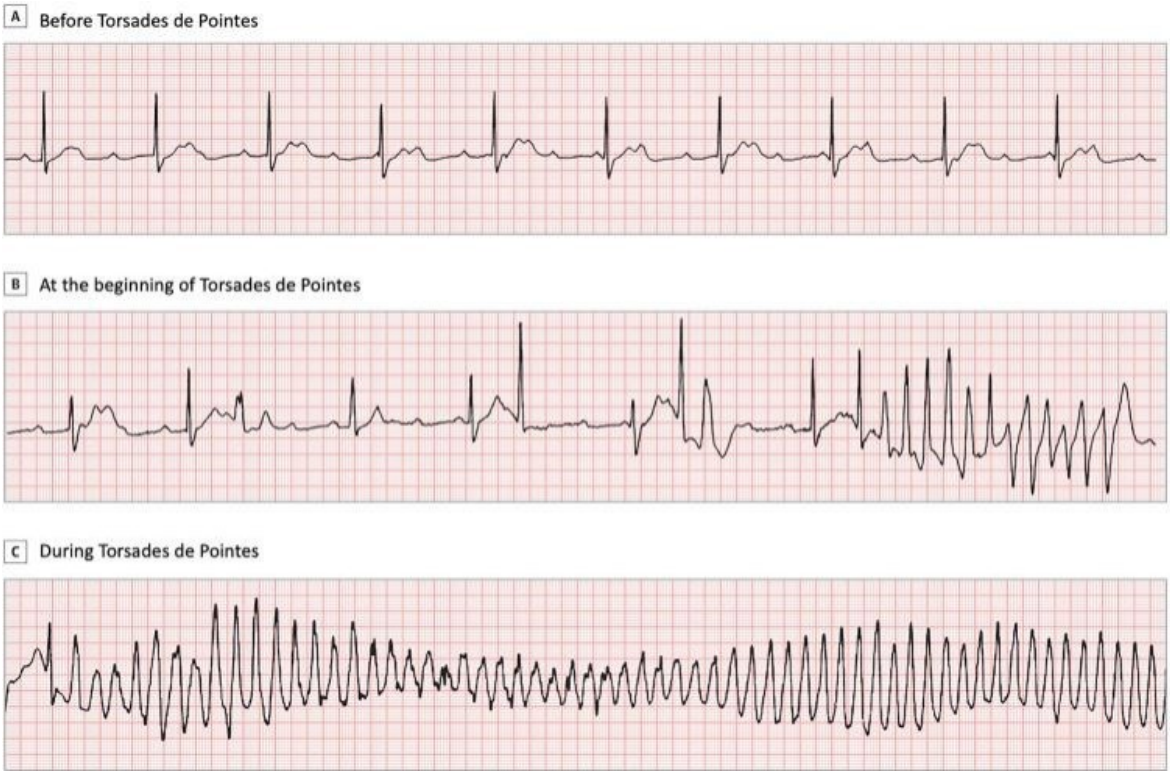
Ibogain má, do jisté míry oprávněně, reputaci nebezpečné látky. Publikované nebezpečné nežádoucí účinky a také fatality se často vyskytli mimo kontrolované, medicínské prostředí a byly popsány až na základě emergentního ošetření pacienta v nemocnici, jako forenzní případ, nebo byla po smrti oběti objevena kontraindikaci ibogainové léčby či současná intoxikace vícerými látkami (Příloha 1). Potenciální neurotoxicita a dnes již prokázaná kardiotoxicita nejsou zanedbatelným rizikem. Důkazy dnes naznačují, že bezpečné podaní ibogainu je za určitých podmínek možné. Žádná z deseti klinických studií (Tabulka 2) dosud nezachytila žádné úmrtí ani závažné nežádoucí účinky (Ona et al. 2021, Köck et al. 2022, Rocha et al. 2023). Rekreační užití a závislost na ibogainu jsou kvůli charakteru účinků (72 hodin trvající intoxikace, pohlcující vize, nevolnost při pohybu, světloplachost…) spíše nepravděpodobné a potenciál k zneužití je tedy nízký (Alper et al. 2008). Podobně, i klasická psychedelika mají nízký závislostní potenciál (Bender & Hellerstein 2022), i když jsou poměrně populární mezi rekreačními uživateli (např. Kočárová et al. 2021). Na téma případného rekreačního užití, ani závislostního potenciálu ibogainu nicméně zatím neexistují specifické studie.

7.1. Toxicita

Existují důkazy o neurotoxickém účinku u zvířat, konkrétně u potkanů, ve vyšších než terapeutických dávkách (>25 mg/kg). Neurodegenerace je v takovém případě zprostředkována stimulací nucleus olivaris inferior v prodloužené míše. Tohle jádro řídí motoriku a má excitační účinek na Purkyňovy buňky mozečku (Alper 2001, Litjens & Brunt 2016). Pitva ženy, která užila čtyři dávky ibogainu v rozmezí 10–30 mg/kg během 15 měsíců, přičemž poslední užila 25 dní před přirozenou smrtí, neprokázala žádné známky poškození mozečku a Purkyňovy buňky byli v normě (Mash et al. 1998). Neurotixicita ibogainu u lidí nebyla prokázána.

Ibogain může působit kardiotoxicky i při terapeutických dávkách (Koenig & Hilber 2015, Litjens & Brunt 2016). Ku kardiotoxicite dochází blokádou, resp. oddálením repolarizace hERG (human ether-à-go-go related gene) draslíkových kanálů ventrikulárních buněk srdce, což se na elektrokardiogramu projeví jako prodloužení QT intervalu (čas od začátku Q po konec T vlny). Vzniká riziko tachykardie typu "torsades de pointes", specifického typu polymorfní (tvar QRS komplexu se mění) komorové tachykardie, při které se osy QRS komplexů otáčí okolo izoelektrické linie (Obrázek 4). To může vést k arytmii, zejména k ventrikulární fibrilaci, a k zástavě srdce (náhlé srdeční smrti). Tyto komplikace mohou nastat i několik dnů–týdnů po užití ibogainu, protože jeho aktivní metabolit, noribogain, dlouhodobě přetrvává v plazmě. Z tohoto důvodu je dostatečně dlouhý, kontinuální

lékařský dohled zahrnující monitoring srdeční činnosti nezbytnou součástí bezpečného užití ibogainu.



Obrázek 2: Elektrokardiograf normální srdeční činnosti (A), srdeční činnosti na začátku (B) a během ''torsades de pointes'' (C), zdroj: Yeung & Baranchuk 2022

7.2. Nežádoucí účinky

Ona et al. (2021) sumarizují nežádoucí účinky (NÚ) u lidí publikované v letech 2015–2020. Hlavním dělícím kritériem je, jestli se jedná o akutní, typicky se vyskytují do 24 hodin po požití, nebo opožděné/přetrvávající příznaky, které je vyskytují později, nebo trvají déle. První skupinou akutních NÚ tvoří kardiologické příznaky, jako prodloužení QT intervalu, tachykardie, hypotenze, široký QRS komplex (typ tachyarytmie) nebo ''torsades de pointes''. Vyskytují se také akutní gastrointestinální NÚ, hlavně nauzea a zvracení, nebo fyzikální příznaky jako ataxie, svalové napětí, slabost, zvýšené pocení, psychomotorická agitace či třes. Nebezpečnou skupinou akutních NÚ mohou být neurologické příznaky, zejména záchvaty nebo anoxické postižení mozku, dále sem patří také ztráta vědomí nebo dysmetrie (porucha koordinace a cílení pohybů typická při postižení mozečku). Mezi akutní NÚ se řadí také poruchy vědomí, například vize a vidiny, halucinace a dezorientace v čase a prostoru, tady je však na místě uvést, že tyto příznaky jsou obvykle očekávané a některé z nich mohou být také vnímány jako žádoucí. V klinických studiích zahrnutých v této publikaci se nevyskytli žádné závažné NÚ, přechodně byly zaznamenány změny ve vnímání světla, bolest hlavy a nauzea (Glue et al. 2015a, 2016).

Opožděné/přetrvávající NÚ jsou často psychiatrického charaktera a patří sem zejména nespavost (může trvat až 5–14 dní), poruchy řeči, bludy, agresivita, podrážděnost, disociace, nebo halucinace. Přetrvávat mohou také neurologické příznaky, jako psychomotorická zpomalenost, bilaterální ptóza (pokles očních víček), dysartrie (porucha artikulace), psychomotorická agitace nebo amnézie. Může se vyskytnout také dlouhotrvající prodloužení QT intervalu (až 7 dní), které vyžaduje důsledné monitorování srdeční činnosti. Zaznamenány byly také abnormality krevních testů, například zvýšené CRP (C-reaktivní protein, zánětlivý marker), zvýšená koncentrace leukocytů nebo kreatininu, hypokalémie a hypomagnesémie. Průměrná doba hospitalizace pacientů zahrnutých v tomto review byla 7,8 dní (rozsah 3–13). V klinických studiích se nevyskytly přetrvávající NÚ (Glue et al. 2015a, 2016). Opožděné NÚ jsou pravděpodobně způsobeny noribogainem, který přetrvává v těle ještě několik dnů po eliminaci ibogainu (Mash et al. 2000).

Nežádoucí účinky se vyskytují zejména v nekontrolovaném, nebo slabě kontrolovaném settingu, u lidí, kteří nebyli podrobeni přecházejícími vyšetření a/nebo dostatečnému monitoringu během intoxikace. Nejzávažnější skupinou NÚ, která může být i fatální, jsou kardiologické příznaky.

7.3. Úmrtí související s užitím ibogainu

Na základě odborných publikací lze popsat minimálně 36 případů, kdy došlo k úmrtí člověka po intoxikaci ibogainem (Příloha 1). Alper et al. (2012) popisuje 16 úmrtí, o osmi případech původně publikovaných v médiích informuje Corkery (2018), dvě prezentoval na odborné konferenci Cienki et al. (2001), a zbylými deseti se zabývají jednotlivé primární zdroje (Alper et al. 1999, Alper 2001, Kontrimaviciute et al. 2006, Cheze et al. 2008, Mazoyer et al. 2013, Jalal et al. 2013, Papadodima et al. 2013, Health and Disability Commissioner 2015, Meisner et al. 2016, Noller et al. 2018, Aćimović et al. 2021).

