

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Vanessa Ščotková

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Vliv návykových látek na imunitní systém  
Bakalářská práce

2024

Vanessa Ščotková

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2023/2024

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Vanessa Ščotková**  
Osobní číslo: **C21225**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Vliv návykových látek na imunitní systém**  
Téma práce anglicky: **The Effect of Addictive Substances on the Immune System**  
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

Zpracujte literární rešerši zabývající se problematikou vybraných návykových látek a jejich vlivem na imunitní systém. Zejména se zaměřte na marihuanu a kratom. Popište jejich strukturu, účinky, způsob získávání.

Dále popište možná poškození imunitního systému, ke kterým dochází vlivem užívání těchto látek a možnosti eliminace a terapie těchto poškození.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

**Seznam doporučené literatury:**

recentní vědecká literatura, publikace z databáze WOS, PubMed, Sciencedirect apod. Dále dle pokynů vedoucí bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **doc. RNDr. Lucie Korecká, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **22. prosince 2023**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2024**

**prof. Ing. Petr Němec, Ph.D.** v.r.  
děkan

L.S.

**doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.** v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 29. února 2024

Prohlašuji:

Práci s názvem Vliv návykových látek na imunitní systém jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 28. 06. 2024

Vanessa Ščotková v.r.

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych vyjádřila hluboké díky všem, kteří mě podporovali během psaní této bakalářské práce. Bez vaší trpělivosti, podnětných otázek a nezištného času by tento dokument nebyl možný. Děkuji rodině za jejich neustálou podporu a lásku. A především velké díky patří i mé vedoucí práce, za cenné rady, odborné vedení a trpělivost při mé neustálé snaze dosáhnout kvalitních výsledků. Vaše přízeň mi byla oporou a tato práce je výsledkem našeho společného úsilí.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce se zabývá vlivem dvou stále více se rozšiřujících rostlinných drog kratomu (*Mitragyna speciosa*) a marihuany (*Cannabis sativa*), na lidský imunitní systém. Kratom, tradičně používaný v jihovýchodní Asii pro své stimulační a analgetické vlastnosti, a marihuana, známá především pro své psychoaktivní účinky díky přítomnosti kanabinoidů. Tato práce shrnuje informace z dostupné literatury a studií, které se zaměřují na botanický původ, historii použití, chemické složení, účinky a imunitní odpovědi organismu při užívání těchto látek.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Kratom, marihuana, *Mitragyna speciosa*, *Cannabis sativa*, imunitní systém, psychoaktivní účinky, kanabinoidy

## **TITLE**

The effect of addictive substances on the immune system

## **ANNOTATION**

This bachelor's thesis examines the impact of two increasingly widespread plant drugs, kratom (*Mitragyna speciosa*) and marijuana (*Cannabis sativa*), on the human immune system. Kratom, traditionally used in Southeast Asia for its stimulant and analgesic properties, and marijuana, primarily known for its psychoactive effects due to the presence of cannabinoids. This thesis summarizes information from available literature and studies that focus on the botanical origin, history of use, chemical composition, effects, and immune responses of the body when using these substances.

## **KEYWORDS**

Kratom, marijuana, *Mitragyna speciosa*, *Cannabis sativa*, immune system, psychoactive effects, cannabinoids

# OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	10
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK .....	11
ÚVOD.....	12
1 KRATOM .....	13
1.1 Botanický původ kratomu.....	13
1.2 Historie použití kratomu .....	14
1.3 Chemické složení kratomu a vlastnosti jednotlivých složek .....	15
1.4 Formy a způsob konzumace kratomu .....	16
1.5 Druhy kratomu .....	17
1.6 Vliv kratomu na organismus.....	20
1.6.1 Neurologické účinky kratomu .....	21
1.6.2 Antidepresivní účinky.....	22
1.6.3 Antioxidační účinky.....	23
1.6.4 Sedativní účinky .....	23
1.6.5 Antibakteriální účinky .....	23
1.6.6 Účinky na gastrointestinální trakt.....	24
1.7 Zdravotní rizika v důsledku užívání kratomu .....	24
1.8 Vliv na imunitní systém.....	25
2 MARIHUANA.....	27
2.1 Botanický původ marihuany .....	27
2.2 Historie použití marihuany .....	28
2.3 Chemické složení marihuany a vlastnosti jednotlivých složek .....	29
2.4 Způsoby konzumace marihuany .....	33
2.5 THC a CBD .....	33
2.5.1 $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC).....	34
2.5.2 Cannabidiol (CBD).....	34
2.6 Účinky marihuany.....	35

2.6.1 Účinek na psychický stav .....	35
2.6.2 Účinek na paměť a vnímání .....	36
2.6.3 Účinky na kognici a psychomotorický výkon .....	36
2.6.4 Účinky na hormonální systém a plodnost.....	36
2.6.5 Účinky na kardiovaskulární systém.....	37
2.6.6 Účinky na respirační systém .....	37
2.7 Zdravotní rizika.....	37
2.8 Vliv na imunitní systém.....	38
ZÁVĚR .....	40
POUŽITÁ LITERATURA .....	41

## SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1 Kratom ( <i>Mitragyna speciosa</i> ). Listy kratomu (A), stromy kratomu (B) .....	13
Obrázek 2 Strukturní vzorce jednotlivých sloučenin obsažených v kratomu. ....	15
Obrázek 3 Procentuální zastoupení sloučenin v kratomu. ....	16
Obrázek 4 Formy kratomu nejčastěji používané ke konzumaci. ....	17
Obrázek 5 Druhy kratomu. ....	18
Obrázek 6 Druhy kratomu podle barev. ....	19
Obrázek 7 Rostliny konopí a samičí květ .....	28
Obrázek 9 Chemické struktury hlavních kanabinoidů přítomných v rostlině <i>Cannabis sativa</i> . .....	31
Obrázek 10 Chemické struktury hlavních kanabinoidů přítomných v konopí setém. ....	32

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

7-HMG	7-Hydroxy- $\beta$ -myrcen-5-yl- $\gamma$ -valerolactone
GABAB	receptor kyseliny gama-aminomáselná neurotransmiteru
HPA	hypothalamo-pituitary-adrenal
CRF	corticotropin-releasing factor
DPPH	2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl
DNA	deoxyribonukleová kyselina
NF- $\kappa$ B	nukleární faktor kappa B
LPS	lipopolysacharid
NAS	National Academy of Sciences
MSME	metanolvý extrakt z <i>M. speciosa</i>
THC	tetrahydrocannabinol
CBD	cannabidiol
CBCA	cannabichromenenová kyselina
CBG	cannabigerol
CBC	cannabichromen
CBNA	cannabinová kyselina
CBN	cannabinol
CB1	cannabinoidní receptor typu 1
CB2	cannabinoidní receptor typu 2
IQ	intelligence quotient
IL-2	interleukin-2
THCA	tetrahydrokanabinolová kyselina
CBDV	kanabidivarin

## ÚVOD

Imunitní systém je klíčovým obranným mechanismem lidského těla, který chrání před infekcemi, nemocemi a dalšími zdravotními problémy. V posledních letech se stále více vědců i lékařů zaměřuje na studium různých látek, které mohou ovlivňovat imunitní odpověď, a tím potenciálně přispívat k lepšímu zdraví nebo, naopak, k jeho oslabení. Mezi tyto látky patří i návykové látky, např. kratom nebo marihuana, dvě rostliny, které jsou, vzhledem ke stále většímu rozšíření v populaci, předmětem intenzivního výzkumu i společenských debat.

Kratom je rostlina pocházející z jihovýchodní Asie, tradičně používaná pro své stimulační a analgetické účinky. Jeho hlavními aktivními složkami jsou alkaloidy, především mitragynin a 7-hydroxymitragynin, které interagují s opioidními receptory v mozku. Přestože je kratom často propagován jako přírodní alternativa k syntetickým opioidům, jeho účinky na imunitní systém jsou dosud málo prozkoumány a jsou značně kontroverzní.

Marihuana, je široce známá a užívaná rostlina s psychoaktivními i léčebnými vlastnostmi. Její hlavní psychoaktivní složkou je delta-9-tetrahydrokanabinol (THC), zatímco kanabidiol (CBD) je znám pro své léčivé účinky bez psychoaktivních vlastností. Studie naznačují, že kanabinoidy mohou mít různé účinky na imunitní systém, včetně modulace zánětlivých reakcí a ovlivňování buněčné imunity.

Cílem této bakalářské práce je shrnout v současnosti známé poznatky o vlivu kratomu a marihuany na imunitní systém, s důrazem na jejich potenciální léčebné využití, ale také rizika spojená s jejich užíváním. Přestože obě rostliny nabízejí slibné terapeutické možnosti, je nezbytné pochopit jejich komplexní interakce s imunitním systémem, aby bylo možné plně využít jejich potenciál a minimalizovat rizika, která obě rostliny přináší.

# 1 KRATOM

**Kratom** (*Mitragyna speciosa*) je rostlina původem z jihovýchodní Asie, má účinky podobné opiátům a dalším stimulantům. V poslední době je zaznamenáváno zvýšené užívání kratomu, což vyvolává obavy ze zvýšeného počtu případů závislosti a z toho plynoucích zdravotních komplikací u závislých jedinců. [1, 2].

## 1.1 Botanický původ kratomu

Kratom je obsažen v listech stromu, *Mitragyna speciosa* (viz obrázek 1), který se přirozeně vyskytuje v jihovýchodní Asii. Konkrétně je pro kratomový strom typický výskyt ve Vietnamu, Barmě, Thajsku, Malajsii, Indonésii, Papui Nové Guinei a části Filipín. Kratom je znám pod různými názvy po celém světě. V Thajsku bývá označován jako thang, katuan, thom, kakum, ketun. Na Filipínách se často používá termín mambog, zatímco ve Vietnamu se může setkat s označením gian [3–5].



Obrázek 1 Kratom (*Mitragyna speciosa*). Listy kratomu (A), stromy kratomu (B) Převzato z:[4]

Stromy *Mitragyna speciosa* obvykle dosahují výšky mezi 4 a 9 metry a mají šířku kmene kolem 5 metrů. Těmto stromům nejlépe prospívá v půda, která je vlhká a úrodná, a preferují prostředí, kde jsou chráněny před silným větrem, ale zároveň mají dostatek slunečního světla [2].

Kratomový strom je stálezelený, což znamená, že si drží své listy po celý rok. Tyto listy jsou charakteristické svým lesklým povrchem a tmavě zelenou barvou, velikosti více než

10 centimetrů na délku a 18 centimetrů na šířku. Strom pravidelně shazuje své listy, které jsou následně nahrazovány novými. Nejvíce listů obvykle opadáva v období sucha, zatímco během období dešťů začínají nové listy intenzivněji růst [3].

## 1.2 Historie použití kratomu

Historicky byl kratom používán v lidovém léčitelství k léčbě různých onemocnění, například ke zmírnění symptomů závislosti na opiátech a abstinčních příznaků, nebo k postupnému odvykání od opiátů [6]. Často se také používal k úlevě od bolesti [7], k dosažení euforie a k odvrácení únavy, zejména mezi pracovníky ve venkovských oblastech [2].

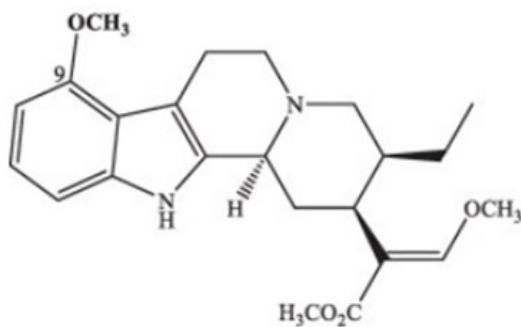
Listy *Mitragyna speciosa* byly dříve oblíbeny mezi pracovníky v jižním Thajsku a Severní Malajsi, neboť snižovaly únavu a zvyšovaly jejich pracovní výkonnost. Muži buď žvýkali listy nebo je konzumovali ve formě prášku s přidanou solí, aby předešli zácpě. Tato látka také působila jako "uklidňující prostředek" na jejich mysl. Podle Sunwalert a kol (1975) se mnoho pracovníků postupně stalo na této látce závislými. Kratom se časem stal nedílnou součástí kultury spojené s thajským venkovským životem, kde byla závislost tolerována pouze u pracujících mužů, ale závislé ženy byly označovány za narkomanky. Kratom byl v těchto oblastech také oblíbenou součástí společenských akcí. V reakci na vzrůstající počet závislých a s cílem zabránit šíření látky, thajská vláda v roce 1943 vyhlásila zákon, který nařídil vykácení existujících kratomových stromů a zakazoval vysazování nových [7, 8].