Nejvíce publikovaných úmrtí je z Mexika a USA (po osmi), z Francie a Anglie (po pěti), a po dva případy jsou z Nizozemska a Jižní Afriky. Z Řecka, Kamerunu, Kostariky, Německa, Nového Zélandu, Srbska a Thajska bylo popsáno po jednom úmrtí. Většinu případů tvořili muži (n = 26), žen bylo deset. Průměrný věk mužů v čase smrti byl 39 let (SD = 8,9) a průměrný věk žen byl 38,7 (SD = 11,3).

Ibogain byl nejčastěji užit ve formě ibogain hydrochloridu (ibogain HCl). Bylo tomu tak ve 13 případech, průměrná dávka této formy byla 13,4 mg/kg (SD = 4,5). Do tohoto výpočtu nebyly zahrnuty případy, kdy bylo uvedeno pouze celkové množství látky. Po přidání dalších tří případů, kdy se mohlo pravděpodobně jednat o ibogain HCl, byla průměrná dávka 20,2 mg/kg (SD = 19). Ve většině případů však přesná forma a množství (příp. koncentrace aktivní

látky) nejsou uvedeny, příp. je uvedeno pouze to, že se jednalo o 2,5–20 g extraktu nebo prášku z kůry kořene *Tabernanthe iboga*, co však neříká nic o obsahu aktivních alkaloidů.

Většina obětí užívala návykové látky a lze se domnívat, že důvodem k užití ibogainu byl tedy pokus o léčbu závislosti. Čtyři oběti jsou bez známé drogové anamnézy, u některých ale existují indicie, že ibogain užili se záměrem psychospirituálního rozvoje. Při 18 obětech jsou jako primární droga uvedeny opioidy, 12 obětí užívalo několik návykových látek. Po jedné oběti uvedlo jako primární a jedinou drogu alkohol a metamfetamin.

Okolnosti smrti nebyly vždy dostatečně popsány, ale pokud byly, často se jednalo o gastrointestinální potíže, zvracení či nevolnost, dále se vyskytly různé kardiorespirační příznaky nebo poruchy vědomí. Smrt nastala ve většině případů následkem kardiovaskulárních (KVS) nebo respiračních patologií. V 16 případech (44,4 %) bylo riziko smrti zvýšeno preexistujícími zdravotními komplikacemi (zejména KVS onemocnění a poškození jater) a ve 12 případech (33,3 %) existuje důvodné podezření, že k úmrtí došlo následkem lékových/látkových interakcí (přítomnost použitých parafernálií, pozitivní toxikologické výsledky po smrti).

Ke dvěma úmrtím došlo v kontextu výzkumu (Alper et al. 1999, Noller et al. 2018), k deseti došlo pravděpodobně navzdory dohledu lékaře a k 13 navzdory údajně absolvovaným vyšetřením před podáním ibogainu. Jestli byl lékařský dohled a absolvovaná vyšetření na adekvátní úrovni, není známo. K většině úmrtí však došlo buď v kontextu pokusu o samoléčbu, nebo podání ibogainu nelicencovanou osobou bez vhodného vzdělání a zázemí.

Publikovaná úmrtí tvoří nepochybně jen zlomek všech úmrtí, ke kterým došlo po užití ibogainu, obvykle v rámci pokusu o léčbu závislosti. Přesnost a celistvost některých informací není absolutní, protože data do studií byla získávána retrospektivně a zprostředkovaně od poskytovatelů ibogainové terapie (Alper et al. 2012), nebo byla čerpána z článků v médiích (Corkery, 2018). Při úmrtích, které byly publikovány formou zpráv o případu jsou často k dispozici informace o zdravotním stavu pacienta a intervencích po jeho převezení do nemocnice, případně až výsledky posmrtného vyšetření, ale chybí komplexní informace o stavu pacienta před požitím ibogainu (Aćimović et al. 2021, Chèze et al. 2008, Jalal et al. 2013, Kontrimaviciute et al. 2006, Mazoyer et al. 2013, Meisner et al. 2016, Papadodima et al. 2013).

Další významnou proměnnou je forma, v jaké byl ibogain užit, především jeho čistota, resp. obsah aktivní látky. Tyto parametry jsou značně proměnlivé a informace o nich často nejsou k dispozici. V mnoha publikacích jsou však dostupné informace o obsahu ibogainu a jeho metabolitů (příp. dalších návykových látek) v tělesných ostatcích analyzovaných po smrti

(Aćimović et al. 2021, Chèze et al. 2008, Kontrimaviciute et al. 2006, Mazoyer et al. 2013, Meisner et al. 2016, Papadodima et al. 2013).

Ibogain byl v rámci výzkumů podán celkem 705 lidem (Köck et al. 2022), k fatální reakci došlo ve dvou případech (Alper et al. 1999, Noller et al. 2018). Tato bilance naznačuje, že bezpečné užití ibogainu je za přísných podmínek možné. V této práci je sice zahrnuto deset úmrtí, ke kterým došlo navzdory lékařskému dohledu, ale ve většině případů byly identifikovány rizikové faktory, jako jiné onemocnění a užití dalších návykových látek současně s ibogainem, které k úmrtí významnou měrou přispěly, nebo jej přímo zapříčinily. Důsledné vyšetření před zamýšlenou ibogainovou terapií by mohlo pomoci k odhalení onemocnění, která jsou její kontraindikací. Nepřetržitý lékařský dohled a dostupnost rychlé zdravotní pomoci by mohly zamezit vzniku komplikací, případně zvrátit jejich rozvoj (Alper et al. 2012, Köck et al. 2022). Toto je náročné zaručit, pokud je nejedná o legitimní léčbu ve zdravotnickém zařízení.

7.4. Rizikové faktory

Koenig & Hilber (2015) definují rizikové faktory pro vznik kardiologických patologií během intoxikace ibogainem. Patří sem ženské pohlaví, prodloužený baseline QT interval, bradykardie, abnormální koncentrace elektrolytů (hypokalémie, hypomagnesémie), existující kardiovaskulární onemocnění, nebo abnormality iontových kanálů (např. hERG). Některé rizikové faktory jsou současně nežádoucími účinky ibogainu, například bradykardie nebo abnormální koncentrace elektrolytů (hypokalémie je běžná a lidí užívajících drogy rizikově). Zvýšené riziko představuje také genetický polymorfismus ovlivňující metabolismus léčiv (hlavně gen kódující enzym CYP2D6, ale také CYP2C19 a CYP3A4, podílející se na metabolismu ibogainu). Rizikové jsou lékové/látkové interakce s kokainem, alkoholem a také s metadonem, který má dlouhý poločas rozpadu a zároveň inhibuje enzym CYP2D6 metabolizující ibogain. Litjens & Brunt (2016) uvádí, že polymorfismus CYP2D6 může ovlivnit koncentrace ibogainu a noribogainu v krvi, zejména když intoxikovaná osoba užívá také jiné léky/látky metabolizovány tímto enzymem. U několika obětí se po smrti prokázala z krvi přítomnost benzodiazepinů, metadonu nebo buprenorfinu (enzym CYP3A4 metabolizující buprenorfin také částečně metabolizuje ibogain). U jedné oběti, kdy došlo ke smrti 53 hodin po užití ibogainu, byl poměr ibogainu k noribogainu v orgánech velmi vysoký, co naznačuje že se jednalo o pomalého metaboliséra, jinak by noribogainu převýšil ibogain již po několika hodinách (Kontrimaviciute et al. 2006). Ibogain může také snížit toleranci na opioidy (to se zatím potvrdilo jen u zvířat) a proto představuje návrat k jejich užívání zvýšené riziko předávkování (Litjens & Brunt 2016). Kardiotoxické účinky ibogainu jsou pravděpodobně

vždy výsledkem souběhu užití ibogainu s některým rizikovým faktorem, protože při jejich vyloučení v kontrolovaném prostředí se nevyskytují (Koenig & Hilber 2015).

Nežádoucím účinkům a fatalitám je možné do velké míry předcházet dodržováním doporučených postupů (Dickinson et al. 2015). Ty vychází ze známých rizikových faktorů (Koenig & Hilber 2015, Litjens & Brunt 2016). Další výzkum méně rizikových látek příbuzných ibogainu, zejména noribogainu a 18-MC, může přispět ještě bezpečnější léčbě. Tyto témata byly blíže popsány v předešlých kapitolách práce.

8. Efektivita v léčbě závislostí

Köck et al. (2022) v systematickém review terapeutických aplikací (nor)ibogainu identifikovali 24 publikací na toto téma, s celkovým počtem 705 účastníků. Kromě klinických studií, které jsou popsány v další kapitole této práce, se jednalo také o kazuistiky, série kazuistik, retrospektivní a observační studie. První studie z 90. let přinesly jisté předběžné důkazy o účinnosti při detoxifikaci od opioidů, ale byly většinou krátkodobé, na menších souborech, a mimo dostatečně kontrolované prostředí (Sheppard 1994, Luciano 1998, Alper et al. 1999). Později publikoval Schenberg et al. (2014) studii zaměřenou na osoby po 60 dnech abstinence od opioidů a s využitím psychoterapie. Většina účastníků abstinovala několik měsíců po požití ibogainu, ale v tomto případě je problematické odvodit kauzální souvislosti, protože někteří absolvovali během doby trvání studie ještě další intervence, a také abstinovali již dva měsíce předtím. V čtyřech kazuistikách jsou zpravidla popsány případy, kdy je subjektům po požití ibogainu dařilo abstinovat (Cloutier-Gill et al. 2016, Wilkins et al. 2017, Barsuglia et al. 2018, Wilson et al. 2020). V jednom případě šlo o ženu, která užívala opioidy 19 let, a po podání ibogainu abstinovala nejméně 18 měsíců (Cloutier-Gill et al. 2016). Byla popsán také zajímavý případ úspěšné detoxifikace metadonu s použitím opakovaných, nízkých dávek ibogainu (Wilkins et al. 2017). Kazuistika, kterou popisují Barsuglia et al. (2018) přináší informace o netradiční kombinaci 5-MeO-DMT a ibogainu v léčbě mírné závislosti na alkoholu u vojnového veterána. V tomto případě není možné oddělit vplyv obou látek na výslední efekt, který byl, minimálně krátkodobě, prospěšný. Wilson et al. (2020) popisuje případy dvou lidí, kterým se podařilo abstinovat od opioidů (v jednom případě jenom od těch, které nebyly předepsány lékařem) po dobu 2–3 let. Největší retrospektivní studie na 88 osobách závislých na opioidech uvádí, že až 80 % z nich popsalo drastické snížení abstinenčních příznaků a 30 % od té doby (nejčastěji 1–2 roky) abstinovalo (Davis et al. 2017). Zajímavé je také rozdělení na "responders" a "non-responders", tedy dle toho, jestli byla pro ně léčba účinná, nebo nikoli. U "responders" byly významně častěji primární drogou opioidy na lékařský předpis, u "non-responders" heroin. Další větší studie na 50 osobách byla zaměřená na detoxifikace opioidů pomocí ibogainu (Malcolm et al. 2018). Ten se ukázal efektivní při dávce 18–20 mg/kg pro přibližně 80 % účastníků, kteří vykazovali minimální nebo žádné klinické a subjektivní projevy (COWS, SOWS – Clinical/Subjective Opioid Withdrawal Scale) odvykacího stavu během 48 hodin trvání studie. Brown & Alper (2018) pozorovali v observační studii na 30 lidech závislých na opioidech, kterým jiné typy léčby dosud nepomohli, až u polovice účastníků měsíc po podání ibogainu abstinenci. Noller et al. (2018) a Brown et al. (2019) popisují zčásti stejnou skupinu participantů, překryv je v 14 lidech z Nového Zélandu, 30 osob z Mexika figuruje pouze v publikaci Brown et al. (2019), která je kvalitativní. Osm účastníků z Nového Zélandu, ke kterým jsou k dispozici kompletní data, mělo i rok po užití ibogainu významně