Po válce ve Vietnamu se kratom dostal do Spojených států amerických, díky návratu vojáků a imigrantů, kteří ho ve válce užívali ze stejných důvodů jako venkované, tedy k potlačení bolesti, zlepšení nálady a získání energie. V polovině 90. let minulého století začala popularita kratomu v Americe rapidně narůstat, přičemž k jeho rozšíření přispívali provozovatelé tzv. "smoke shopů" (obchodů se tabákovými produkty), kteří látku prodávali smíchanou s jinými drogami, jako je morfin, fentanyl nebo heroin, aniž by o tom zákazníci věděli. Od roku 2000 došlo v Evropě a Severní Americe k významnému nárůstu užívání kratomu, a to jak za účelem zábavy, relaxace nebo zvýšení potěšení, tak i pro samoléčbu bolesti a odvykání od opiátů [7, 9].

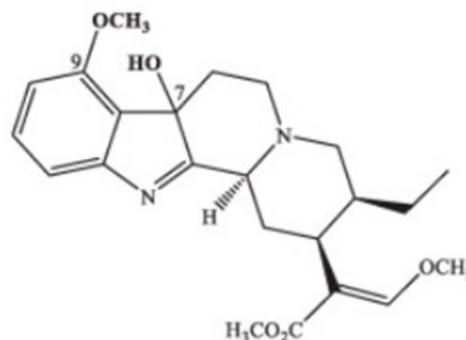
### 1.3 Chemické složení kratomu a vlastnosti jednotlivých složek

Kratom neoznačuje pouze jedinou konkrétní látku, ale spíše směs psychoaktivních alkaloidů, které se v rostlině přirozeně vyskytují. K dnešnímu dni bylo identifikováno více než 40 těchto sloučenin, i když pouze čtyři jsou známy jako farmakologicky aktivní, a to konkrétně: mitragynin, 7-hydroxymitragynin (7-OH-mitragynin), speciociliatin a korynantheidin (viz obrázek 2) [4].

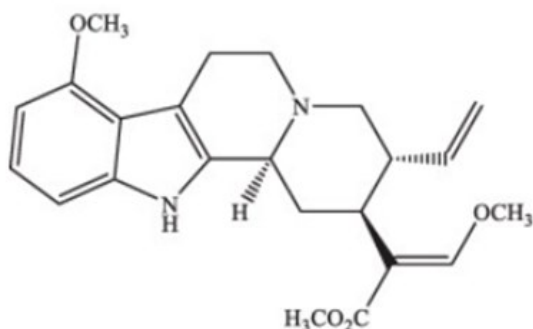
a. Mitragynin



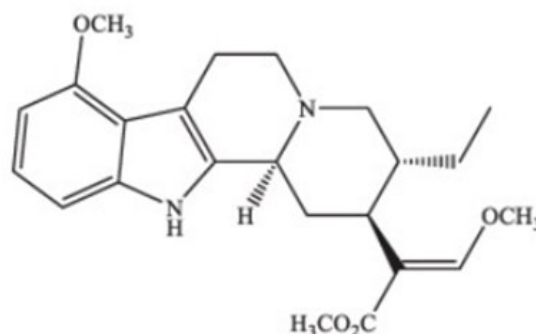
b. 7-OH-mitragynin



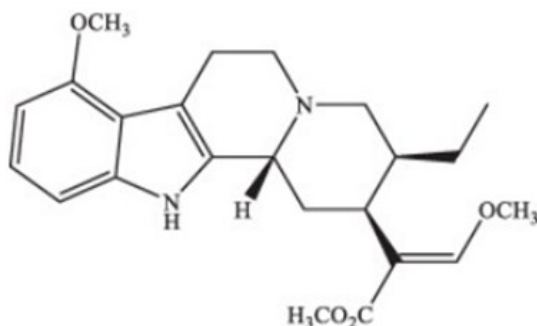
c. Paynanthein



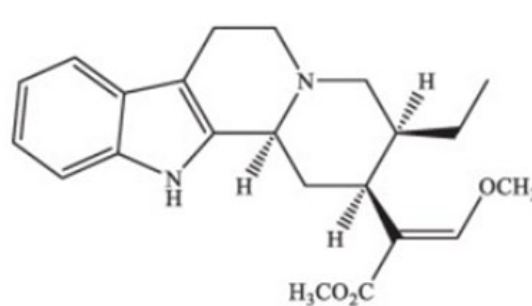
d. Speciogynin



e. Speciociliatin



f. Korynantheidin

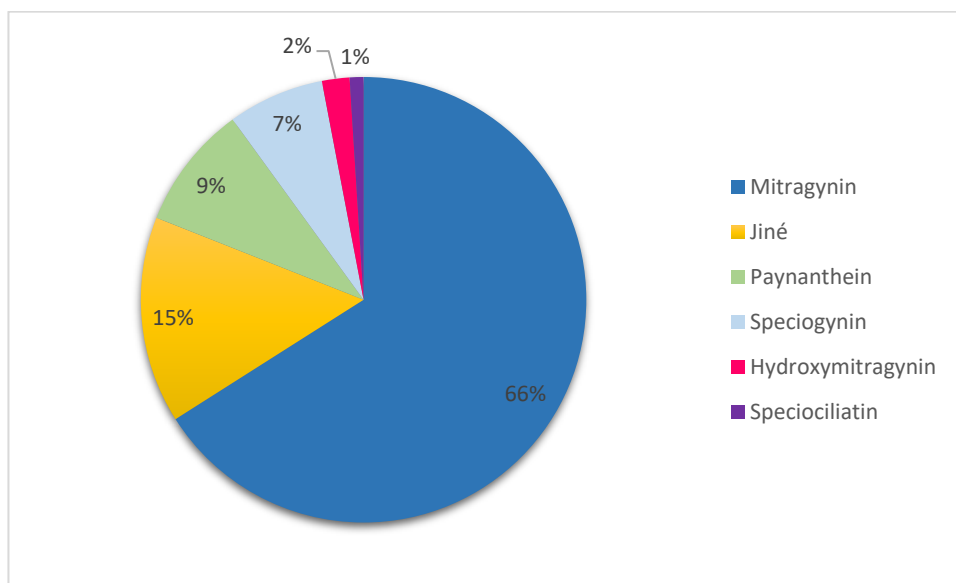


Obrázek 2 Strukturní vzorce jednotlivých sloučenin obsažených v kratomu. Převzato a upraveno z:[3]

Nejvíce zastoupenou složkou je mitragynin, který tvoří přibližně 2 % hmotnosti kratomových přípravků, ale až 66 % celkového obsahu alkaloidů (viz. obrázek 3). Jeho vysoce aktivní

metabolit, 7-OH-mitragynin, se pak vyskytuje v mnohem nižších množstvích, obvykle pod 0,02 %. Další indolové alkaloidy přítomné ve významnějších koncentracích zahrnují speciogynin, paynanthein a mitraphyllin. Stejně jako zbývající stopové alkaloidy nejsou tyto sloučeniny známy jako farmakologicky aktivní, nicméně mohou přispívat synergicky k celkovému účinku kratomu dosud neznámým způsobem. Vzhledem k rozmanitosti alkaloidů přítomných v kratomových extraktech a potenciálním farmakologickým vlastnostem každého z nich je účinek kratomu na organismus komplexní. Stimulační a opioidní vlastnosti závisí na dávce, stimulační převážně při nízkých dávkách, opioidní účinky naopak při vyšších dávkách [2, 10, 11].

Podle Chirase a kol. (2021) je 7-hydroxymitragynin nejvýznamnějším analgetikem této drogy. Ve studiích na zvířatech byl 7-hydroxymitragyninu prokázán jako několikanásobně silnější analgetikum než morfin. Kašel tlumící účinky mitragyninu pak byly srovnatelné s účinky kodeinu [12].



Obrázek 3 Procentuální zastoupení sloučenin v kratomu. Převzato z: [13]

#### 1.4 Formy a způsob konzumace kratomu

Existuje několik forem kratomu (viz. obrázek 4). Nejlevnější a nejjednodušší forma je v podobě prášku z rozdrcených listů, který lze snadno smíchat s vodou. Aby se překryla typická hořká chuť kratomu, která může být pro mnohé nepříjemná, často je prášek přidáván do ochucených nápojů. Pro zesílení účinku je někdy do směsi přidáván i vitamín C, například v podobě citronové šťávy [14].

Někteří uživatelé si pouze vsypou prášek do úst a zapijí ho vodou či jinou tekutinou, což se nazývá "toss and wash". Tato metoda vede pravděpodobně k nejrychlejšímu nástupu účinku. Prášek lze také přidat do jogurtů, zmrzlin, smoothie či ovocných přesnídávek. K dispozici jsou také kapsle a tablety, které mnozí volí kvůli snaze vyhnout se nepříjemné chuti kratomu, ačkoliv jsou obvykle dražší, a ne vždy běžně k dostání [15].

Další způsoby konzumace zahrnují přípravu čaje z usušených listů nebo jejich kouření v kombinaci s tabákem. Při těchto metodách však uživatel nemá jistotu ohledně obsahu účinných látek v listech. Oblíbeným způsobem konzumace je i žvýkání listů, zejména v zemích původu kratomu [4, 13].



Obrázek 4 Formy kratomu nejčastěji používané ke konzumaci. Převzato z:[11]

## 1.5 Druhy kratomu

Existuje několik různých druhů kratomu, které se liší svými vlastnostmi a účinky. Kratom je kategorizován podle barvy (viz. obrázek 5), oblasti výskytu a někdy podle varianty nebo poddruhu stromu. Dělení kratomu podle barvy se odvíjí od barvy „žilek“ listu. Obecně platí, že čím více bílé barvy, tím se jedná o mladší nebo méně zpracovaný list. Červenější žilnatina ukazuje na zralejší listy, které mají obecně vyšší obsah alkaloidů, a proto mají silnější účinky [17].



Obrázek 5 Druhy kratomu. Převzato z: [12]

Rostlina s listy s červenou barvou žilkování, označovaná i jako Red Elephant Kratom, je oblíbená pro své uklidňující a sedativní účinky. Je účinná při úlevě od bolesti, stresu a může mít středně silné sedativní účinky. Další červené Kratomy jsou například Red Medan, Red Maeng Da Kapuas Hulu a Red Maeng Da (viz. obrázek 6) [17].

Rostlina s listy s bílou barvou žilkování obsahuje méně 7-MG-OH, ale stále má silné účinky, které ulevují od deprese, zvyšují soustředěnost a energii. Některé z bílých Kratomů zahrnují White Kapuas Hulu Kratom, Borneo White (viz. obrázek 6) a Maeng Da White, který je jedním z nejsilnějších druhů [18].

Rostlina s listy se zelenou barvou žilkování kombinuje účinky červeného a bílého Kratomu. Má stimulační účinky, zlepšuje náladu a mírně pomáhá od bolesti. Zelený Kratom může být například Green Malaysian, Green Bali (viz. obrázek 6), Green Elephant Thai a Green Jongkong [18].

Rostlina s listy se žlutou barvou žilkování není příliš častá a označuje se za unikátní. Mladé listy starého stromu Kratomu tvoří tento druh, který je velmi potentní a energizující stimulant. Některé z žlutých Kratomů jsou Yellow Thai (viz. obrázek 6), Yellow Jongkong a Yellow Maeng Da Kapuas Hulu [18].



Obrázek 6 Druhy kratomu podle barev. Převzato z: [19]

Mezi nejznámější druhy kratomu patří zejména „Bali kratom“, který je považován za velmi silný a je oblíbený pro své zklidňující (sedativní) účinky. Je často používán k léčbě bolesti a úzkosti. Bali kratom, je často považován za standard, se kterým jsou srovnávány všechny ostatní kratomy [3].

Další druh je „Maeng Da kratom“, který je jedním z nejpoblárnějších druhů kratomu a je známý pro své silné stimulační účinky. Je zejména oblíbený mezi sportovci a studenty, kteří hledají zlepšení výkonu. Tento druh kratomu je směsí 80 % zelené žíly a 20 % bílé žíly. Maeng da kratom je oblíbený, protože může zvýšit duševní soustředění, dodat energii a zlepšit náladu. Kmen může navíc i zmírnit středně těžkou chronickou bolest. Jednou z vlastností, díky kterým je tento kmen oblíbený při zmírňování bolesti, je to, že je považován za bezpečný a účinný, aniž by způsobil závažné vedlejší účinky [18].