snížené ASI-Lite skóre (Addiction Severity Index-Lite) a BDI-II (Beck Depression Inventory-II). U všech bylo bezprostředně po léčbě zaznamenáno snížení SOWS skóre (Noller et al. 2018). Kvalitativní retrospektivní studie na 27 participantech odhalila souvislosti mezi změněnými stavy vědomí a výsledkem ibogainové léčby, kdy většina účastníků hlásila podobné prožívání a její vysokou subjektivní účinnosti (Heink et al. 2017).

8.1. Klinické studie

I když je tahle kapitola primárně o účinnosti ibogainu v léčbě závislostí, jsou zde pro přehlednost uvedeny všechny klinické studie včetně těch zaměřených na bezpečnost. Momentálně je k dispozici celkem deset publikovaných klinických studií zaměřených na ibogain: sedm open label studií a tři dvojitě zaslepené studie kontrolované placebem (Tabulka 2). Z uvedených sedmi open label klinických studií mají dvě totožný výzkumný soubor (Glue et al. 2015a, Forsyth et al. 2016). V první klinické studii vůbec byl ibogain (dávky 500, 600, a 800 mg) podán 27 osobám se závislostí na opioidech a kokainu (Mash et al. 2000). Studie trvala 14 dní s krátkým kontaktem po měsíci. Podařilo se prokázat významné snížení bažení během detoxifikace za pomoci ibogainu a také významné snížení skóre BDI (Beck Depression Inventory) po měsíci. Zaznamenali také snížení v ukazatelích HCNQ-29 a CCNQ-45 (Lower Heroin/Cocaine Craving Questionnaire), které indikuje významný pokles bažení u uživatelů heroinu i kokainu. Autoři studie tento efekt připisují noribogainu, protože ibogain je velmi rychle metabolizován. Druhá klinická studie byla zaměřena pouze na lidi užívající opioidy (celkem 32) a trvala opět dva týdny; cílem byla tedy primárně detoxifikace s pomocí ibogainu (Mash et al. 2001). Účastníci byly motivováni k využití poradenství a k zapojení do další léčby nebo doléčování. Podán byl ibogain hydrochlorid v jednotné dávce 800 mg (resp. 10 mg/kg). Bylo použito několik hodnotících škál, konkrétně OOWS (Objective Opiate Withdrawal Scale), OP-SCL (Opiate-Symptom Checklist), HCNQ-29 a BDI. Ibogain se tady prokázal jako efektivní nástroj k detoxifikaci; bylo zaznamenáno snížení odvykacích symptomů a bažení, a také depresivních symptomů. Třetí a čtvrtá klinická studie mají stejný výzkumný soubor a nebyly primárně zaměřené na populaci uživatelů návykových látek, ale na bezpečnost, farmakologii a vplyv na náladu (Glue et al. 2015a, Forsyth et al. 2016). Celkem 21 zdravých mužů obdrželo dávku 20 mg ibogainu, která byla dobře tolerována, ale bez vlivu na náladu a také bez stimulačního efektu. Pátá klinická studie na devíti osobách na opioidní substituci zkoumala vliv noribogainu na symptomy odvykacího stavu, a sice našla jejich zmírnění, ale dokončila jej jenom polovina subjektů. Šestá open label klinická studie zahrnovala 191 uživatelů opioidů a kokainu, kterým byla podaná dávka od 500 do 1000 mg ibogainu, a byla jim také poskytnuta psychologická podpora (Mash et al. 2018). Použity byly hodnotící nástroje jako OOWS, HCQ a CCQ (Heroin/Cocaine Craving Questionnaire) a BDI, a to během 12 dní trvání studie a pak po jednom měsíci. Zde bylo zaznamenáno snížené bažení a intenzita symptomů

z odnětí opioidů u většiny účastníků. Sedmá studie zahrnovala 14 účastníků užívajících opioidní substituci, kteří si přáli dosáhnout abstinence (Knuijver et al. 2021). Studie byla krátkodobá, zaměřená primárně na bezpečnost detoxifikace s použitím jednotní dávky ibogainu 10 mg/kg. Většina subjektů zažívala zmírnění abstinenčních příznaků a substituci si během prvních 24 hodin studie nevyžádalo.

Ze tří dvojitě zaslepených klinických studií kontrolovaných placebem byly dvě randomizované. První z nich randomizována nebyla (Prior & Prior 2014). Této studie se účastnilo 20 osob se závislostí na kokaine, polovina z nich dostala 1800 mg ibogainu. Studie trvala šest měsíců a sledovali se kritéria jako MCCS (Minnesota Cocaine Craving Scale), BIS11 (Barratt Impulsiveness Scale), a míra relapsu dle testování moči. Ve skupině, která dostala ibogain došlo oproti kontrolní skupině k významnému zlepšení v MCCS a byla zde také pozorována signifikantně nižší míra relapsu dle testování z moči. Další dvě studie byly randomizované a primárně zaměřené na bezpečnost. V prvním případě byl podán noribogain (dávky 3, 10, 30 a 60 mg) nebo placebo 36 zdravým mužům (Glue et al. 2015b). Tyto dávky byly dobře tolerovány. V druhém případě se jednalo o vůbec první klinickou studii noribogainu na osobách se závislostí (Glue et al. 2016). Účastníkům na opioidní substituci byla podána dávka 60, 120, 180 mg, nebo placebo, a pak byl sledován čas opětovného užití opioidní substituce, přičemž nebyl zaznamenám rozdíl mezi noribogainovou skupinou a kontrolou. Bylo zaznamenáno pouze nevýznamné zmírnění odvykacího stavu u skupiny, která dostala 120 mg noribogainu. Tato absence pozitivního výsledku mohla být způsobena nevhodným designem studie – ostatní účastníci viděli, když někdo požádal o opětovné užití opioidní substituce. Autoři studie také diskutují, že efektivitu by mohla zvýšit další dávka noribogainu. Studie neobsahuje informace o motivaci účastníků skupiny k abstinenci, ani o tom, jestli jim byla poskytnuta další podpůrná terapie.

Momentálně (červen 2023) probíhají tři klinické studie zaměřené na účinnost ibogainu v léčbě závislosti (ClinicalTrials.gov 2022a, 2022b, 2023). Všechny jsou zaslepené, randomizované a kontrolované placebem, a probíhají pod záštitou výzkumníku a organizací, které se v problematice dlouhodobě angažují (např. dr. dos Santos, dr. Bouso, prof. Mash, resp. ICEERS, MAPS, DemeRx IB Inc.). Jedná se o dvě klinické studie fáze 2, přičemž jedna je zaměřená na léčbu závislosti na alkoholu, a druhá na detoxifikaci metadonu. Třetí probíhající klinická studie je kombinací fází 1 a 2, je větší (v pláně je 116 účastníků), a zaměřená na populaci uživatelů opioidů.

#	Zdroj	N celkem, N (nor)ibogain u PCT	Design
1.	Mash et al. 2000	27	Open label
2.	Mash et al. 2001	32	Open label
3.	Glue et al. 2015a*	21	Open label
4.	Forsyth et al. 2016*		
5.	Geoffroy et al. 2017	9	Open label
6.	Mash et al. 2018	191	Open label
7.	Knuijver et al. 2021	14	Open label
8.	Prior & Prior 2014	20, 10	DBPCT
9.	Glue et al. 2015b	36, 24	RDBPCT
10.	Glue et al. 2016	27, 18	RDBPCT
11.	ClinicalTrials.gov 2022a**	20?	RDBPCT
12.	ClinicalTrials.gov 2022b**	116?	RDBPCT
13.	ClinicalTrials.gov 2023**	12?	RDBPCT

Tabulka 2: Přehled klinických studií ibogainu. Ve studiích označených * byl stejný výzkumný soubor, studie označené ** ještě nebyli publikovány. PCT = Placebo Controlled, DBPCT = Double Blind Placebo Controlled Trial, RDBPCT = Randomized Double Blind Placebo Controlled Trial. Do tabulky jsou také zahrnuty ještě probíhající, nepublikované klinické studie dle portálu ClinicalTrials.gov, přičemž počet participantů je uveden s otazníkem (?), protože studie ještě nejsou ukončeny.

8.2. Kvalitativní studie

Studie zaměřená na fenomenologii ibogainového zážitku nalezla pozitivní korelaci mezi mírou změny vědomí (dle 5D-ASC - "The Five Dimensional Altered States Of Consciousness Rating Scale") a výsledkem léčby (Heink et al. 2017). Téměř všichni participanti zažili zvýšenou vnímavost, změny ve vnímání světla, zvuku, vlastního těla, času a prostoru, halucinace (97 %, přičemž N celkem = 27) a slyšeli bzučící zvuky (96 %). Zážitek více než poloviny účastníků obsahovali zvuky bubnů, vize živých lidí z jejich života, příběh, symbolismus, nebo zážitky z dětství. Většina dokázala před přežívanou vizí alespoň do určité míry dočasně uniknout otevřením očí a zavřením očí se do ní zas vrátit. Asi polovina neměla žádný pocit kontroly nad obsahem těchto vizí. Pro většinu lidí bylo náročné během zážitku komunikovat s personálem, polovina dokonce řekla, že pravidelná kontrola jejich zážitek narušovala. Téměř všichni získali ibogainovou zkušeností náhled na své jednání a situace z minulosti.

Rodríguez-Cano et al. (2022) publikovali kvalitativní analýzu subjektivních prožitků lidí, kteří v minulosti užili ibogain a identifikovali několik konkrétních způsobů, jak je tento zážitek ovlivnil. Mezi hlavní faktory jednoznačně patří přehrávaní autobiografických vzpomínek, které může být nápomocné v pochopení příčiny vzniku a udržování závislosti. Participanti také opětovně prožívali některé významné interpersonální interakce, které je vedly k uvědomění, jak jejich chování ovlivňuje lidi okolo nich. Je zajímavé, že pocity viny vystřídali prožitky odpuštění, vděky, sebelásky a smíření. Další skupinou psychologických efektů vyplívajících z této analýzy bylo vyplavení potlačených zážitků a vzpomínek, a podvolení se tomuto procesu, co může pomoct jejich vyřešení a uzavření. Poslední častou skupinou jsou transpersonální, mystické zážitky a vize, které mohou posílit psychospirituální prožívání a podpořit pocit jednoty a spojení se světem. Všichni participanti se po odeznění psychedelických účinků cítili dobře, pokojně a šťastně. Polovina z nich již předtím vyzkoušela jinou formu léčby, která jim takové výrazné benefity nepřinesla (např. farmakoterapie, 12 kroků).

Kohek et al. (2020) identifikovali na vzorce 22 participantů z různých zemí několik častých zážitku včetně "vizuálních halucinací: setkání s předky a entitami, vize krajiny, katastrofických scénářů, zvýšené sebeanalýzy, empatie, lásky a prosociálního chování, dále také katarzi a rozpuštění ega". Účastníci také hlásili přehrání autobiografických vzpomínek na důležité momenty svého života a pocity smrti a znovuzrození. Autoři také zmiňují, že i když po léčbě nastane relaps, neznamená to, že léčba byla zbytečná. To představuje jistou limitaci ve vyhodnocování kvantitativních studií, kdy se sleduje pouze doba abstinence bez jiných ukazatelů kvality života.

Goutarelova hypotéza říká, že intoxikace Ibogainem je podobná REM fázi spánku; obě mají významní vliv na učení a paměť a díky vyšší neuroplasticitě je tak během nich možné posílené nových, pozitivních vzorců (Goutarel et al. 1993, Alper 2001). Na základě tohoto přirovnání, a také mnoha anekdot, kdy lidé po požití ibogainu popisují svůj zážitek jako živý, nebo bdělý sen, nejspíš ibogain často dostává nálepku oneirofrenní substance. Je to pravděpodobné také snaha oddělit jej od jiných psychoaktivních látek, které vyvolávají kvalitativně odlišné prožitky. Underwood et al. (2021) rozporují hypotézu o podobnosti ibogainové intoxikaci a REM spánku z důvodu stimulačních účinků ibogainu, které naopak REM spánek potlačují. Stav bdělého snění kromě toho popisuje jenom první fázi ibogainové intoxikace. Z tradičního pohledu je tento stav vnímán jako trans, stav naprosto odlišný od spánku a snění (Ndoua & Vaghar 2018). Místo toho je ibogainový zážitek možno vnímat jako holotropní, tedy ozdravný, charakterizován dramaticky změněným stavem vědomí a smyslů, intenzivním a neobvyklým emočním prožíváním, a konečně následován změnou v myšlení (Underwood et al. 2021).

9. Diskuse

Ibogainem asistovaná terapie závislostí představuje unikátní způsob léčby. Nejedná se o klasickou farmakoterapii, protože k dosažení benefitů stačí obvykle již jedna aplikace. Naproti tomu opioidní substituce vyžaduje pravidelné užívání. Ibogain je efektivní při detoxifikaci i v dalších fázích léčby závislosti na opioidech. K léčebním aplikacím při jiných závislostech (zejména alkohol, stimulanty) je k dispozicí o něco méně studií, a tady je sporná vhodnost jeho využití při detoxifikaci od těchto látek kvůli zvýšenému riziku nežádoucích účinků. Specifická farmakoterapie na snížení bažení při závislosti na stimulantech nebo alkoholu není vůbec k dispozici. Je ale nutno dodat, že účinnost ibogainu je vhodné podpořit také psychosociálními intervencemi (Dickinson et al. 2015, Mash et al. 2018). Ty mohou být v léčbě závislostí sice účinné i samostatně, ale ve všeobecnosti bývají často vhodně kombinovány s další farmakoterapií (dle bio-psycho-socio-spirituálního modelu závislosti, Kalina et al. 2015, Boness et al. 2023). Komplexní terapie včetně požití ibogainu může kromě toho poskytnout přidanou hodnotu ve formě zvýšené neuroplasticity a jakéhosi "neuroresetu" (Alper 2001, Gallo et al. 2009, Litjens & Brunt 2016, Gomes & Tofoli 2022, Mash 2023). Tyto faktory mohou sehrávat významnou roli v léčbě závislosti.

Zejména kvůli kardiotoxicitě ibogainu existuje snaha využívat jiné, příbuzné látky s lepším bezpečnostním profilem. Jedná se nejčastěji o aktivní metabolit ibogainu, noribogain, a jeho syntetický kongener, 18-MC, ale předmětem zájmu je i extrakce či biosyntéza dalších molekul (Cameron et al. 2020, Iyer et al. 2021). Noribogain a 18-MC se jeví jako bezpečnější, a existují také předběžné důkazy o jejich účinnosti, jsou však zatím méně přesvědčivé než v případě ibogainu (Glue et al. 2015b, Glue et al, 2016, Wasko et al. 2018, Köck et al. 2022). Noribogain ani 18-MC nevyvolávají změněné stavy vědomí, nepůsobí psychedelické, halucinogenní, disociativní, ani oneirofrenní zážitky, jejich užití proto nelze popsat jako transformativní (Lavaud & Massiot 2017, Wasko et al. 2018, Iyer et al. 2021). I když mají zajímavý, potenciálně účinný farmakologický profil, léčba s jejich využitím postrádá onen nezanedbatelný aspekt, a sice psychedelický zážitek (Heink et al. 2017, Kohek et al. 2020, Rodríguez-Cano et al. 2022). Lidé během intoxikace ibogainem zažívají rekapitulaci celého života, opětovně prožívají minulá traumata nebo významné životní události, komunikují s předky nebo jakousi vyšší mocí. Ibogainový zážitek bývá někdy přirovnán k zážitkům blízkým smrti (používá se označení NDE = Near Death Experience). I když je ibogain rychle metabolizován na noribogian, který dlouhodobě ovlivňuje některé klíčové systémy v centrální nervové soustavě, a jistě se na udržení abstinence významnou mírou podílí, psychologický vliv intenzivní psychedelické zkušenosti pravděpodobně také sehrává důležitou roli. V tradiční kultuře je právě psychedelický trans to, co je považováno za ozdravný element ibogainového rituálu (Ndoua & Vaghar 2018.).

Je ale také nutno říct, že ne každý musí mít zájem takový zážitek podstoupit. Proto má vývoj nových, příbuzných látek bez psychedelických účinků jistě své opodstatnění. Další, i když marginální nevýhoda ibogainu, podobně jako jiných klasických psychedelik v klinickém výzkumu, je prakticky neproveditelné zaslepení studie. Právě důsledné zaslepené studie účinnosti na dostatečně velkém, reprezentativním vzorku během dostatečné dlouhé doby jsou to, co v této oblasti zatím stále chybí. Jejich realizace je sice náročnější než studium detoxifikace s použitím ibogainu, které většinou přinesly pozitivní výsledky, no mohly by poskytnout cenné poznatky využitelné v budoucí léčbě závislostí.

Aktuálně se ibogainová terapie stále často odehrává v undergroundovém, nekontrolovaném settingu, co přináší množství rizik (viz. kapitola 7). Ke většině ze 36 publikovaných případů úmrtí souvisejících s užitím ibogainu došlo právě v nekontrolovaném settingu, bez dostatečně detailních předchozích vyšetření a bez lékařského dohledu. Pokud byl lékařský dohled přítomen, často byla prohlédnuta důležitá preexistující srdeční diagnóza nebo jiná kontraindikace (Příloha 1). Míru mortality určit nelze, protože data o těchto úmrtích pochází z různých zdrojů, včetně kazuistik lidí hospitalizovaných při pokusu o samoléčbu ibogainem. Spolehlivé údaje o celoživotní prevalenci užití ibogainu také neexistují, ale mimo odbornou literaturu a oficiální zdroje existují odhady, že ibogain užilo od 60. let 20. století mimo Afriku 10–40 tisíc lidí (Nuwer 2023). V České republice funguje několik e-shopu, odkud lze ibogain zcela legálně objednat a použít k samoléčbě, případně lze využít služby soukromého poskytovatele vycházejícího z tradiční kultury Bwiti, zcela mimo systém zdravotnictví (viz. kapitola 5.2.). Kvalitní údaje o prevalenci užití ibogainu nejsou známy na globální, evropské, ani národní (české) úrovni, nicméně s největší pravděpodobností je velice nízká. Národní psychedelický výzkum, který měl za cíl zmapovat užívání psychedelik v České republice, odhalil že s ibogainem mělo zkušenost 2,3 % účastníků průzkumu (n = 1415). Ibogain skončil na 22. místě z 29 látek s psychedelickým účinkem uvedených v dotazníku (Kočárová et al. 2021). Skutečná prevalence by měla být ještě mnohem nižší, protože participanti Národního psychedelického výzkumu netvoří reprezentativní soubor, ale tvoři ho lidi, pro které je tohle téma atraktivní, a proto se průzkumu zúčastnili.

Kvalitní léčba v privátních zdravotnických zařízeních sice v některých zemích, kde ibogain není ilegální, existuje, no pro většinu běžné populace je velice špatně dostupná. Například léčba ibogainem na soukromé klinice v Mexiku stojí nejméně 10 tisíc dolarů, v léčebném centru v Portugalsku pak téměř 7 tisíc eur (Ibogaine Treatment Center in Cancun, Mexico, 2023, Tabula Rasa Retreat, 2023). To je pro naprostou většinu potenciálních klientů nepřekonatelnou bariérou k jejímu využití. Nemluvě o tom, že ve většině zemí je zcela nedostupná, takže využít ji mohou jen majetní lidé, kteří si mohou dovolit vycestovat. Jelikož se jedná o pobytovou léčbu v zařízení pod neustálým lékařským dohledem, uvedená

částka nemusí být nutně nepřiměřená. Pobytová léčba je vždy nákladná, ale pokud je hrazena ze zdravotního pojištění, její dostupnost se významně zvyšuje. Dostupnost bezpečné a účinné léčby v souladu s aktuálním vědeckým poznáním je přitom jedním ze základních lidských práv. Jedním z důvodů, proč je tak náročné přenést psychedelika do klinické praxe, může být nezájem farmaceutických firem o tento sektor, neboť v přírodě se vyskytující látky nelze monopolizovat a patentovat (McGuire et al. 2023).