Dalším druhem je tzv. thajský kratom, neboli „Thai kratom“, který je používán jako přírodní alternativa kávy. Tento druh má vysokou koncentraci různých alkaloidů, včetně mitragyninu. Jedním z hlavních účinků je umožnit uživatelům soustředit se na určitý úkol celé hodiny bez únavy a také zvyšuje energii uživatele. Patří mezi nejúčinnější druh, pokud jde o řešení únavy, a to je důvod, proč jej většina manuálních dělníků v Thajsku používala. Thajský kratom se mimo jiné používá ke zlepšení nálady a zmírnění deprese. K relaxaci a zmírnění bolesti se používá tzv. malajský kratom, neboli „Malay kratom“, který se vyznačuje mírnými

a uklidňujícími účinky. Malajské kmeny kratom používají pro různé účely. To zahrnuje stimulaci uživatele při užívání v nízkých dávkách a pro sedaci při užívání ve vysokých dávkách. Kmeny jsou také užitečné pro zlepšení kognitivních funkcí a zvýšení duševní energie [17].

Dalším druhem je tzv. indonéský kratom neboli „Indo kratom“, který se vyznačuje silnými sedativními účinky a je obvykle používán k léčbě bolesti a úzkosti. Jak název napovídá, tato rostlina roste v Indonésii. Lidé užívají tento kmen, aby bojovali s abstinencí od opiátů a zlepšili náladu. V neposlední řadě je využívána pro účely relaxace [15].

## **1.6 Vliv kratomu na organismus**

Během posledních několika let bylo provedeno široké spektrum farmakologických studií k prozkoumání biologické aktivity mitragyninu. Bylo prokázáno, že interaguje s několika mozgovými receptory k vyvolání stimulačních účinků, jako je antinociceptivní účinek, což je akce blokování detekce bolestivých podnětů senzorickými neurony. Několik studií prokázalo, že mitragynin má antinociceptivní účinky interagováním s mozgovými opioidními receptory. Kromě toho vázání na mozkové opioidní receptory spustilo mnoho drah, které prokázaly farmakologické vlastnosti mitragyninu. Předchozí studie také ukázaly, že jak chronická, tak akutní podání mitragyninu může ovlivnit kognitivní funkce, které se týkají učení, úvah, myšlení, paměti, řešení problémů a rozhodování. Kromě toho bylo zjištěno, že mitragynin byl schopen zvýšit objevovací aktivitu, učení se umístění a zlepšit pracovní paměť při nízké dávce [1, 2, 4, 5, 21].

Účinky kratomu jsou stále předmětem zkoumání, avšak jeho primární efekt je spojen s výraznou schopností mitragyninu ovlivňovat opioidní receptory. Na buněčné úrovni mitragynin blokuje vápníkové kanály, což brání uvolňování neurotransmiteru z nervových zakončení a vysvětluje tak jeho analgetické vlastnosti. Další psychoaktivní látkou v kratomu je 7-HMG, předpokládá se, že je asi 17x účinnější než morfin v působení na opioidní receptory. Poločasy rozpadu mitragyninu a 7-HMG jsou přibližně 3,5 a 2,5 hodiny [3].

Přípravky z kratomu obsahují různá fytochemikálie v odlišných poměrech, což komplikuje jejich farmakologické hodnocení. Klinické studie o účincích u lidí jsou omezené. Obecně platí, že účinky kratomu jsou dávkově závislé: nižší dávky vyvolávají stimulační efekty podobné kokainu, zatímco vyšší dávky mají sedativně-narkotické účinky srovnatelné s morfinem [12].

Po požití několika gramů suchých listů se povzbuzující efekty a euforie projeví během 10 minut a trvají 1-1,5 hodiny. Uživatelé často hlásí zvýšenou pracovní kapacitu, bdělost, společenskost a někdy i zvýšenou sexuální touhu. Zornice jsou obvykle normální nebo mírně stažené,

s možným zarudnutím. Vedlejší účinky mohou zahrnovat ztrátu hmotnosti, únavu, zácpu a hyperpigmentaci tváří u pravidelných uživatelů [3].

Sedativní dávky kratomu (10–25 g suchých listů) mohou způsobit pocení, závratě a nauzeu, následované klidem, euforií a stavem snovosti trvajícím až 6 hodin. Stažení zornic (mioza) je pozorovatelné [12].

Kratom, kombinující vlastnosti narkotické a stimulační drogy, se využívá k boji proti bolesti, únavě a stresu. Jeho účinky jsou širokospektrální, zahrnují uklidnění, pocit štěstí, snížené vnímání bolesti, zvýšenou sociální interakci, relaxaci, energii, schopnost se soustředit a čilost [14].

Látky obsažené v *M. speciosa* mají jedinečné terapeutické vlastnosti. Bylo provedeno několik chemických a farmakologických studií této rostliny pro potvrzení nebo vyvrácení jejího přínosu pro lékařské použití. *M. speciosa* byla zkoumána pro své analgetické, antipyretické, antidepressivní a anxiolytické vlastnosti. Farmakologické aktivity *M. speciosa* byly prokázány její schopností poskytovat léčivé látky s různými příznivými účinky, jako jsou antinociceptivní, sedativní a stimulační, antidopaminergní, antimikrobiální, antioxidační, protizánětlivé a antidiarreické vlastnosti. Kromě toho může konzumace této rostliny v různých **dávkách posílit imunitní systém**, snížit krevní tlak, sloužit jako antivirotikum, řídit diabetické poruchy a potlačovat chuť k jídlu. V důsledku závislosti na opiátech se *M. speciosa* běžně využívá k léčbě příznaků abstinčního syndromu z opiátů na základě jejího tradičního užívání v Thajsku. Kromě léčby závislosti na opiátech se používá také ke zmírnění příznaků abstinčního syndromu alkoholu a k tlumení chronické bolesti [2, 5, 11, 12].

### 1.6.1 Neurologické účinky kratomu

Kratom je studován s ohledem na jeho účinky na centrální nervový systém. Mitragynin, hlavní složka kratomu, byl identifikován jako aktivátor receptoru kyseliny gama-aminomáselná neurotransmiteru (GABAB) a vykazuje antidepressivní aktivitu. Komplexní farmakologický profil surových kratomových extraktů zahrnuje účinky na různé mozkové receptory, jako jsou adrenergní, serotoninergní a dopaminergní receptory. Studie na lidech publikovaná v roce 2018 uvádí, že motorické, paměťové, pozornostní a výkonnostní funkce častých uživatelů kratomu nebyly ovlivněny konzumací více než tří sklenic kratomové šťávy denně. Dlouhodobé injekční podání mitragyninu vedla ke snížení pohybové aktivity u myši, zatímco jednorázové perorální podání kratomového extraktu nemělo výrazné účinky na krátkodobou paměť. U methanolového

extraktu z kratomu bylo uvedeno, že může podpořit učení, ale neměl zjevné účinky na konsolidaci dlouhodobé paměti [22–24].

Stimulační účinky jsou známy tím, že zlepšují náladu, zvyšují energii, soustředění a společenskost. V případě nízkých dávek může mitragynin působit jako stimulant, který podporuje produktivitu a energii. Tento efekt je pravděpodobně způsoben aktivací opioidních receptorů  $\mu$  a  $\delta$  a adrenergních receptorů v mozku. Studie provedená na hlodavcích prokázala stimulační účinky mitragyninu. Potkani, kterým byl podán mitragynin v různých dávkách (10, 30 a 100 mg/kg tělesné hmotnosti), vykazovali zvýšenou pohyblivost, což naznačuje jeho účinek jako psychostimulantu. V této studii bylo také zjištěno, že nižší dávky mitragyninu (10 a 30 mg/kg tělesné hmotnosti) vykazovaly stimulační účinky. Dále bylo zjištěno, že ošetření mitragyninem potlačilo uvolňování dopaminu v mozku [5, 25].

### **1.6.2 Antidepresivní účinky**

Mitragynin, indolový alkaloid, vykazuje účinky podobné antidepresivům. Studie provedené na myších naznačují, že mitragynin výrazně snižuje hladiny kortikosteronu, což je spojeno s hyperaktivitou hypothalamicko-hypofyzární-adrenální osy (HPA), která je markerem deprese. Antidepresivní účinky mitragyninu by mohly souviset s obnovením hladin monoaminových neurotransmiterů, jako jsou serotonin, dopamin a noradrenalin, které hrají klíčovou roli v regulaci nálady a emocí. Další studie zkoumaly účinky mitragyninu na zebrafish. Snižování produkce celkového kortizolu (podobného kortikosteronu) bylo pozorováno u těchto zebrafishů ošetřených mitragyninem, což naznačuje, že mitragynin by mohl mít potenciál jako antidepresivum. Mitragynin ovlivňuje centrální nervový systém snížením uvolňování kortikotropinu (CRF), který je modulátorem endokrinní a stresové odpovědi. Tato interakce s osou HPA by mohla přispět k jeho antidepresivním účinkům [5, 24].

Jedním z běžných typů duševních onemocnění je úzkostná porucha, která souvisí s anxiolytickou aktivitou. Studie prokázaly, že podání mitragyninu, který působí jako agonista opioidních receptorů, vyvolává účinky podobné anxiolytikům. Tento účinek je způsoben interakcí s dopaminergními, GABAergními a opioiderními systémy v mozku. Byla provedena studie na krysách podrobených testům v otevřeném poli a na zvýšeném labyrintu po podání mitragyninu v dávkách 10, 20 a 40 mg/kg tělesné hmotnosti. Test otevřeného pole byl znám tím, že závisí na vrozené tendenci krys prozkoumat neznámý otevřený prostor komory, zatímco test na zvýšeném labyrintu závisí na konfliktu mezi prozkoumáním a vyhýbáním se zvýšenému

otevřenému prostoru mezi krysami. Studie na krysách prokázaly, že mitragynin snižuje pocit úzkosti a podporuje pocit klidu [5, 26].

### **1.6.3 Antioxidační účinky**

Kratom vykazuje antioxidační účinky, které jsou především připisovány polyfenolickým látkám, jako jsou flavonoidy a alkaloidy. Tyto účinky byly hodnoceny pomocí testů zachycování volných radikálů (DPPH), ochrany lipidů DNA a prevence oxidace proteinů způsobené kovem proti oxidačnímu stresu indukovanému peroxidem vodíku. Výsledky naznačují, že vodné a methanolové extrakty z různých rostlin mají lepší schopnost zachytávat volné radikály než extrakty pomocí dichlormethanu nebo ethylacetátu. Antioxidanty navíc vykazují regulační účinek na exprese prozánětlivých cytokinů [22, 27].

### **1.6.4 Sedativní účinky**

Sedativní účinky mitragyninu byly studovány na modelu hlodavců. Po ústním podání mitragyninu v různých dávkách (20, 40, 80, 240 a 400 mg/kg tělesné hmotnosti) byly zaznamenány viditelné známky nepříznivých událostí a odchylek od normálního chování hlodavců. Mezi tyto známky patřilo narušení motorických funkcí, ospalost, reakce na podnět, abnormální chování, jako je zatínání svalů, a výrazné zvýšení nebo snížení dechové frekvence oproti normálnímu stavu. Aplikace mitragyninu v dávce 400 mg/kg způsobilo u pěti ze šesti laboratorních zvířat pozorovatelné známky sedativních účinků, které se projevovaly změněným motorickým chováním, ospalostí a zhoršením koordinace. Tyto příznaky byly pozorovány v důsledku akumulace dopaminu v mozku, což vedlo k zvýšení pocitu relaxace a snížení pohybové aktivity. Sedativní účinky mitragyninu byly také spojeny s jeho aktivitou na opioidní receptory v mozku [5, 28].

### **1.6.5 Antibakteriální účinky**

Antioxidační vlastnosti kratomu jsou zajímavé a mohou přinést různé výhody. Kratom obsahuje mitragynin, což je jeho nejhojnější alkaloid. Vědecký výzkum se zaměřuje na jeho antioxidační a protirakovinné účinky. Kratomové odrůdy jako Indo, Borneo a Bali mají nejvyšší obsah mitragyninu, jejichž účinky jsou srovnatelné s účinky zeleného čaje. Kratom má také antibakteriální vlastnosti. Lipid A (LPS), složka přítomná v membráně některých bakterií, může způsobit zánětlivou reakci v těle. Kratom může ovlivnit odpověď imunitního systému na bakteriální infekce. Methanolový extrakt kratomu má vysoký obsah fenolických a flavonoidních sloučenin a prokázal antioxidační a antibakteriální účinky. Je zajímavé, že epikatechin, nacházející se v kratomu, působí proti bakteriím *H. pylori*, které jsou spojeny

s neurologickými poruchami. Výzkum v této oblasti může přinést další poznatky o potenciálních léčebných vlastnostech kratomu [22, 27].