10. Závěr

Tato bakalářská práce představuje shrnutí klíčových poznatků o ibogainu a jeho terapeutickém potenciálu v léčbě závislostí. Ibogain je potenciálně efektivní v léčbě závislostí, ale na definitivní závěry jsou potřebné další důkazy. Jeho užití se pojí se závažnými, potenciálně fatálními riziky, který je ale za splnění určitých podmínek možné předcházet. Unikátní vlastností ibogainu je jeho komplexní účinek, a to jak z objektivního, farmakologického pohledu, tak z pohledu subjektivního, psychosociálního. Dlouhodobá aktivita v mnohých systémech centrální nervové soustavy v kombinaci s intenzivním psychedelickým prožitkem ve fázi akutní intoxikace ibogainem se nepodobají účinku žádné jiné látky. Kromě toho může ibogain sloužit jako efektivní nástroj při zvládáni detoxifikace od opioidů. I s přihlédnutím na všechny benefity je však potřeba pamatovat na to, že ibogain nepředstavuje kouzelnou pilulku, která kohokoli záhy vyléčí ze závislosti. Kromě toho, jeho implementace do legitimního, dostupného systému léčby je zatím v nedohlednu. V budoucnu však může představovat inovativní způsob léčby pro určitou skupinu lidí, kteří se potýkají se závislostí.

11. Seznam použité literatury

Aćimović, T., Atanasijević, T., Denić, K., Lukić, V., Popović, V., & Bogdanović, M. (2021). Death due to consumption of ibogaine: Case report. *Forensic Science, Medicine and Pathology*, 17(1), 126-129.

Alper, K. R. (2001). Ibogaine: A Review. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, 56, 1-38.

Alper, K. R., Bastiaans, J., Luciano, D. J., Frenken, G. M., & Lotsof, H. S. (1999). Treatment of acute opioid withdrawal with ibogaine. *American Journal on Addictions*, 8(3), 234-242.

Alper, K. R., Lotsof, H. S., & Kaplan, C. D. (2008). The ibogaine medical subculture. *Journal of Ethnopharmacology*, 115(1), 9-24.

Alper, K. R., Stajić, M., & Gill, J. R. (2012). Fatalities temporally associated with the ingestion of ibogaine. *Journal of Forensic Sciences*, 57(2), 398-412.

Bahji, A., Forsyth, A., Groll, D., & Hawken, E. R. (2020). Efficacy of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-psychopharmacology, & Biological Psychiatry*, 96, 109735.

Barsuglia, J. P., Polanco, M., Palmer, R., Malcolm, B. J., Kelmendi, B., & Calvey, T. (2018): A case report SPECT study and theoretical rationale for the sequential administration of ibogaine and 5-MeO-DMT in the treatment of alcohol use disorder. In (1st ed.), 242. *Progress in Brain Research*. Elsevier B.V.

Bender, D. A., & Hellerstein, D. J. (2022). Assessing the risk–benefit profile of classical psychedelics: clinical review of second-wave psychedelic research. *Psychopharmacology*, 239(6), 1907–1932.

Boness, C. L., Votaw, V. R., Schwebel, F. J., Moniz-Lewis, D. I. K., McHugh, R. K., & Witkiewitz, K. (2023). An evaluation of cognitive behavioral therapy for substance use disorders: A systematic review and application of the society of clinical psychology criteria for empirically supported treatments. *Clinical Psychology: Science and Practice*.

Bouso, J. C., Fornís, I., Vilamala, M. V., De Loenen, B., Sainz-Cort, A., Jiménez-Garrido, D. F., Santos, R. G. D., Hallak, J. E. C., Alcázar-Córcoles, M. Á., & Jenks, C. J. (2020). An analytical study of iboga alkaloids contained in Tabernanthe iboga-derived products offered by ibogaine treatment providers. Revista De Psiquiatria Clinica, 47(2), 51–54.

Brown, T. D. (2013). Ibogaine in the Treatment of Substance Dependence. Current Drug Abuse Reviews, 6(1), 3–16.

Brown, T. D., & Alper, K. (2018). Treatment of opioid use disorder with ibogaine: detoxification and drug use outcomes. American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 44(1), 24–36.

Brown, T. D., Noller, G., & Denenberg, J. O. (2019). Ibogaine and Subjective Experience: Transformative States and Psychopharmacotherapy in the Treatment of Opioid Use Disorder. Journal of Psychoactive Drugs, 51(2), 155–165.

Brown, T. K., Noller, G. E., & Denenberg, J. O. (2019). Ibogaine and subjective experience: Transformative states and psychopharmacotherapy in the treatment of opioid use disorder. *Journal of Psychoactive Drugs, 51*(2), 155-165.

Cameron, L. P., Tombari, R. J., Lu, J., Pell, A. J., Hurley, Z. Q., Ehinger, Y., Vargas, M. V., McCarroll, M. E., Taylor, J. A., Myers-Turnbull, D., Liu, T., Yaghoobi, B., Laskowski, L. J., Anderson, E. I., Zhang, G., Viswanathan, J., Brown, B., Tjia, M., Dunlap, L. E., . . . Olson, D. L. (2020). A non-hallucinogenic psychedelic analogue with therapeutic potential. Nature, 589(7842), 474–479.

Cienki, J., Mash, D. C., Hearn, W. (2001). Ibogaine fatalities. *Clinical Toxicology* 39(5), 547.

ClinicalTrials.gov (2022a). Preliminary Efficacy and Safety of Ibogaine in the Treatment of Methadone Detoxification. Dostupné online (02. 07. 2023): https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0400394.

ClinicalTrials.gov (2022b). A Study of Oral Ibogaine in Opioid Withdrawal. Dostupné online (02. 07. 2023): https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05029401.

ClinicalTrials.gov (2023). Ibogaine in the Treatment of Alcoholism: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Escalating-dose, Phase 2 Trial. Dostupné online (02. 07. 2023): https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03380728.

Cloutier-Gill, L., Wood, E., Millar, T., Ferris, C., & Eugenia Socias, M. (2016). Remission of severe opioid use disorder with ibogaine: A case report. *Journal of Psychoactive Drugs,* 48(3), 214-217.

Corkery, J. M. (2018). Ibogaine as a treatment for substance misuse: Potential benefits and practical dangers. *Progress in Brain Research*, 217-257.

Davis, A. K., Barsuglia, J. P., Windham-Herman, A., Lynch, M., & Polanco, M. (2017). Subjective effectiveness of ibogaine treatment for problematic opioid consumption: Short – and long-

term outcomes and current psychological functioning. *Journal of Psychedelic Studies, 1*(2), 65-73.

DemeRx (2023). Developing Non-Addictive Treatments for Drug & Alcohol Abuse. Dostupné online (02. 07. 2023): https://www.demerx.com/.

Dickinson, J., McAlpin, J., Wilkins, C., Fitzsimmons, C., Guion, P., Paterson, T., & Chaves, B. M. D. (2015). Clinical guidelines for ibogaine-assisted detoxification. The Global Ibogaine Therapy Alliance.

dos Santos, R. G., Bouso, J. C., & Hallak, J. E. C. (2017). The antiaddictive effects of ibogaine: A systematic literature review of human studies. *Journal of Psychedelic Studies*, 1(1), 20–28.

Farrow, S., Kamileen, M. O., Caputi, L., Bussey, K., Mundy, J. A., McAtee, R. C., Stephenson, C. R. J., & O'Connor, S. E. (2019). Biosynthesis of an Anti-Addiction Agent from the Iboga Plant. Journal of the American Chemical Society, 141(33), 12979–12983.

Farrow, S., Kamileen, M. O., Meades, J., Ameyaw, B., Xiao, Y., & O'Connor, S. E. (2018). Cytochrome P450 and O-methyltransferase catalyze the final steps in the biosynthesis of the anti-addictive alkaloid ibogaine from Tabernanthe iboga. *Journal of Biological Chemistry*, 293(36), 13821–13833.

Forsyth, B., Machado, L., Jowett, T., Jakobi, H., Garbe, K., Winter, H., & Glue, P. (2016): Effects of low dose ibogaine on subjective mood state and psychological performance. Journal of Ethnopharmacology, 189, 10–13.

Gallo, C., Renzi, P., Loizzo, S., Loizzo, A., Capasso, A., & Elena, R. (2009). Tabernanthe iboga: a Comprehensive Review. *Pharmacologyonline* 3: 906-920.

Geoffroy, P., & Weis, H. (2017): Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic evaluation of a noribogaine multiple-dose regimen in opioid-dependent subjects. The American Journal on Addictions, 26(3), 232–293.

Glue, P., Cape, G., Tunnicliff, D., Lockhart, M., Lam, F., Hung, N., Harland, S., Devane, J., Crockett, R. S., Howes, J., Darpo, B., Zhou, M., Weis, H., Friedhoff, L. (2016). Ascending single-dose, double-blind, placebo-controlled safety study of Noribogaine in opioid-dependent patients. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 5(6), 460-468.

Glue, P., Lockhart, M., Lam, F., Hung, N., Hung, C., & Friedhoff, L. (2015b). Ascending-dose study of Noribogaine in healthy volunteers: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and Tolerability. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 55(2), 189-194.

Glue, P., Winter, H., Garbe, K., Jakobi, H., Lyudin, A., Lenagh-Glue, Z., & Hung, C. T. (2015a). Influence of CYP2D6 activity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single 20 mg dose of ibogaine in healthy volunteers. The Journal of Clinical Pharmacology, 55(6), 680–687.

Gomes, B. R., & Tofoli, L. F. (2022). A sacred plant of neuronal effect: the use of ibogaine in addiction treatments in Brazil. *Anthropology of Consciousness*, 33(2), 333–357.

Gonzalez, B., Fagundez, C., Peixoto de Abreu Lima, A., Suescun, L., Sellanes, D., Seoane, G., & Carrera, I. (2021). Efficient Access to the Iboga Skeleton: Optimized Procedure to Obtain Voacangine from Voacanga africana Root Bark. ACS Omega.

Goutarel, R., Gollnhofer, O, & Sillans R. (1993). Pharmacodynamics and therapeutic applications of Iboga and Ibogaine. Psychedelic Monographic Essays 1993; 6: 71–111.

Health and Disability Commissioner (2015). A Report by the Health and Disability Commissioner (13HDC00966). Dostupné online (04. 02. 2022): https://www.hdc.org.nz/media/1631/13hdc00966.pdf.

Heink, A., Katsikas, S. L., & Lange-Altman, T. (2017). Examination of the Phenomenology of the Ibogaine Treatment Experience: Role of Altered States of Consciousness and Psychedelic Experiences. Journal of Psychoactive Drugs, 49(3), 201–208.

Chèze, M., Lenoan, A., Deveaux, M., & Pépin, G. (2008). Determination of ibogaine and Noribogaine in biological fluids and hair by LC–ms/MS after tabernanthe iboga abuse. *Forensic Science International*, 176(1), 58-66.

Chrisantem (2023). Chrisantem "Nzambe" Macháček – Terapeut, fotograf, výtvarník, majitel Ladírna.cz. Dostupné online (02. 07. 2023): https://chrisantem.cz/.

Iboga terapie – Ibogain (2023). Dostupné online (02. 07. 2023): https://leceniibogou.cz/.

Iboga terapie a BWITI ceremonie – alternativní léčení (2023). IbogaSpirit. Dostupné online (02. 07. 2023): https://www.ibogaspirit.cz/.

Ibogaine Treatment Center in Cancun, Mexico. (2023). Beond. Dostupné online (22. 05. 2023): https://www.beond.us/

IbogaKing (2023). 100% Premium Iboga. Dostupné online (02. 07. 2023): https://www.ibogaking.cz/.

ICEERS (2022). Iboga Charting a Path Forward: Conclusions and Recommendations. Dostupné online (02. 07. 2023): https://www.iceers.org/iboga-charting-a-path-forward-conclusions-and-recommendations/.

ICEERS (2023). International Center for Ethnobotanical Education, Research, and Service. Dostupné online (02. 07. 2023): https://www.iceers.org/.

INCB (2023). International Narcotics Control Board. Dostupné online (02. 07. 2023): https://www.incb.org/.

Iyer, R., Favela, D., Zhang, G., & Olson, D. L. (2021). The iboga enigma: the chemistry and neuropharmacology of iboga alkaloids and related analogs. *Natural Product Reports*, 38(2), 307–329.

Jalal, S., Daher, E., & Hilu, R. (2013). A case of death due to ibogaine use for heroin addiction. *The American Journal on Addictions*, 22(3), 302-302.

Kalina, K. (2015). Klinická adiktologie. Praha: Grada Publishing, 2015. Psyché.

Knuijver, T., Schellekens, A. F. A., Belgers, M., Donders, R., Van Oosteren, T. A., Kramers, C., & Verkes, R. (2021). Safety of ibogaine administration in detoxification of opioid-dependent individuals: a descriptive open-label observational study. *Addiction*, 117(1), 118–128.

Köck, P., Froelich, K., Walter, M., Lang, U., & Dürsteler, K. M. (2022). A systematic literature review of clinical trials and therapeutic applications of ibogaine. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 108717.

Kočárová, R., Kňažek, F., Bláhová, B., Plevková, M., Postránecká, Z., Klobušníková, K., & Chomynová, P. (2021). Národní psychedelický výzkum 2019–2021. *Zaostřeno* 7 (2), 1–16.

Koenig, X., & Hilber, K. (2015). The Anti-Addiction Drug Ibogaine and the Heart: A Delicate Relation. Molecules, 20(2), 2208–2228.

Kohek, M., Ohren, M., Hornby, P., Alcázar-Córcoles, M. Á., & Bouso, J. C. (2020). The Ibogaine Experience: A Qualitative Study on the Acute Subjective Effects of Ibogaine. Anthropology of Consciousness, 31(1), 91–119.

Kontrimaviciute, V., Mathieu, O., Mathieu-Daude, J., Vainauskas, P., Casper, T., Baccino, E., & Bressolle, F. M. (2006). Distribution of ibogaine and Noribogaine in a man following a poisoning involving root bark of the tabernanthe iboga shrub. *Journal of Analytical Toxicology*, 30(7).

Krengel, F., Dickinson, J., Jenks, C., & Reyes-Chilpa, R. (2020). Quantitative Evaluation of a Mexican and a Ghanaian Tabernaemontana Species as Alternatives to Voacanga africana for the Production of Antiaddictive Ibogan Type Alkaloids. *Chemistry & Biodiversity*, 17(5).

Kumačenge (2023). České Bwiti ibogové „doupě“ Kumačenge – Ibogové Terapie a Ceremonie. Dostupné online (02. 07. 2023): https://kumacenge.cz/.

Ladírna (2023). Ladírna.cz. Dostupné online (02. 07. 2023): https://ladirna.cz/.

Lavaud, C., & Massiot, G. (2017). The Iboga Alkaloids. In Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe (pp. 89–136). *Springer Science+Business Media*.

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

Luciano, D. (1998): Observations on treatment with ibogaine. *The American journal on addictions*, 7(1), 89–90

Malcolm, B. J., Polanco, M., & Barsuglia, J. P. (2018). Changes in withdrawal and craving scores in participants undergoing opioid detoxification utilizing ibogaine. *Journal of Psychoactive Drugs, 50*(3), 256-265.

Mash, D. C. (2023). IUPHAR – invited review – Ibogaine – A legacy within the current renaissance of psychedelic therapy. *Pharmacological Research*, 106620.

Mash, D. C., Duque, L., Page, B., & Allen-Ferdinand, K. (2018). Ibogaine detoxification transitions opioid and cocaine abusers between dependence and abstinence: Clinical observations and treatment outcomes. Frontiers in Pharmacology 9.

Mash, D. C., Kovera, C. A., Buck, B. E., Norenberg, M. D., Shapshak, P., Hearn, W. L., & Sanchez-Ramos, J. (1998). Medication development of ibogaine as a pharmacotherapy for drug dependence. *PubMed*, 844, 274–292.

Mash, D. C., Kovera, C. A., Pablo, J., Tyndale, R. F., Ervin, F. D., Williams, I. C., Singleton, E. G., & Mayor, M. (2000). Ibogaine: Complex pharmacokinetics, concerns for safety, and preliminary efficacy measures. Annals of the New York Academy of Sciences, 914(1), 394-401.

Mash, D. C., Kovera, C. A., Pablo, J., Tyndale, R., Ervin, F. R., Kamlet, J. D., & Hearn, W. L. (2001): Ibogaine in the treatment of heroin withdrawal. The alkaloids 56. Chemistry and Biology (pp. 155–171).

Mazoyer, C., Carlier, J., Boucher, A., Péoc'h, M., Lemeur, C., & Gaillard, Y. (2013). Fatal case of a 27-year-old male after taking iboga in withdrawal treatment: GC-MS/MS determination of ibogaine and ibogamine in iboga roots and postmortem biological material. *Journal of Forensic Sciences*, 58(6), 1666-1672.

McGuire, A. L., Lynch, H. F., Grossman, L. A., & Cohen, I. G. (2023). Pressing regulatory challenges for psychedelic medicine. *Science*, 380(6643), 347–350.

Meisner, J. A., Wilcox, S. R., & Richards, J. B. (2016). Ibogaine-associated cardiac arrest and Death: Case report and review of the literature. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 6(2), 95-98.

MIKRO – terapie (2023). Dostupné online (02. 07. 2023): https://ibogaterapie.com/.

Ndoua, P. D. N., & Vaghar, K. (2018). Bwiti, iboga, trance and healing in Gabon. Mental Health, Religion & Culture, 21(8), 755–762

Noller, G. E., Frampton, C. M., & Yazar-Klosinski, B. (2018). Ibogaine treatment outcomes for opioid dependence from a twelve-month follow-up observational study. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 44(1), 37-46.

Noller, G. E., Frampton, C. M., & Yazar-Klosinski, B. (2018). Ibogaine treatment outcomes for opioid dependence from a twelve-month follow-up observational study. The American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 44(1), 37-46.

Nuwer, R. (2023). The psychoactive drug ibogaine could save lives—and everyone wants to cash in. National Geographic. Dostupné online (02. 07. 2023): https://www.nationalgeographic.com/animals/article/ibogaine-pschedelic-drug-root-fair-trade-gabon.

Ona, G., Rocha, J. S., Bouso, J. C., Hallak, J. E. C., Borràs, T., Colomina, M. T., & Santos, R. G. D. (2021). The adverse events of ibogaine in humans: an updated systematic review of the literature (2015–2020). Psychopharmacology, 239(6), 1977–1987.

Papadodima, S. A., Dona, A., Evaggelakos, C. I., Goutas, N., & Athanaselis, S. A. (2013). Ibogaine related sudden death: A case report. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 20(7), 809-811.

Prior, P. L., & Prior, S. L. (2014): Ibogaine effect on cocaine craving and use in dependent patients – A double-blind, placebo-controlled pilot study. *Journal of Addiction Therapy*, 1(1), 003.

Ritchie, H., & Roser M. (2019). "Drug Use" - OurWorldInData.org. Dostupné online (02. 07. 2023): https://ourworldindata.org/drug-use.

Rodríguez-Cano, B. J., Kohek, M., Ona, G., Alcázar-Córcoles, M. Á., Santos, R. G. D., Hallak, J. E. C., & Bouso, J. C. (2022). Underground ibogaine use for the treatment of substance use disorders: A qualitative analysis of subjective experiences. *Drug and Alcohol Review*, 42(2), 401–414.

Rocha, J. M., Reis, J. a. S., Bouso, J. C., Hallak, J. E. C., & Santos, R. G. D. (2023). Identifying setting factors associated with improved ibogaine safety: a systematic review of clinical studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.*

Sheppard, S. G. (1994). A preliminary investigation of ibogaine: Case reports and recommendations for further study. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 11(4), 379-385.

Schenberg, E. E., De Castro Comis, M. A., Chaves, B. R., & Da Silveira, D. X. (2014). Treating drug dependence with the aid of ibogaine: A retrospective study. *Journal of Psychopharmacology, 28*(11), 993-1000.