### **1.6.6 Účinky na gastrointestinální trakt**

Bidirekcionální osa střevo-mozek spojuje trávicí systém a mozek, usnadňuje komunikaci mezi žaludkem a centrálním nervovým systémem a ovlivňuje různé fyziologické procesy, nálady a chování. Tato spojení zahrnují neuronální dráhy, neurotransmitery, hormony, imunitní reakce a střevní mikrobiom, zdůrazňující význam zdraví střev pro obecnou funkci mozku a duševní pohodu. Potkani léčení extraktem kratomu prokázali okamžité a dlouhodobé snížení příjmu potravy a vody, stejně jako menší tendenci k přibírání na váze. Methanolický extrakt kratomu také ukázal antidiarreické výhody tím, že snižoval frekvenci defekace (jinými slovy, kratom může pomoci snížit počet případů průjmu nebo řídké stolice) a hmotnost výkalů u potkanů s průjmem vyvolaným ricinovým olejem. Nicméně, protože předléčba naloxonem neovlivnila frekvenci stolice, opakované podání extraktu nezpůsobilo žádnou zřetelnou změnu v intestinálním tranzitu a tekutině. Excitační a inhibiční impulsy z enterického nervového systému jsou hlavními mechanismy, kterými je regulována motilita tenkého střeva. Jelikož parasympatická a sympatická vlákna přímo spojují centrální nervový systém s trávicím traktem a místní nervový systém s gastrointestinálními hormony, extrakt kratomu může mít vliv na dráhy jiné než opioidní receptory. Podání mitragyninu do čtvrtého komorového mozku anestetizovaným potkanům způsobilo dávkově závislou inhibici stimulované sekrece žludeční kyseliny 2-deoxy-d-glukózou, přestože jeho účinky byly obráceny naloxonem, což naznačuje zapojení opioidních receptorů. Kromě toho, že má vliv na anorexii a úbytek hmotnosti, mitragynin má také přímý inhibiční účinek na neurony v laterálním hypothalamu. Kromě toho subkutánní podání 7-HMG myším inhibovalo jejich střevní tranzit [22, 29].

### **1.7 Zdravotní rizika v důsledku užívání kratomu**

Různé orgánové systémy jsou ohroženy možným poškozením v důsledku užívání kratomu. Několik studií popisuje škálu toxických účinků např. hepatotoxicitu, kardiotoxicitu. Dále také nežádoucí účinky včetně křečí a kómatu, poškození plic, poškození ledvin [1, 5, 30].

Jentsch a kol. (kol. 2024) také potvrdili chronické kognitivní postižení u těch, kteří užívají kratom dlouhodobě. V některých případech byla také zjištěna souvislost mezi toxicitou kratomu a úmrtím. Je také důležité si uvědomit, že kratom je neregulovaná látka, takže možnost manipulace s ní ji může činit potenciálně nebezpečnou [1].

Těhotné ženy, které užívají kratom, mají zvýšené riziko, že si jejich novorozenci vyvinou neonatální abstinenční syndrom (NAS). Jedná se o vážný stav, který postihuje novorozence. Příznaky zahrnují průjem, nadměrný pláč, poruchy sání, zbarvení kůže, problémy s krmením, rychlé dýchání, potíže se spánkem a další [1].

Studie také naznačily, že sám kratom může je návykový s častými příznaky abstinence. Méně vážné nežádoucí účinky zahrnují hyperpigmentaci kůže, zácpu, úbytek hmotnosti, nespavost, xerostomii či ztrátu libida. V případech, kdy byl kratom jedinou látkou, příznaky zahrnovaly neklid nebo podrážděnost (23 %), tachykardii (21 %), nauzeu (15 %), ospalost/letargii (14 %), zvracení (13,2 %), zmatek (11 %), hypertenze (10 %) a křeče (10 %) [1, 9, 31].

## 1.8 Vliv na imunitní systém

Studie provedená Shaikem Mossadeqem a kolegy v roce 2009 přinesla zajímavé poznatky o imunostimulačním potenciálu extraktu z *M. speciosa*. Tento extrakt vykazuje schopnost potlačovat uvolňování prozánětlivých mediátorů a zlepšování cévní permeability, což naznačuje jeho schopnost posilovat imunitní systém a podporovat procesy hojení tkání. Tato studie poskytla důležité informace o možném terapeutickém využití kratomu v léčbě zánětlivých stavů. V Thajsku proběhla první farmakokinetická studie u lidí, která objasnila farmakokinetiku mitragyninu, hlavní účinné látky kratomu. Výsledky naznačují, že mitragynin má lineární farmakokinetiku, což znamená, že jeho eliminace z těla může probíhat relativně snadno bez nutnosti invazivních metod v případě toxicity. Tento fakt podporuje možné využití *M. speciosa* jako alternativy k opioidům při léčbě bolesti, s menším rizikem toxicit [32].

Kratom rovněž prokázal schopnost inhibovat uvolňování prozánětlivých mediátorů, jako jsou NF- $\kappa$ B, interleukiny a cytokiny. Tyto mediátory jsou klíčové pro regulaci zánětlivých reakcí v těle, a jejich inhibice může vést k potlačení zánětlivých procesů, což je důležité při léčbě různých zánětlivých onemocnění [22, 27].

Další studie se zaměřily na imunomodulační účinky methanolového extraktu z *M. speciosa* (MSME) na makrofágy. Makrofágy jsou typy bílých krvinek, které mají klíčovou roli v imunitní odpovědi těla. Výsledky těchto studií naznačují, že MSME má potenciál ovlivnit imunitní odpovědi těla tím, že snižuje hladiny prozánětlivých mediátorů a moduluje aktivitu makrofágů. Tento imunomodulační efekt může být klíčový pro terapeutické aplikace MSME při léčbě stavů spojených s chronickým zánětem a poškozením tkání. Závěry studií naznačují, že MSME má potenciál jako protizánětlivý a imunosupresivní prostředek. Bude ale nutné

provést další výzkumy a klinické studie pro potvrzení těchto poznatků a potvrzení možného terapeutického využití extraktu z *M. speciosa* [33, 34].

## 2 MARIHUANA

Marihuana, známá také jako konopí, je rostlina původem z Asie, která je známá pro své psychoaktivní účinky. Její hlavní aktivní složkou je tetrahydrokanabinol (THC), který má výrazný vliv na centrální nervový systém. Marihuana se často užívá pro své relaxační, povzbuzující nebo léčebné účinky. Lidé ji mohou konzumovat různými způsoby a v různých formách, včetně kouření, páření nebo přípravy potravin s obsahem THC. V mnoha zemích je marihuana legální a je používána k rekreačním nebo léčebným účelům, zatímco v jiných je její užívání stále ilegální a podléhá přísným zákonům [35, 36].

Rekreační užívání marihuany je jednoduše použití této látky pro zábavu nebo relaxaci, namísto její lékařské aplikace. Lidé mohou používat marihuanu k odpočinku, uvolnění stresu, zlepšení nálady nebo zvýšení zájmu o různé aktivity, jako je poslech hudby, sledování filmů nebo rozhovor s přáteli [37, 38].

### 2.1 Botanický původ marihuany

Konopí je botanický název rodu v rámci čeledi Cannabaceae, stejné rostlinné rodiny jako chmel. Rod zahrnuje tři druhy, *C. sativa*, *C. ruderalis* a *C. indica* [39].

*Cannabis sativa* (viz. obrázek 7), známý také jako konopí seté, je jedním z nejrozšířenějších druhů konopí. Zahrnuje dva odlišné poddruhy (subspecies): „*Cannabis sativa* ss. *Spontanea*“, konopí plané, které je charakterizováno nízkým, silným stonkem, malými listy a drobnými plody; určeno je jako jednoletý plevel vhodný k samostatnému výsevu a „*Cannabis sativa* ssp. *Culta*“, konopí kulturní, který má větší stonky, větší listy i semena a dosahuje vyššího vzrůstu než konopí plané [35, 40].

*Cannabis ruderalis*, známý také jako konopí rumištní, obsahuje středně vysoké množství psychoaktivních látek. Je charakteristický svým malým vzrůstem, přibližně 60 cm, slabým vláknitým stonkem a velkými listy [35, 40].

*Cannabis indica*, známý také jako konopí indické, se pěstuje převážně v Indii, Sýrii, Íránu a severní Africe pro výrobu hašiše z THC obsažených v pryskyřici samičích květenství. Dosahuje výšky 1,5 m a je bohaté na květenství a semena [35, 40].

Nicméně, tyto tři druhy se kříží a hranice mezi nimi jsou nejasné, proto bylo navrženo uznat pouze jeden druh konopí, *C. sativa* [36].



Obrázek 7 Rostliny konopí a samičí květ. Převzato z: [36]

Většina rostlin produkuje samčí reprodukční prvky (pyl) a samičí buňky (vajíčka) na stejném jedinci. Konopí seté patří mezi malou menšinu rostlin, které následují reprodukční vzor zvířat spíše než rostlin. Většina populací je rozdělena na rostliny nesoucí pouze samičí květy nebo pouze samčí květy. Samčí rostliny jsou nazývány "staminátní", podle základních mužských květních orgánů, které jsou tyčinky, zatímco samičí rostliny jsou nazývány "pistilátní", podle základních ženských květních orgánů, které jsou pestíky, orgány obsahující vajíčka. Samčí rostliny umírají po rozptýlení pylu, zatímco samičí rostliny přetrvávají poté, co jsou jejich květy opyleny, dozrávají a rozptylují semena, dokud nejsou zničeny mrazem [35].

## 2.2 Historie použití marihuany

Před křesťanskou érou bylo konopí (*Cannabis Sativa*) jednou z nejstarších rostlin pěstovaných člověkem. První důkazy o jeho užívání pocházejí z Číny kolem roku 4 000 př. n. l., kde se používalo na výrobu vláken pro provázky, textilie, a dokonce i papír. Semena konopí byla také součástí čínské stravy a byla používána k léčebným účelům. V prvním století př. n. l. byla jeho

léčebná použití zdokumentována v nejstarší čínské farmakopeji. Během křesťanské éry čínský chirurg Hua T'o využíval konopí k anestezii během chirurgických operací. I když se konopí používalo hlavně jako lék, existují zmínky o jeho psychoaktivním užívání, které bylo pravděpodobně spojováno s šamanismem. Ačkoliv se šamanismus postupně omezoval v Číně, u severních kočovných kmenů přispěl k rozšíření konopí ve Střední a Západní Asii a v Indii [41].

Marihuana byla používána k léčbě různých zdravotních problémů, jako je bolest, revmatismus a malárie. V Indii bylo konopí považováno za posvátnou rostlinu a hrálo důležitou roli v náboženských a rituálních obřadech, přičemž byla zmíněna ve starověkých hinduistických textech, jako jsou Vědy. Ve starověkém Egyptě byla marihuana také využívána k léčebným účelům, jak dokládají papyry z druhého tisíciletí př. n. l. Řekové a Římané rovněž používali konopí jako lék na bolest a záněty. V islámském světě se marihuana rozšířila v 9. století a byla používána jak pro své léčebné vlastnosti, tak i pro rekreační účely. Evropané se seznámili s marihuanou prostřednictvím kontaktů s arabskými kulturami během středověku a novověku, což vedlo k jejímu šíření do Nového světa během koloniálních výprav. Celkově vzato, marihuana má dlouhou a rozmanitou historii použití, která zahrnuje medicínu, spiritualitu i rekreaci [41, 42].

Do té doby bylo konopí v Evropě známo především jako zdroj vláken pro provazy a textilie. V té době nebyl rozdíl mezi léčebným a rekreačním užíváním zcela jasný [42].