Schlag, A. K., Aday, J. S., Salam, I., Neill, J. C., & Nutt, D. J. (2022). Adverse effects of psychedelics: From anecdotes and misinformation to systematic science. *Journal of Psychopharmacology*, 36(3), 258–272

Underwood, M. S., Bright, S., & Lancaster, B. L. (2021). A narrative review of the pharmacological, cultural and psychological literature on ibogaine. Journal of Psychedelic Studies, 5(1), 44–54.

Wasko, M. J., Witt-Enderby, P. A., & Surratt, C. K. (2018). DARK Classics in Chemical Neuroscience: Ibogaine. *ACS Chemical Neuroscience*, 9(10), 2475–2483.

Wilkins, C., dos Santos, R. G., Sol´a, J., Aixal´a, M., Cura, P., Moreno, E., Alc´azar C´orcoles, M.´A., Hallak, J. E. C., & Bouso, J. C. (2017): Detoxification from methadone using low, repeated, and increasing doses of ibogaine: A case report. *Journal of Psychedelic Studies*, 1(1), 29–34.

Wilson, C., Millar, T., & Matieschyn, Z. (2020). Novel treatment of opioid use disorder using ibogaine and iboga in two adults. *Journal of Psychedelic Studies, 4*(3), 149-155.

World Health Organization (2013). Opioid Overdose: Preventing and Reducing Opioid Overdose Mortality. Dostupné online (02. 07. 2023):

https://www.who.int/publications/i/item/opioid-overdose-preventing-and-reducing-opioid-overdose-mortality.

World Health Organization (2021). Opioid Overdose. Dostupné online (02. 07. 2023): https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose.

Yeung, C., & Baranchuk, A. (2022). Chapter 1 - Overview of torsades de pointes. In J. D. Tisdale (Ed.), *Torsades de Pointes* (pp. 1–26). Academic Press.

12. Seznam tabulek

Tabulka 1: Afinita a aktivta ibogainu, noribogainu a 18-MC na vazebních místech sestavena dle Litjens & Brunt 2016, Wasko et al. 2018, Mash 2023……..12

Tabulka 2: Přehled klinických studií ibogainu. Ve studiích označených * byl stejný výzkumný soubor, studie označené ** ještě nebyli publikovány. DBPCT = Double Blind Placebo Controlled Trial, RDBPCT = Randomized Double Blind Placebo Controlled Trial. Do tabulky jsou také zahrnuty ještě probíhající, nepublikované klinické studie dle portálu ClinicalTrials.gov, přičemž počet participantů je uveden s otazníkem (?), protože studie ještě nejsou ukončeny……31

13. Seznam obrázků

Obrázek 1: Tabernanthe iboga (A; zdroj: iceers.org), Voacanga africana (B; zdroj: Kondah – Wikimedia Creative Commons), habitus obou rostlin a chemické struktury jejich hlavních alkaloidů (C; zdroj: Gonzalez et al. 2021)……10

Obrázek 2: Kořen rostliny Tabernanthe iboga v celku a drcený (A; zdroj: terpenesandtesting.com), v kapslích (B; zdroj: medsconsulting.com), extrakt alkaloidů Tabernanthe iboga (C; pachamamaherbs.com), ibogain hydrochlorid (D; zdroj: ibogaceremony.com)……15

Obrázek 3: Tradiční ibogainová ceremonie kmene Bwiti v Gabonu (zdroj: psymposia.com)……..15

Obrázek 4: Elektrokardiograf normální srdeční činnosti (A), srdeční činnosti na začátku (B) a během ''torsades de pointes'' (C), zdroj: Yeung & Baranchuk 2022……..23

14. Seznam příloh

Příloha 1: Přehled úmrtí souvisejících s podáním ibogainu publikovaných v odborné literatuře. Sleva je uvedeno chronologické pořadí případu; identifikátor publikace, která o případu informuje; rok (? = nejistota) a místo (země) úmrtí; pohlaví (M = muž, Ž = žena) a věk oběti; specifikace použité látky (dávka, forma a zdroj); diagnózy, které byly oběti a/nebo osobě poskytující ibogain známy před jeho podáním (pokud není uvedena závislost, absolvovala oběť ibogainovou terapii z jiných důvodů); příznaky před smrtí; příčina a okolnosti smrti; zda byl ibogain podán v rámci výzkumu, zda byla oběť při užití ibogainu pod lékařským dohledem; a zda byla oběť před jeho podáním podrobena lékařskému vyšetření. Pokud v tabulce chybí informace, nebyla v použitém zdroji uvedena.

15. Přílohy

Příloha 1: Přehled úmrtí souvisejících s podáním ibogainu publikovaných v odborné literatuře. Sleva je uvedeno chronologické pořadí případu; identifikátor publikace, která o případu informuje; rok (? = nejistota) a místo (země) úmrtí; pohlaví (M = muž, Ž = žena) a věk oběti; specifikace použité látky (dávka, forma a zdroj); diagnózy, které byly oběti a/nebo osobě poskytující ibogain známy před jeho podáním (pokud není uvedena závislost, absolvovala oběť ibogainovou terapii z jiných důvodů); příznaky před smrtí; příčina a okolnosti smrti; zda byl ibogain podán v rámci výzkumu, zda byla oběť při užití ibogainu pod lékařským dohledem; a zda byla oběť před jeho podáním podrobena lékařskému vyšetření. Pokud v tabulce chybí informace, nebyla v použitém zdroji uvedena.

#	Zdroj	Rok a místo	Oběť	Dávka, forma a zdroj	Známé diagnózy	Příznaky před smrtí	Příčina a okolnosti smrti	Výzkum	Dohled lékaře	Vyšetření
1.	Alper 2001	1990, Francie	Ž, 44	4,5 mg/kg ibogain HCl (300 mg)	Hypertenze	Přestala reagovat na podněty	4 hodiny po podání selhání srdce, později zjištěna závažná ateroskleróza koronárních tepen, překonaný infarkt myokardu v minulosti	Ne	Ano, ibogain podaný psychiatrem	?
2.	Alper et al. 1999	1993, Nizozemsko	Ž, 24	29 mg/kg ibogainu, legální zdroj	Závislost na heroinu	Bolesti svalů, nauzea	Apnoe pravděpodobně následkem aspirace 19 hodin po podání ibogainu, podezření na intoxikaci heroinem po podaní ibogainu (nález parafernálií)	Ano	Ne	?
3.	Cienki et al. 2001	1998 (?), USA	Ž, 24	29 mg/kg	Závislost na heroinu	Bolesti zad, zvracení	19 hodin po užití kolaps, bez pokusu o resuscitaci	Ne	Ne	Ne

#	Zdroj	Rok a místo	Oběť	Dávka, forma a zdroj	Známé diagnózy	Příznaky před smrtí	Příčina a okolnosti smrti	Výzkum	Dohled lékaře	Vyšetření
4.	Alper et al. 2012	1999, USA	M, 36	16–20 (pravděpodobně) mg/kg ibogain HCl	Závislost na opioidech a kokainu, deprese	Nalezený doma, při tele objevena injekční stříkačka	8-9 hodin po užití následkem akutní kombinované intoxikace ibogainem, opioidy a kokainem	Ne	Ne	Ne
5.	Alper et al. 2012	2000, UK	M, 40	6000 mg extraktu *Tabernanthe iboga* během 6 hodin	Závislost na opioidech, virová hepatitida C	Zvracení	Smrt 40 hodin po užití, poté zjištěná fibróza jater, edém plic a mozku	Ne	Ne	?
6.	Cienki et al. 2001	2001 (?), USA	M, 40	85 mg/kg	Závislost na heroinu	Gastrointestinální příznaky	24 hodin po požití zkolaboval, pokus o resuscitaci nebyl úspěšný	Ne	Ne	Ne
7.	Alper et al. 2012	2002, Německo	Ž, 35	8 mg/kg ibogain HCl (500 mg)	Vrozená vada srdce operovaná v dětství	Den před podáním hlásila, že se necítí dobře	Příčinou selhání srdce, zjištěna ateroskleróza koronárních arterií	Ne	?	?
8.	Alper et al. 2012	2003, Mexiko	M, 54	13 mg/kg ibogain HCl	Závislost na opioidech, alkoholu a cigaretách, obezita	?	60 hodin po požití, příčinou plicní embolie	Ne	Ano, specializované zdravotnické zařízení	Pravděpodobně krevní testy, EKG, zdravotná a psychiatrická anamnéza
9.	Alper et al. 2012	2003, USA	M, 32	Neregulovaný zdroj	Závislost na opioidech a kokainu	Neznámé, pokus o svépomocnou detoxifikaci	Nalezen po smrti doma, příčinou intoxikace ibogainem, zjištěna ateroskleróza koronárních arterií	Ne	Ne	Ne

#	Zdroj	Rok a místo	Oběť	Dávka, forma a zdroj	Známé diagnózy	Příznaky před smrtí	Příčina a okolnosti smrti	Výzkum	Dohled lékaře	Vyšetření
10.	Alper et al. 2012	2004, Mexiko	M, 45	15 mg/kg ibogain HCl	Závislost na opioidech a alkoholu, obezita, kardiostimulátor	?	20 hodin po požití, příčinou akutní hemoragická pankreatitida	Ne	Ano, specializované zdravotnické zařízení	Pravděpodobně krevní testy, EKG, zdravotná a psychiatrická anamnéza
11.	Alper et al. 2012	2005, Mexiko	Ž, 48	14 mg/kg ibogain HCl	Závislost na opioidech, nedávno absolvovaný gastrický bypass	?	2 dny po podání náhlá srdeční smrt spojená s akutním infarktem myokardu, komplikovaná chronickou fibromyalgií a zatajeným užíváním benzodiazepinů (potvrzeno toxikologicky)	Ne	Ano, specializované zdravotnické zařízení	Pravděpodobně krevní testy, EKG, zdravotná a psychiatrická anamnéza
12.	Alper et al. 2012	2005, Mexiko	M, 51	12 mg/kg ibogain HCl	Závislost na opioidech, pervitinu a alkoholu	?	24 hodin po podání zástava srdce a dýchání, akutní infarkt myokardu	Ne	Ano, specializované zdravotnické zařízení	Pravděpodobně krevní testy, EKG, zdravotná a psychiatrická anamnéza
13.	Corkery, 2018	2005, UK	M, 36	Neregulovaný zdroj	Závislost na heroinu	Zvracení	Asi 18 hodin po podání, pravděpodobně následkem interakce více drog, toxikologie pozitivní na ibogain, opioidy, benzodiazepiny, alkohol, cannabis	Ne	Ne	?