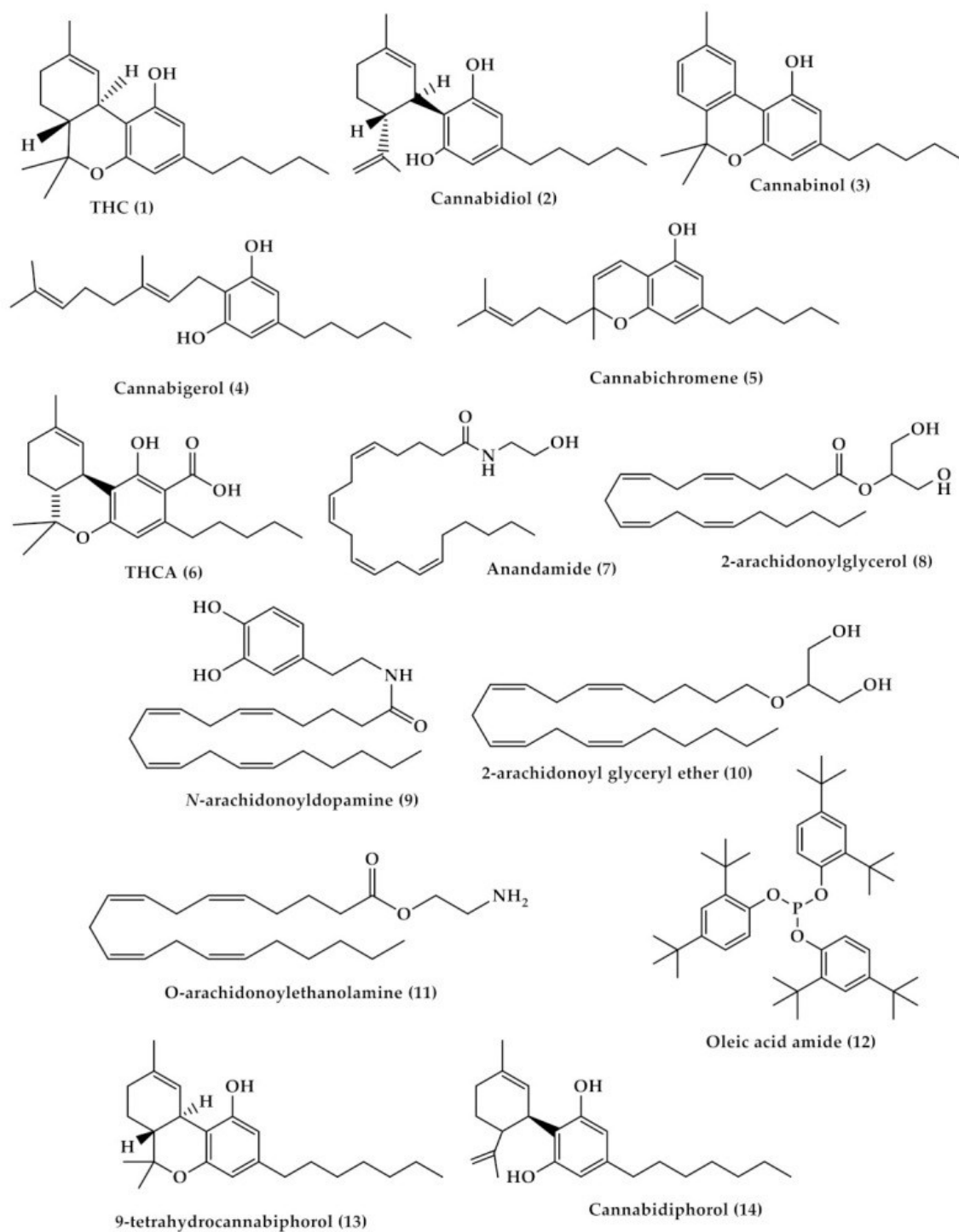
### **2.3 Chemické složení marihuany a vlastnosti jednotlivých složek**

*C. sativa* je charakterizována složitými chemickými složkami včetně terpenů, sacharidů, mastných kyselin a jejich esterů, amidů, aminů, fytosterolů, fenolických sloučenin a specifických sloučenin této rostliny, a to kanabinoidy, nebo přesněji fytoKANABINOIDY. Existuje více než 100 různých fytoKANABINOIDŮ, které jsou převážně produkovány v trichomech rostoucích na samičích květenstvích konopí. Nicméně, mezi přístupy ke konopí se profil a množství specifických fytoKANABINOIDŮ mohou enormně lišit. Pro zrcadlení této variace bylo navrženo klasifikovat kmeny konopí podle jejich chemických fenotypů do "chemotypů" s odlišnými profily kanabinoidů [36, 43].

Kanabinoidy jsou produkovány epidermálními žlázami na listech (zejména na horních), stoncích a listeny, které podporují květy rostliny marihuany (viz. obrázek 7). I když samotný květ nemá epidermální žlázy, má nejvyšší obsah kanabinoidů kdekoli na rostlině, pravděpodobně kvůli akumulaci pryskyřice vylučované podpůrnou listenou (malým listovitým

částem pod květem). Množství kanabinoidů a jejich relativní hojnost v rostlině marihuany se liší v závislosti na podmínkách růstu, včetně vlhkosti, teploty a živin v půdě [44].

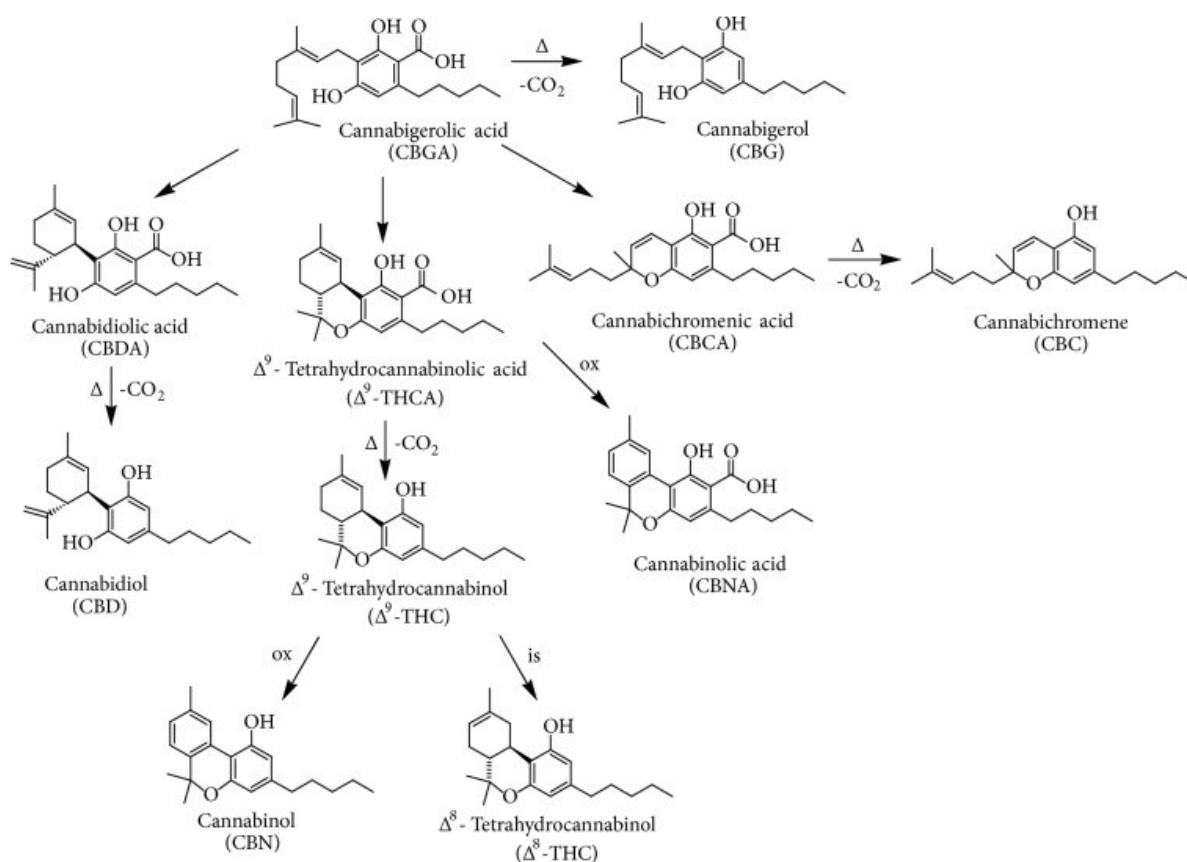
Kanabinoidy jsou meroterpenoidy (konkrétně C21 nebo C22 terpenofenolické sloučeniny), získané z alkylace alkylresorcinolu s monoterpénovou jednotkou. Jsou hlavně syntetizovány v žlázoitých trichomech, které jsou bohatší v samičích květenstvích. Bylo izolováno a charakterizováno více než 100 kanabinoidů, které byly rozděleny do 11 chemických tříd. Obvykle nejhojněji přítomné kanabinoidy ve variantách rostlin určených k užívání jsou  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinová kyselina ( $\Delta^9$ -THCA) a  $\Delta^9$ -THC (viz. obrázek 9), zatímco rostliny určené k výrobě textilních vláken obsahují hlavně kanabinoidové kyseliny, jako je kyselina kanabidiolová (CBDA) a kyselina kanabigerolová (CBGA), následované jejich dekarboxylovanými formami, konkrétně kanabidiol (CBD) a kanabigerol (CBG). Dalšími minoritními kanabinoidy jsou kyselina kanabichromenová (CBCA), kanabichromen (CBC), kanabinolová kyselina (CBNA) a kanabinol (CBN), přičemž poslední dva jsou oxidačními degradačními produkty  $\Delta^9$ -THCA a  $\Delta^9$ -THC, které se nacházejí v postarší marihuaně [40, 45, 46].



Obrázek 8 Chemické struktury hlavních kanabinoidů přítomných v rostlině *Cannabis sativa*. Převzato z: [45]

Různé kanabinoidy mají různé účinky a vlastnosti.  $\Delta^9$ -Tetrahydrokanabinol (THC) je známý pro své psychoaktivní účinky a je hlavní složkou marihuany, váže se na kanabinoidní receptory v mozku a vyvolává euforii a změny vnímání. Tetrahydrokanabinolová kyselina (THCA) je předchůdcem THC a ve formě THCA je přítomná v rostlině, ale při vystavení teple se přeměňuje na THC (viz. obrázek 10), což je aktivní forma. Kanabinol (CBN) je produkt

degradace THC, má mírné psychoaktivní účinky a je známý svým sedativním účinkem. Kanabidiol (CBD) je nejvíce studovaný kanabinoid, nemá psychoaktivní účinky a spojuje se s léčebnými vlastnostmi, jako je úleva od bolesti, snížení úzkosti a protizánětlivé účinky. Kanabigerol (CBG) je předchůdcem THC, CBD a dalších kanabinoidů, má potenciál jako léčivo, ale jeho výzkum je stále v rané fázi. Kanabichromen (CBC) nemá psychoaktivní účinky a spojuje se s protizánětlivými a analgetickými účinky. Kanabidivarin (CBDV) je strukturálně podobný CBD, ale jeho účinky jsou stále zkoumány. Každý z těchto kanabinoidů představuje zajímavý potenciál pro léčbu a výzkum v oblasti léčivého využití konopí [47].



Obrázek 9 Chemické struktury hlavních kanabinoidů přítomných v konopí setém. Zkratky:  $\Delta$  = ohřev; ox = oxidace; is = izomerizace. Převzato z:[46]

Fytokanabinoidy jsou biosyntetizovány ve formě karboxylátu a při vyšší teplotě mohou podléhat dekarboxylaci. THC je hlavní a nejúčinnější psychoaktivní sloučeninou v konopí, která je zodpovědná za omamný účinek při konzumaci. Má i léčebný účinek, zejména antiemetický a protizánětlivý, vedle schopnosti snižovat neuropatickou a chronickou bolest. Účinnost produktů konopí je určena jejich obsahem THC.  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinol-4-kyselina (THCA) je kyselým prekurzorem THC a hlavní složkou konopí určeného k užívání jako droga. THCA prochází dekarboxylací na THC teplem při spalování během kouření. Na druhou stranu,

CBD je neomamným izomerem THC bez psychotropních účinků, ale vykazuje různé farmakologické účinky, jako je kontrola bolesti a spasticity [45, 47].

Kanabinoidy jsou metabolizovány v játrech. Hlavním metabolitem je 11-hydroxy-THC, který je možná účinnější než samotné THC a může být zodpovědný za některé účinky konopí. Je známo více než 20 dalších metabolitů, z nichž některé jsou psychoaktivní a všechny mají dlouhé poločasy rozkladu několika dnů. Metabolity jsou částečně vylučovány močí (25 %), ale hlavně do střeva (65 %), odkud jsou zpětně absorbovány, což dále prodlužuje jejich účinky [47, 48].

## **2.4 Způsoby konzumace marihuany**

Inhalace (kouření a vaporizace) je tradiční způsob užívání marihuany, který zahrnuje cigarety (jointy), dýmky nebo bongy. Kouření umožňuje rychlé vstřebávání THC (tetrahydrocannabinolu) do krevního oběhu přes plíce, což vede k rychlému nástupu účinků. Další metodou inhalace je vaporizace, při které se marihuana ohřívá na teplotu, při které se uvolňují účinné látky (THC a CBD) ve formě páry, aniž by došlo ke spalování materiálu. Vaporizace je považována za méně škodlivou než kouření, protože produkuje méně toxických látek [49, 50].

Perorální konzumace zahrnuje užívání marihuany ve formě poživatin a tinktur nebo olejů. Poživatiny mohou být různé potraviny a nápoje, jako jsou sušenky, bonbóny, nápoje nebo máslo. Účinky po perorálním požití nastupují pomaleji (obvykle 30 minut až 2 hodiny), ale trvají déle ve srovnání s inhalací. Tinkтуры a oleje jsou koncentrované výtažky marihuany, které se obvykle užívají sublingválně (pod jazykem). Oleje mohou být také konzumovány samostatně nebo přidávány do jídla [49, 51].

Transdermální aplikace zahrnuje aplikaci marihuany na pokožku ve formě náplastí nebo krémů. Tato metoda umožňuje postupné uvolňování aktivních látek do krevního oběhu a je využívána zejména pro léčebné účely, například při bolestech nebo zánětech [50, 52].

## **2.5 THC a CBD**

$\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC) a kanabidiol (CBD), jsou produkovány stejnou rostlinou Cannabis a mají podobné chemické struktury, ale výrazně se liší v mechanismech účinku a vlivu na funkci nervové soustavy. Oba, THC i CBD, vykazují slibné terapeutické vlastnosti [53].

### **2.5.1 $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC)**

$\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol, běžně známý jako THC, je hlavní psychoaktivní složkou nalezenou v rostlině Cannabis. THC je zodpovědné za většinu psychotropních účinků spojených s užíváním marihuany. Tato látka se vyskytuje ve všech druzích marihuany, přičemž její koncentrace se může lišit podle odrůdy a způsobu pěstování rostliny [53, 54].

THC má chemickou strukturu podobnou endokanabinoidům, což jsou přirozené chemické látky v mozku, jež se vážou na kanabinoidní receptory. Nejvýznamnějšími receptory jsou CB1 a CB2. CB1 receptory se nacházejí převážně v mozku a centrální nervové soustavě, zatímco CB2 receptory se vyskytují hlavně v periferních tkáních a imunitním systému [53, 54].

THC především působí prostřednictvím vazby na CB1 receptory v mozku, což vede ke změnám v neurotransmisí. Tyto změny jsou odpovědné za euforii, změněné smyslové vnímání, změny nálady a další psychotropní účinky [53, 54].

### **2.5.2 Cannabidiol (CBD)**

Kanabidiol, známý jako CBD, je další významná složka nalezená v rostlině Cannabis. Na rozdíl od THC není CBD psychoaktivní a neprovokuje euforii. CBD se stal populárním díky svým potenciálním terapeutickým účinkům a je často používáno v lékařských a wellness produktech. CBD má podobnou chemickou strukturu jako endokanabinoidy, ale působí odlišně než THC. CBD má nízkou afinitu k CB1 a CB2 receptorům. Místo toho ovlivňuje jiné receptory a signální dráhy v těle, včetně serotoninových (5-HT1A) a vanilloidních receptorů (TRPV1) [53, 54].

Z farmaceutického hlediska je CBD jednou z nejcennějších neomamných sloučenin, protože prokázalo vysokou antioxidační a protizánětlivou aktivitu, spolu s antibiotickými, neuroprotektivními, anxiolytickými a antikonvulzivními vlastnostmi. Díky své absenci psychoaktivity je CBD jednou z nejzajímavějších sloučenin s mnoha hlášenými farmakologickými účinky v různých modelech patologií, včetně zánětlivých a neurodegenerativních onemocnění, epilepsie, autoimunitních poruch jako je roztroušená skleróza, artritida, schizofrenie a rakovina. CBD je antagonistou CB1 receptorů při nízkých koncentracích v přítomnosti  $\Delta$ 9-THC, čímž podporuje své regulační vlastnosti vůči nepříznivým účinkům  $\Delta$ 9-THC, jako je tachykardie, úzkost, sedace a hlad [46, 55].

Studie zaměřené na neomamné kanabinoidy prokázaly, že CBD má významné přínosy při léčbě různých zánětlivých onemocnění, včetně střevních chorob (jako je Crohnova choroba a ulcerózní kolitida), neurologických onemocnění (jako je Parkinsonova a Alzheimerova

choroba) a široké škály zánětlivých kožních onemocnění (jako je atopický ekzém a psoriáza) [46].

V léčbě rakoviny byly u CBD prokázány antiproliferativní a proapoptotické účinky, což naznačuje jeho schopnost modulovat tumorigenezi u různých typů rakoviny, včetně rakoviny prsu, plic, tlustého střeva, mozku a dalších [46].

## **2.6 Účinky marihuany**

Doposud byly identifikovány dva podtypy kanabinoidních receptorů. Kanabinoidní receptor v mozku je protein označovaný jako CB1. Periferní receptor (mimo nervový systém), CB2, je nejhojnější na buňkách imunitního systému a obvykle se v mozku nenachází [44].

Mnoho psychoaktivních účinků  $\Delta$ 9-THC je zprostředkováno receptory CB1, zatímco neomamné kanabinoidy, jako je CBD, mají nízkou afinitu k oběma receptorům CB1 a CB2. Interakce s receptory CB1 je zodpovědná za analgetický účinek  $\Delta$ 9-THC, díky jejich úloze při přenosu informace v různých tkáních. Receptory CB2 jsou silně exprimovány v některých buňkách imunitního systému a předpokládá se, že mají roli ve funkci imunitních buněk, což vysvětluje imunomodulační vlastnosti  $\Delta$ 9-THC. Receptory CB2 jsou také považovány za zapojené do neuroinflammace, aterosklerózy a remodelace kostí [46, 56].

Konopí ovlivňuje téměř každý systém těla. Kombinuje mnoho vlastností alkoholu, tranquilizérů, opiatů a halucinogenů; je anxiolytické, sedativní, analgetické, psychedelické; stimuluje chuť k jídlu a má mnoho systémových účinků. Navíc je jeho akutní toxicita extrémně nízká: nebyly hlášeny žádné úmrtí přímo způsobené akutním užíváním konopí [48].

### **2.6.1 Účinek na psychický stav**

Hlavní charakteristikou rekreačního užívání konopí je vytváření euforizujícího účinku nebo se cítit "high". Slovo "high" v kontextu marihuany se používá k popisu stavu euforie a změněného vnímání, který člověk zažívá po jejím užití. Být "high" znamená pocit uvolnění, veselosti a někdy i zvýšené citlivosti na smysly. Tento stav může být vyvolána dávkami THC již od 2,5 mg v bylinné cigaretě a zahrnuje pocit intoxikace, s poklesem úzkosti, bdělosti, deprese a napětí a zvýšenou společenskostí (pokud se užívá v přátelském prostředí). Výška nastupuje během několika minut po kouření a poté dosahuje plateau trvající 2 hodiny nebo déle, v závislosti na dávce. Není překvapením, že převažujícím důvodem užívání konopí, který uvádějí rekreační uživatelé, je jednoduše "potěšení". Nicméně, konopí může také vyvolat dysforické reakce, včetně silné úzkosti a paniky, paranoia a psychózy. Tyto reakce jsou závislé

na dávce a častější u uživatelů s málo zkušenostmi, úzkostných jedinců a psychicky zranitelných osobách [48, 57].

### **2.6.2 Účinek na paměť a vnímání**

Jedním z hlavních účinků marihuany je narušení krátkodobé paměti, což souvisí s hojností CB1 receptorů v hipokampu, klíčové oblasti pro paměť. THC snižuje neuronovou aktivitu v hipokampu a jeho vstupech, což připomíná dočasnou lézi této oblasti. Kanabinoidy in vitro blokuji buněčné procesy spojené s tvorbou paměti a inhibují uvolňování neurotransmiterů, jako jsou acetylcholin, noradrenalin a glutamát, čímž blokuji přenos informací jak do hipokampu, tak v jeho rámci [44].

Konopí vyvolává změny ve vnímání. Barvy se mohou zdát sytější, hudba živější, emoce výraznější a smysluplnější. Prostorové vnímání je zkresleno a vnímání času je narušeno tak, že se zdá, že čas běží rychleji než na hodinkách. Halucinace mohou nastat při vysokých dávkách. [48, 57].

### **2.6.3 Účinky na kognici a psychomotorický výkon**

Není překvapením, že konopí ovlivňuje kognitivní a psychomotorický výkon. Účinky jsou podobné těm, které způsobuje alkohol a benzodiazepiny, a zahrnují zpomalení reakčního času, motorickou nekoordinaci, specifické defekty ve krátkodobé paměti, obtíže se soustředěním, a zejména omezení při složitých úkolech, které vyžadují dělenou pozornost. Účinky jsou závislé na dávce, ale lze je prokázat i po relativně malých dávkách (5-10 mg THC v jointu), i u zkušených uživatelů konopí, a byly potvrzeny v mnoha studiích při široké škále neurokognitivních a psychomotorických testů. Tyto účinky se sčítají s účinky dalších depresantů centrálního nervového systému [44, 48, 58].

### **2.6.4 Účinky na hormonální systém a plodnost**

Muži a ženy v reprodukčním věku jsou nejčastějšími uživateli konopí, a proto je vliv konopí na plodnost a reprodukční systém zvláště důležitý. Kanabinoidy, včetně THC, mají antiandrogenní účinky a ovlivňují osu hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA). Studie ukazují, že konopí může u mužů vést k atrofii varlat, sníženému libidu a sexuální funkci, ačkoliv tyto účinky nejsou vždy pozorovány u lidí. Konopí ovlivňuje počet a kvalitu spermií, zatímco jeho účinky na hladiny testosteronu a dalších hormonů jsou nejasné. U žen může konopí způsobit oxidační stres a poškození reprodukčního systému, snížení produkce estrogenu a progesteronu, což může vést k anovulačnímu menstruačnímu cyklu a snížené plodnosti.

Nicméně, účinky konopí na ženské hormony a menstruační cyklus nejsou plně prozkoumány [45, 59].

### **2.6.5 Účinky na kardiovaskulární systém**

Kanabinoidy vyvolávají dávkou závislou tachykardií, která může dosahovat rychlosti až 160 úderů za minutu nebo více, ačkoliv s chronickým užíváním se vyvíjí tolerance. Existuje také široká vasodilatace a zčervenání spojivek, což je charakteristický znak užívání konopí. Může se vyskytnout posturální hypotenze a omdlení. Tyto a další kardiovaskulární účinky mohou představovat riziko pro jedince s předchozí kardiální chorobou a bylo hlášeno několik případů akutních, někdy i fatálních srdečních incidentů u mladých kuřáků konopí [45, 48].

### **2.6.6 Účinky na respirační systém**

Kouř z bylinných přípravků konopí obsahuje všechny stejné složky (kromě nikotinu) jako kouř z tabáku, včetně oxidu uhelnatého, bronchiálních dráždivin, iniciátorů nádorů (mutagenů), nádorových promoterů a karcinogenů. Dehet z konopné cigarety obsahuje vyšší koncentrace benzantracenů a benzpyrenů, což jsou oba karcinogeny než kouř z tabáku. Bylo odhadnuto, že kouření konopné cigarety způsobuje přibližně pětinasobné zvýšení koncentrace karboxyhemoglobinu, trojnásobné množství inhalovaného dehtu a zadržení o třetinu více dehtu v dýchacích cestách než kouření tabákové cigarety. Toto je převážně způsobeno tím, jak je konopný joint kouřen, s hlubokým a prodlouženým nádechem a bez filtru. Kromě toho má konopí vyšší teplotu hoření než tabák. Chronické kouření konopí je spojeno s bronchitidou a emfyzémem. Bylo spočítáno, že kouření 3-4 konopných cigaret denně je spojeno se stejnými projevy akutní a chronické bronchitidy a stejným stupněm poškození bronchiální sliznice jako kouření 20 nebo více tabákových cigaret denně [45, 48, 60].

## **2.7 Zdravotní rizika**

Akutní užívání marihuany je spojeno s poruchami učení, paměti, pozornosti a motorické koordinace. Tyto účinky jsou často ovlivněny způsobem podání. Marihuana aktivuje CB1 receptory v mozku, což způsobuje „opojení“. Akutní užívání marihuany může také ovlivnit výkonné funkce, což může vést k riskantnímu rozhodování. Marihuana může vyvolat pocity úzkosti a paranoie a může způsobit psychózu. Předávkování je často důsledkem nedostatečného vzdělání o dávkování a době nástupu účinků jedlých produktů [49, 61].