#	Zdroj	Rok a místo	Oběť	Dávka, forma a zdroj	Známé diagnózy	Příznaky před smrtí	Příčina a okolnosti smrti	Výzkum	Dohled lékaře	Vyšetření
14.	Alper et al. 2012	2005, USA	M, 43	Neregulovaný zdroj, ibogain HCl	Závislost na opioidech a alkohole	Zástava srdce, tonicko-klonický záchvat 17 hodin po podání	27 hodin po podání, zjištěná chlopňová vada, dilatační kardiomyopatie, ateroskleróza koronárních arterií, edém plic, virová hepatitida B	Ne	Ne	Pravděpodobně krevní testy, EKG, zdravotná a psychiatrická anamnéza
15.	Mazoyer et al. 2013	2006, Francie	M, 27	Údajně čajová lžička prášku z kůry kořene *Tabernanthe iboga*, neregulovaný zdroj	Závislost na opioidech, benzodiazepinech, alkoholu, kokainu, cracku, amfetaminech	?	Vdechnutí žaludečního obsahu a asfyxie, přítomnost benzodiazepinů a metadonu	Ne	Ne	Ne
16.	Kontrimavicute et al. 2006	2006, Francie	M, 48	Neznámé množství prášku z kůry kořene *Tabernanthe iboga*	Historie zneužívání návykových látek	Problémy s dýcháním a chůzí, zvracení, halucinace	53 hodin po požití poslední dávky známky předávkování, edém plic	Ne	Ne	?
17.	Alper et al. 2012	2006, Francie	M, 27	Pravděpodobně cca. 20 000 mg prášku z kůry kořene *Tabernanthe iboga* (7,2 % ibogain, 0,6 % ibogamin)	Závislost na cracku, kokainu, benzodiazepinech, alkoholu, opioidech	?	Do 20 hodin po užití nalezen mrtvý v meditační místnosti, příčinou předávkování více látkami (ibogain, metadon, diazepam)	Ne	Ne	Ne

#	Zdroj	Rok a místo	Oběť	Dávka, forma a zdroj	Známé diagnózy	Příznaky před smrtí	Příčina a okolnosti smrti	Výzkum	Dohled lékaře	Vyšetření
18.	Alper et al. 2012	2006, Nizozemsko	M, 28	7500 mg extraktu Tabernanthe iboga během 18 hodin	Závislost na opioidech	Po teplé lázni fluktuace úrovně vědomí po dobu 4 hodin před smrtí	76 hodin po poslední dávce smrt, příčina nejasná, krvácení duodenálního vředu, zvýšený intrakraniální tlak, nezhoubný nádor mozku způsobující hypoxii hippokampu	Ne	Ne	Ne
19.	Alper et al. 2012	2006, Jižní Afrika	M, 30	17 mg/kg ibogain HCl (1750 mg)	Závislost na opioidech	Při výdechu zvukové fenomény jako bublání a kloktání	8 hodin po užití smrt cestou do nemocnice, příčinou kardiorespirační selhání	Ne	Ne	Pravděpodobně krevní testy, EKG, zdravotná a psychiatrická anamnéza
20.	Alper et al. 2012	2006, Mexiko	M, 38	13 mg/kg ibogain HCl	Závislost na opioidech	?	12 hodin po podání, příčinou plicní embolie, pacient měl kožní abscesy, hepatitidu, po smrti zjištěny metabolity kokainu a morfinu	Ne	Ano, specializované zdravotnické zařízení	Pravděpodobně krevní testy, EKG, zdravotná a psychiatrická anamnéza
21.	Alper et al. 2012	2006, USA	M, 45	22 mg/kg ibogain HCl	Závislost na opioidech	?	8-12 hodin po užití nalezen mrtvý v soukromé rezidenci, smrt následkem kombinované intoxikace ibogainem, opioidy a benzodiazepiny, steatóza jater	Ne	Ne	Pravděpodobně krevní testy, EKG, zdravotná a psychiatrická anamnéza

#	Zdroj	Rok a místo	Oběť	Dávka, forma a zdroj	Známé diagnózy	Příznaky před smrtí	Příčina a okolnosti smrti	Výzkum	Dohled lékaře	Vyšetření
22.	Cheze et al. 2008	2007, Francie	M, 37	Neregulovaný zdroj	Neznámé, toxikologie neodhalila přítomnost jiných drog	?	Utopení, nalezený mrtvý na pláži, pitva odhalila vrozenou vadu srdce	Ne	Ne	?
23.	Alper et al. 2012	2007, Mexiko	M, 33	11 mg/kg ibogain HCl	Závislost na opioidech a cracku	Neuvedené	6,5 hodiny po užití, plicní embolie (také v rodinné anamnéze)	Ne	Ano, specializované zdravotnické zařízení	Pravděpodobně krevní testy, EKG, zdravotná a psychiatrická anamnéza
24.	Alper et al. 2012	2007, Mexiko	M, 41	13 mg/kg ibogain HCl (1080 mg)	Závislost na opioidech a kokainu	Dušnost, přestal reagovat na podněty	6 hodin po užití fatální arytmie, komplikovaná hypertrofií srdce	Ne	Ano, specializované zdravotnické zařízení	Pravděpodobně krevní testy, EKG, zdravotná a psychiatrická anamnéza
25.	Corkery, 2018	2009, Mexiko	Ž, 60	Neregulovaný zdroj	Závislost na opioidech, virová hepatitida B	?	?	Ne	Pravděpodobně ano	Pravděpodobně krevní testy, EKG, zdravotná a psychiatrická anamnéza

#	Zdroj	Rok a místo	Oběť	Dávka, forma a zdroj	Známé diagnózy	Příznaky před smrtí	Příčina a okolnosti smrti	Výzkum	Dohled lékaře	Vyšetření
26.	Corkery, 2018	2009, UK	M, 50 (+/-)	Neregulovaný zdroj	Závislost na alkohole, opioidech a benzodiazepinech	?	Den po užití přestal reagovat na podněty, příčinou smrti intoxikace více látkami, toxikologie pozitivní na ibogain, opioidy, benzodiazepiny, nespecifický tryptamin	Ne	Ne	?
27.	Corkery, 2018	2010, Kamerun	Ž, 32	Neregulovaný zdroj	?	?	Zástava srdce	Ne	Ne	Ne
28.	Jalal et al. 2013	2011, USA	M, 25	Údajně 2500 mg ibogainu během 3 hodin, neregulovaný zdroj	Supraventrikulární tachykardie, závislost na heroinu	Halucinace, ataxie, svalové křeče, slabost, horečka, retence moči, potíže s dýcháním	Srdeční zástava, po resuscitaci dekortikační rigidita a po 2 dnech multiorgánové selhání	Ne	Ne	Ne
29.	Papadodima et al. 2013	2013, Řecko	M, 52	Údajně rostlinné extrakty *Uncaria tomentosa*, *Skutellaria lateriflora*, *Medicago sativa*, *Quassia amara* a *Silene capensis*, neregulovaný zdroj	Závislost na alkoholu, v anamnéze hospitalizace pro hypokalémii a hypomagnesémii, další chronická onemocnění odhalená po smrti	Hypotonie	12-24 h po požití ibogainu (zjištěn toxikologicky), po smrti zjištěna cerebrospinální drenáž, zvětšené srdce, koronární léze, ateroskleróza koronárních arterií, edém plic, steatóza až cirhóza jater, recentní ischemie myokardu	Ne	Ne	Ne

#	Zdroj	Rok a místo	Oběť	Dávka, forma a zdroj	Známé diagnózy	Příznaky před smrtí	Příčina a okolnosti smrti	Výzkum	Dohled lékaře	Vyšetření
30.	Health and Disability Commissioner 2015, Noller et al. 2018	2013, Nový Zéland	Ž, 45	2200 mg ibogain HCl po dobu 24 hodin, legální zdroj	Závislost na opioidech, deprese	Hypotenze (97/80 mmHg), spánek až bezvědomí	Pravděpodobně arytmie následkem užití ibogainu	Ano	Ano	Fyzikální vyšetření, krevní testy, EKG
31.	Corkery, 2018	2014, Kostarika	Ž, 42	Neregulovaný zdroj	Závislost na opioidech, t.č. na metadone	Druhý den slabost, ale dostala druhou dávku, třetí den nalezena mrtvá	Tretí den infarkt myokardu	Ne	?	EKG
32.	Corkery, 2018	2014, Thajsko	Ž, 33	Neregulovaný zdroj	Závislost na pervitinu	Dušnost	Druhý den léčby, údajně po podání Valia přestal dýchat, pokus o resuscitaci selhal, příčinou smrti srdeční zástava související s nediagnostikovaným onemocněním srdce	Ne	?	?
33.	Corkery, 2018	2014, UK	M, 53	Ibogain ve formě ''bílého prášku'' (nejspíš ibogain HCl), neregulovaný zdroj	Závislost na opioidech	Necítil se dobře, zvracení	Den po užití, příčinou smrti otrava ibogainem a acetonem, toxikologie odhalila extrémní ketózu, moč pozitivní na kokain, pitva prokázala kongesci, edém a hemoragické změny plic, a změny srdce	Ne	Ne	Ne

#	Zdroj	Rok a místo	Oběť	Dávka, forma a zdroj	Známé diagnózy	Příznaky před smrtí	Příčina a okolnosti smrti	Výzkum	Dohled lékaře	Vyšetření
34.	Corkery, 2018	2015, UK	M, 36	Neregulovaný zdroj	Závislost na opioidech	Několik hodin před smrtí odvolána přivolaná zdravotnická záchranná služba	V den užití, kongesce, edém a hemoragické změny plic, kongesce jater a ledvin, toxikologie odhalila kromě ibogainu opioidy a stopové množství kokainu	Ne	Ne	Ne
35.	Meisner et al. 2016	2016, USA	M, 40	Údajně 4000 a 2000 mg ibogainu ve dvou dávkách po sobě, neregulovaný zdroj	Závislost na heroinu	Zvracení	Nalezen 8 hodin po užití, srdeční zástava, resuscitovaný, ale přetrvávající hypotenze, anoxické poškození mozku, mozková smrt	Ne	Ne	Ne
36.	Aćimović et al. 2021	2020, Srbsko	M, 27	Neznámé množství prášku označeného jako *Tabernanthe iboga*, neregulovaný zdroj	Závislost na heroinu	?	Údajně náhlá smrt 5-12 h po požití, zjištěná přítomnost morfinu a kodeinu, kongesce vnitřních orgánů, edém plic	Ne	Ne	Ne