Dlouhodobé užívání marihuany je spojeno s vyšším rizikem kognitivních problémů, psychiatrických onemocnění a závislosti. U pravidelných uživatelů jsou pozorovány deficity ve funkcích čelního laloku, které jsou výraznější u mladých uživatelů. Studie ukazují, že

adolescenti, kteří začnou marihuanu užívat dříve, mají vyšší riziko vývojových neurologických abnormalit, a dlouhodobé užívání marihuany je spojeno se zvýšeným rizikem depresivních poruch a sebevražedných myšlenek. Navíc je chronické užívání marihuany spojeno s rozvojem psychických poruch, včetně závislosti na konopí, úzkostných poruch, deprese a v některých případech i schizofrenie, zvláště u jedinců s genetickou predispozicí. Studie naznačují, že užívání marihuany v dospívání může negativně ovlivnit kognitivní funkce a snížit IQ [37, 61].

Nepřímé účinky marihuany zahrnují vliv na okolí uživatelů. Druhotný kouř marihuany může mít podobné účinky jako přímé užívání. Užívání marihuany těhotnými ženami je spojeno s negativními dopady na plod, například předčasným porodem [61].

Dále se u dlouhodobých každodenních uživatelů konopí objevuje fyzická závislost, která se projevuje abstinenčními příznaky. Ty zahrnují podrážděnost, neklid, úzkost, poruchy spánku, změny chuti k jídlu, bolesti břicha a další somatické příznaky, které v některých případech vedou pacienty k obnovení užívání drogy [48].

## **2.8 Vliv na imunitní systém**

Endokanabinoidní systém hraje klíčovou roli v regulaci imunitního systému a imunitní odpovědi. Jeho složky, jako jsou THC a CBD, ovlivňují imunitní buňky prostřednictvím receptorů CB1 a CB2, které jsou přítomné na různých typech imunitních buněk, včetně T-buněk, B-buněk, makrofágů a dendritických buněk. Tyto receptory mohou potlačovat zánětlivé reakce a podporovat imunosupresivní funkce buněk, což naznačuje jejich potenciál v modulaci imunitní odpovědi [44, 62, 63].

Stimulace T-buněk může zvýšit expresi receptorů CB1 a CB2, což vede k inhibici aktivace T-buněk a snížení produkce zánětlivých cytokinů, jako je IL-2. To je zvláště důležité v kontextu autoimunitních onemocnění, kde absence CB2 receptorů může vést k závažnějšímu průběhu nemoci. Endokanabinoidní systém také ovlivňuje funkci B-buněk, když látky jako anandamid a 2-AG modulují zánětlivé procesy [44, 62, 64].

Výzkumy ukazují, že THC může mít přímý vliv na potlačení imunitní odpovědi, což může být využito při léčbě autoimunitních onemocnění, jako je roztroušená skleróza a lupus. THC interaguje s CB2 receptory na imunitních buňkách, což vede ke snížení produkce prozánětlivých cytokinů a potlačení imunitních reakcí [65, 66].

Na druhé straně, CBD, druhá hlavní složka marihuany, vykazuje odlišné imunomodulační vlastnosti. Studie ukazují, že CBD může inhibovat produkci TNF- $\alpha$  a IFN- $\gamma$ , což jsou klíčové

cytokiny v zánětlivých procesech. CBD také zvyšuje apoptózu aktivovaných T-buněk, což může být prospěšné při léčbě zánětlivých onemocnění [67, 68].

V kontextu léčby na bázi kanabinoidů je důležité brát v úvahu jejich imunomodulační vlastnosti. Studie naznačují, že aktivace CB2 receptorů může snížit imunitní odpověď na očkování, což má implikace pro vakcinace a prevenci infekčních chorob. Zároveň však existuje potenciál pro imunoregulační využití kanabinoidů v léčbě chronických zánětlivých onemocnění, jako je Crohnova nemoc a revmatoidní artritida, kde mírnější zánět může poskytovat terapeutický efekt [42, 44, 62].

Další výzkum naznačuje, že marihuana může mít vliv na mikrobiom a střevní imunitní systém. Kanabinoidy mohou modifikovat složení střevní mikroflóry, což následně ovlivňuje systémovou imunitní odpověď. Tento aspekt je zvláště důležitý při zkoumání terapeutického využití marihuany pro gastrointestinální onemocnění [69, 70].

Celkově tedy endokanabinoidní systém představuje klíčový regulátor imunitního systému, jehož modulace prostřednictvím kanabinoidů může mít významné terapeutické a imunoregulační účinky [44, 62].

## ZÁVĚR

Výzkum vlivu kratomu a marihuany na imunitní systém ukazuje na jejich komplexní interakce v organismu a potenciální vliv na zdraví člověka. Obě tyto rostliny mohou ovlivňovat imunitní odpověď různými způsoby. Kratom, s hlavními alkaloidy mitragyninem a 7-hydroxymitragyninem, vykazuje potenciál modulovat imunitní reakce, ačkoliv existuje potřeba dalšího výzkumu pro pochopení specifických mechanismů a jejich dlouhodobých dopadů na imunitní zdraví.

Nicméně, je důležité si uvědomit, že tyto závěry jsou založeny na laboratorních studiích a vyžadují další klinický výzkum k ověření jejich přesnosti a možného terapeutického využití. Přestože existuje naděje, že kratom může poskytnout alternativu k léčbě zánětlivých onemocnění a imunitních poruch, je zapotřebí dalšího zkoumání jeho bezpečnosti, účinnosti a případných vedlejších účinků předtím, než by mohl být široce využíván jako léčebná možnost.

Marihuana, obsahující psychoaktivní THC a terapeuticky využitelný CBD, také představuje složitý zdroj pro studium imunitních vlivů. Studie naznačují, že kanabinoidy mohou mít jak imunosupresivní, tak imunostimulační účinky v závislosti na kontextu jejich užití a konkrétních biologických podmínkách jedince.

Závěrem lze konstatovat, že pochopení vlivu kratomu a marihuany na imunitní systém je klíčové pro posouzení jejich terapeutického potenciálu a bezpečného užívání. Budoucí výzkum by se měl zaměřit na detailnější rozbor jejich účinků na různé aspekty imunitní odpovědi, aby bylo možné lépe porozumět jejich terapeutickým možnostem a potenciálním rizikům pro zdraví jednotlivce.

## POUŽITÁ LITERATURA

- [1] JENTSCH, Maxwell J. a Micah M. PIPPIN. Kratom. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024 [vid. 2024-02-20]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585120/>
- [2] EASTLACK, Steven C., Elyse M. CORNETT a Alan D. KAYE. Kratom—Pharmacology, Clinical Implications, and Outlook: A Comprehensive Review. *Pain and Therapy*. 2020, **9**(1), 55–69. Dostupné z: doi:10.1007/s40122-020-00151-x
- [3] STUART-CHIRAS, Linda a Dan CHIRAS. *Kratom: Things You Need to Know to Use it Safely*. October 29, 2020. nedatováno. ISBN 979-8552247486.
- [4] HASSAN, Zurina, Mustapha MUZAIMI, Visweswaran NAVARATNAM, et al. From Kratom to mitragynine and its derivatives: Physiological and behavioural effects related to use, abuse, and addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013, **37**(2), 138–151. Dostupné z: doi:10.1016/j.neubiorev.2012.11.012
- [5] ANNUAR, Nur Aisyah Khairul, Umami Kalthum AZLAN, Ahmed MEDIANI, et al. An insight review on the neuropharmacological effects, mechanisms of action, pharmacokinetics and toxicity of mitragynine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024, **171**, 116134. Dostupné z: doi:10.1016/j.biopha.2024.116134
- [6] *Natural Herb Kratom May Have Therapeutic Effects And Relatively Low Potential For Abuse Or Harm, According To A User Survey*. [vid. 2024-02-20]. Dostupné z: <https://www.hopkinsmedicine.org/news/newsroom/news-releases/2020/02/natural-herb-kratom-may-have-therapeutic-effects-and-relatively-low-potential-for-abuse-or-harm-according-to-a-user-survey>
- [7] AMERICAN KRATOM ASSOCIATION KRATOM FACT SHEET. Natural Kratom Products vs. Adulterated Kratom Products Where the FDA Went Wrong. 2019. Dostupné z: [https://www.csakratom.org/uploads/AKA\\_Natural\\_vs\\_Adulterated\\_Kratom\\_Products\\_4c67264169.pdf?updated\\_at=2022-11-01T20:22:09.340Z](https://www.csakratom.org/uploads/AKA_Natural_vs_Adulterated_Kratom_Products_4c67264169.pdf?updated_at=2022-11-01T20:22:09.340Z)
- [8] SUWANLERT, Sangun. A Study of Kratom Eaters in Thailand. nedatováno.
- [9] Short-Term and Long-Term Effects of Kratom Use. *DrugAbuse.com*. [vid. 2024-03-26]. Dostupné z: <https://drugabuse.com/drugs/kratom/effects-use/>
- [10] ADMIEKAN. About Kratom. *European Kratom Alliance*. 12. března 2015 [vid. 2024-02-20]. Dostupné z: <https://eka.eu/about-kratom/>
- [11] *Kratom (Mitragyna speciosa): Friend or Foe?* | *Psychiatrist.com*. [vid. 2024-03-26]. Dostupné z: <https://www.psychiatrist.com/pcc/kratom-friend-or-foe/>
- [12] *Kratom (Mitragyna speciosa) drug profile* | *www.emcdda.europa.eu*. [vid. 2024-03-26]. Dostupné z: [https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/kratom\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/kratom_en)
- [13] MCCANCE-KATZ, Elinore F. Urgent and Emerging Issues in Prevention: Marijuana, Kratom, E-cigarettes. nedatováno.

- [14] JECKERSON. Choosing the Perfect Strain of Kratom For You. *The WoW Style*. 13. srpen 2020 [vid. 2024-02-20]. Dostupné z: <https://www.thewowstyle.com/choosing-the-perfect-strain-of-kratom-for-you/>
- [15] KRATOMUJ.CZ. Kratom vysoké kvality. *kratomuj.cz*. 18. březen 2024 [vid. 2024-03-26]. Dostupné z: <https://www.kratomuj.cz/kratom/>
- [16] *Co je Kratom?*. [vid. 2024-03-11]. Dostupné z: <https://kratom.cz/co-je-kratom>
- [17] *Kratom Strains Chart: A Guide to Kratom Strains and Their Effects - Cultural Daily*. 21. duben 2020 [vid. 2024-03-11]. Dostupné z: <https://culturaldaily.com/kratom-strains-chart-guide-kratom-strains-effects/>
- [18] DESALLES, Holden. Detailed Kratom Strains Chart: Region, Color & Effects. *The Unwinder*. 17. březen 2021 [vid. 2024-03-11]. Dostupné z: <https://the-unwinder.com/science/kratom-strains-chart/>
- [19] *Kratom Strain Comparison Chart By Kraken Kratom*. [vid. 2024-03-26]. Dostupné z: <https://krakenkratom.com/resources/kratom-strain-comparison-chart/>
- [20] WPJ.CZ. *Kratom - Herbal-store.cz*. [vid. 2024-03-11]. Dostupné z: <https://www.herbal-store.cz/clanky/7/kratom/>
- [21] KRATOM – záračná bylina nebo nebezpečná droga? *Institut moderní výživy*. 20. duben 2021 [vid. 2024-03-26]. Dostupné z: <https://www.institutmodernivyzyvy.cz/kratom/>
- [22] HOSSAIN, Rahni, Abida SULTANA, Manit NUINOON, et al. A Critical Review of the Neuropharmacological Effects of Kratom: An Insight from the Functional Array of Identified Natural Compounds. *Molecules*. 2023, **28**(21), 7372. Dostupné z: doi:10.3390/molecules28217372
- [23] *Grewal: Observations OX the pharmacology of mitragynine - Google Scholar*. [vid. 2024-06-05]. Dostupné z: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Observations+OX+the+Pharmacology+of+Mitragynine&author=Grewal,+K.S.&publication\\_year=1932&journal=J.+Pharmacol.&volume=46&pages=251%E2%80%93271](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Observations+OX+the+Pharmacology+of+Mitragynine&author=Grewal,+K.S.&publication_year=1932&journal=J.+Pharmacol.&volume=46&pages=251%E2%80%93271)
- [24] KUMARNSIT, Ekkasit, Niwat KEAWPRADUB a Watcharin NUANKAEW. Effect of *Mitragyna speciosa* aqueous extract on ethanol withdrawal symptoms in mice. *Fitoterapia*. 2007, **78**(3), 182–185. Dostupné z: doi:10.1016/j.fitote.2006.11.012
- [25] *IJMS | Free Full-Text | Antinociceptive Action of Isolated Mitragynine from Mitragyna Speciosa through Activation of Opioid Receptor System*. [vid. 2024-06-05]. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/1422-0067/13/9/11427>
- [26] *Hazim: The effects on motor behaviour and short-term... - Google Scholar*. [vid. 2024-06-05]. Dostupné z: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=The%20effects%20on%20motor%20behaviour%20and%20short-term%20memory%20tasks%20in%20mice%20following%20an%20acute%20administration%20of%20mitragyna%20speciosa%20alkaloid%20extract%20and%20mitragynine](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The%20effects%20on%20motor%20behaviour%20and%20short-term%20memory%20tasks%20in%20mice%20following%20an%20acute%20administration%20of%20mitragyna%20speciosa%20alkaloid%20extract%20and%20mitragynine)

&publication\_year=2011&author=A.I.%20Hazim&author=M.%20Mustapha&author=S.M.%20Mansor

- [27] PARTHASARATHY, Suhanya, Juzaili BIN AZIZI, Surash RAMANATHAN, et al. Evaluation of antioxidant and antibacterial activities of aqueous, methanolic and alkaloid extracts from *Mitragyna speciosa* (Rubiaceae family) leaves. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2009, **14**(10), 3964–3974. Dostupné z: doi:10.3390/molecules14103964
- [28] YOUNG-MCCAUGHAN, Stacey a Christine MIASKOWSKI. Definition of and mechanism for opioid-induced sedation. *Pain Management Nursing*. 2001, **2**(3), 84–97. Dostupné z: doi:10.1053/jpmn.2001.25012
- [29] KUMARNSIT, Ekkasit, Niwat KEAWPRADUB a Watcharin NUANKAEW. Acute and long-term effects of alkaloid extract of *Mitragyna speciosa* on food and water intake and body weight in rats. *Fitoterapia*. 2006, **77**(5), 339–345. Dostupné z: doi:10.1016/j.fitote.2006.04.006
- [30] HASSAN, Zurina, Darshan SINGH, Farah Wahida SUHAIMI, et al. Evaluation of toxicity profile of kratom (*Mitragyna speciosa* Korth) decoction in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2023, **143**, 105466. Dostupné z: doi:10.1016/j.yrtph.2023.105466
- [31] MONGAR, Pooja, Amit JAISI, Thammasin INKVIYA, et al. Effects of Itraconazole on Pharmacokinetics of Mitragynine and 7-Hydroxymitragynine in Healthy Volunteers. *ACS Pharmacology & Translational Science*. 2024, **7**(3), 823–833. Dostupné z: doi:10.1021/acspsci.3c00335
- [32] SHAIK MOSSADEQ, W. M., M. R. SULAIMAN, T. A. TENGKU MOHAMAD, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Mitragyna speciosa* Korth methanolic extract. *Medical Principles and Practice: International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2009, **18**(5), 378–384. Dostupné z: doi:10.1159/000226292
- [33] KAFO, Anwar S. K., Rabia M. ELSALAMI, Nur Fatin Z. ZAILAN, et al. Effects of *Mitragyna Speciosa* (Korth.) on macrophage immune responses. *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*. 2023, **17**(4A (Supplement)), 121–130. Dostupné z: doi:10.5530/ctbp.2023.4s.99
- [34] SAKARAN, Rani, Faizah OTHMAN, Ibrahim JANTAN, et al. An Insight into the Effect of *Mitragyna speciosa* Korth Extract on Various Systems of the Body. 2014.
- [35] SMALL, Ernest. *Cannabis: A Complete Guide*. Boca Raton: CRC Press, 2016. ISBN 978-1-315-36758-3. Dostupné z: doi:10.1201/9781315367583
- [36] SCHILLING, Susanne, Rainer MELZER a Paul F. MCCABE. Cannabis sativa. *Current Biology*. 2020, **30**(1), R8–R9. Dostupné z: doi:10.1016/j.cub.2019.10.039
- [37] VOLKOW, Nora D., Ruben D. BALER, Wilson M. COMPTON et al. WEISS. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *The New England journal of medicine*. 2014, **370**(23), 2219–2227. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMra1402309

- [38] HALL, Wayne a Louisa DEGENHARDT. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet (London, England)*. 2009, **374**(9698), 1383–1391. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(09)61037-0
- [39] MCPARTLAND, John M. Cannabis sativa and Cannabis indica versus “Sativa” and “Indica”. In: Suman CHANDRA, Hemant LATA a Mahmoud A. ELSOHLI, ed. *Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology*. Cham: Springer International Publishing, 2017 [vid. 2024-06-12], s. 101–121. ISBN 978-3-319-54564-6. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-319-54564-6\_4
- [40] THOMAS, Brian F. a Mahmoud A. ELSOHLI. *The Analytical Chemistry of Cannabis: Quality Assessment, Assurance, and Regulation of Medicinal Marijuana and Cannabinoid Preparations*. B.m.: Elsevier, 2015. ISBN 978-0-12-804670-8.
- [41] ZUARDI, Antonio Waldo. History of cannabis as a medicine: a review. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2006, **28**, 153–157. Dostupné z: doi:10.1590/S1516-44462006000200015
- [42] MALABADI, Ravindra B, Kiran P KOLKAR a Raju K CHALANNAVAR. MEDICAL CANNABIS SATIVA (MARIJUANA OR DRUG TYPE): THE STORY OF DISCOVERY OF  $\Delta^9$ -TETRAHYDROCANNABINOL (THC). 2023, **05**(03).
- [43] GROF, Christopher P. L. Cannabis, from plant to pill. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018, **84**(11), 2463–2467. Dostupné z: doi:10.1111/bcp.13618
- [44] JOY, J. E., S. J. WATSON a J. A. BENSON. *Marijuana and medicine. Assessing the science base*. 1999. Dostupné z: [https://usiraq.procon.org/sourcefiles/IOM\\_Report.pdf](https://usiraq.procon.org/sourcefiles/IOM_Report.pdf)
- [45] BREIJYEH, Zeinab, Buthaina JUBEH, Sabino A. BUFO, et al. Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. *Toxins*. 2021, **13**(2) [vid. 2024-06-10]. Dostupné z: doi:10.3390/toxins13020117
- [46] PELLATI, Federica, Vittoria BORGONETTI, Virginia BRIGHENTI, et al. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *BioMed Research International*. 2018, **2018**, 1691428. Dostupné z: doi:10.1155/2018/1691428
- [47] RADWAN, Mohamed M., Suman CHANDRA, Shahbaz GUL et al. ELSOHLI. Cannabinoids, Phenolics, Terpenes and Alkaloids of Cannabis. *Molecules*. 2021, **26**(9), 2774. Dostupné z: doi:10.3390/molecules26092774
- [48] ASHTON, C. Heather. Pharmacology and effects of cannabis: A brief review. *The British Journal of Psychiatry*. 2001, **178**(2), 101–106. Dostupné z: doi:10.1192/bjp.178.2.101
- [49] ABUSE, National Institute on Drug. *Cannabis (Marijuana) DrugFacts | National Institute on Drug Abuse (NIDA)*. 24. prosinec 2019 [vid. 2024-06-12]. Dostupné z: <https://nida.nih.gov/publications/drugfacts/cannabis-marijuana>
- [50] UENO, Luna F., Maha N. MIAN, Brianna R. ALTMAN, et al. Age-Related Differences in Cannabis Product Use. *Journal of Psychoactive Drugs*. 2021, **53**(4), 312–318. Dostupné z: doi:10.1080/02791072.2020.1870778

- [51] PENG, Han a Fereidoon SHAHIDI. Cannabis and Cannabis Edibles: A Review. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2021, **69**(6), 1751–1774. Dostupné z: doi:10.1021/acs.jafc.0c07472
- [52] FILIPIUC, Silviu-Iulian, Anca-Narcisa NEAGU, Cristina Mariana URITU, et al. The Skin and Natural Cannabinoids—Topical and Transdermal Applications. *Pharmaceuticals* . 2023, **16**(7), 1049. Dostupné z: doi:10.3390/ph16071049
- [53] STELLA, Nephi. THC and CBD: Similarities and differences between siblings. *Neuron*. 2023, **111**(3), 302–327. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuron.2022.12.022
- [54] PINTORI, Nicholas, Francesca CARIA, Maria Antonietta DE LUCA et al. THC and CBD: Villain versus Hero? Insights into Adolescent Exposure. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023, **24**(6), 5251.. Dostupné z: doi:10.3390/ijms24065251
- [55] ANDRE, Christelle M., Jean-Francois HAUSMAN a Gea GUERRIERO. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Frontiers in Plant Science*. 2016, **7**, 19. Dostupné z: doi:10.3389/fpls.2016.00019
- [56] *Medical Cannabis for the Treatment of Inflammation*. [vid. 2024-06-10]. Dostupné z: doi:10.1177/1934578X1801300304
- [57] VOLKOW, Nora D., James M. SWANSON, A. Eden EVINS, et al. Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. *JAMA psychiatry*. 2016, **73**(3), 292–297. Dostupné z: doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.3278
- [58] FANT, Reginald V., Stephen J. HEISHMAN, Edward B. BUNKER et al. Acute and Residual Effects of Marijuana in Humans. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1998, **60**(4), 777–784.. Dostupné z: doi:10.1016/S0091-3057(97)00386-9
- [59] DUBOVIS, Marina a Ozgul MUNEYYIRCI-DELALE. Effects of marijuana on human reproduction. *Reproductive Toxicology*. 2020, **94**, 22–30. Dostupné z: doi:10.1016/j.reprotox.2020.04.071
- [60] TASHKIN, Donald P. Effects of Marijuana Smoking on the Lung. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013, **10**(3), 239–247. Dostupné z: doi:10.1513/AnnalsATS.201212-127FR
- [61] HILL, Kevin P., Mark S. GOLD, Charles B. NEMEROFF, et al. Risks and Benefits of Cannabis and Cannabinoids in Psychiatry. *American Journal of Psychiatry*. 2022, **179**(2), 98–109. Dostupné z: doi:10.1176/appi.ajp.2021.21030320
- [62] ALMOGI-HAZAN, Osnat a Reuven OR. Cannabis, the Endocannabinoid System and Immunity—the Journey from the Bedside to the Bench and Back. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020, **21**(12), 4448. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21124448
- [63] MAGGIRWAR, Sanjay B. a Jag H. KHALSA. The Link between Cannabis Use, Immune System, and Viral Infections. *Viruses*. 2021, **13**(6), 1099. Dostupné z: doi:10.3390/v13061099

- [64] RUSSO, Ethan B. *Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential*. B.m.: Routledge, 2013. ISBN 978-1-136-61494-1.
- [65] CABRAL, G. A. a L. GRIFFIN-THOMAS. Emerging Role of the CB2 Cannabinoid Receptor in Immune Regulation and Therapeutic Prospects. *Expert reviews in molecular medicine*. 2009, **11**, e3. Dostupné z: doi:10.1017/S1462399409000957
- [66] KLEIN, Thomas W. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nature Reviews. Immunology*. 2005, **5**(5), 400–411. Dostupné z: doi:10.1038/nri1602
- [67] NAGARKATTI, Prakash, Rupal PANDEY, Sadiye Amcaoglu RIEDER, et al. Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. *Future Medicinal Chemistry*. 2009, **1**(7), 1333–1349. Dostupné z: doi:10.4155/fmc.09.93
- [68] RIBEIRO, A., V. I. ALMEIDA, C. COSTOLA-DE-SOUZA, et al. Cannabidiol improves lung function and inflammation in mice submitted to LPS-induced acute lung injury. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2015, **37**(1), 35–41. Dostupné z: doi:10.3109/08923973.2014.976794
- [69] KLINGENSMITH, Nathan J. a Craig M. COOPERSMITH. The Gut as the Motor of Multiple Organ Dysfunction in Critical Illness. *Critical care clinics*. 2016, **32**(2), 203–212. Dostupné z: doi:10.1016/j.ccc.2015.11.004
- [70] LI, Xiawei, Zhiying LI, Dongxia HOU, et al. The bovine endometrial epithelial cells promote the differentiation of trophoblast stem-like cells to binucleate trophoblast cells. *Cytotechnology*. 2016, **68**(6), 2687–2698. Dostupné z: doi:10.1007/s10616-016-9994-x