

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Pavla Kvasničková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Kratom a jeho psychoaktivní složky
Bakalářská práce

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

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Pavla Kvasničková**
Osobní číslo: **C21092**
Studijní program: **B0531A130024 Hodnocení a analýza potravin**
Téma práce: **Kratom a jeho psychoaktivní složky**
Téma práce anglicky: **Kratom and its psychoactive components**
Zadávací katedra: **Katedra analytické chemie**

Zásady pro vypracování

- Vypracujte literární rešerši na téma kratom, čímž jsou myšleny sušené listy rostliny *Mitragyna speciosa*. Popište jeho druhy a odrůdy, účinky na lidský organismus i se zdravotními riziky, a objasněte platnou legislativu.
- V druhé části se věnujte chemickému složení kratomu a zaměřte se na látky s psychoaktivními účinky. Dále prostudujte možnosti analýzy těchto látek moderními analytickými metodami.
- Získané poznatky kriticky zhodnoťte.

Rozsah pracovní zprávy:
Rozsah grafických prací:
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Tomáš Hájek, Ph.D.**
Katedra analytické chemie

Datum zadání bakalářské práce: **7. února 2024**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2024**

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

L.S.

doc. Ing. Petr Česla, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 20. února 2024

Prohlašuji:

Práci s názvem Kratom a jeho psychoaktivní složky 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 24. 6. 2024

Pavla Kvasničková

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych zde poděkovala především vedoucímu mé bakalářské práce Ing. Tomášovi Hájkovi, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady, pomoc a vstřícný přístup při zpracování této práce. Dále bych chtěla poděkovat celé své rodině a přátelům za podporu během studia.

ANOTACE

Cílem této bakalářské práce je vytvořit relevantní rešerši o rostlině zvané kratom. Bakalářská práce se zaměřuje na rostlinu jako takovou, na její produkty, druhy, chemické složení, možnosti analýzy, účinky na lidský organismus a pozitiva i negativa jejího užívání. Snahou je také upozornit na rizika spojená s touto rostlinou a poukázat na nedostatečnou legislativu týkající se jejího prodeje a distribuce v České republice. Součástí bakalářské práce je i snaha zjistit jaké povědomí má široká veřejnost o rostlině zvané kratom.

KLÍČOVÁ SLOVA

Kratom, *Mitragyna speciosa*, mitragynin, 7-hydroxymitragynin, psychoaktivní látky

TITLE

Kratom and its psychoactive components

ANNOTATION

The aim of this bachelor thesis is to create a relevant literature review on a plant called kratom. The bachelor thesis focuses on the plant as such, its products, species, chemical composition, possibilities of analysis, effects on the human body and the positives and negatives of its use. It also seeks to highlight the risks associated with this plant and to point out the lack of legislation concerning its sale and distribution in the Czech Republic. Part of the bachelor thesis is also an attempt to find out what awareness the general public has about the plant called kratom.

KEYWORDS

Kratom, *Mitragyna speciosa*, mitragynine, 7-hydroxymitragynine, psychoactive substances

OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	10
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	11
ÚVOD.....	12
1. Kratom (<i>Mitragyna speciosa</i>)	13
1.1. Pěstování a sběr.....	15
1.2. Historie.....	16
1.3. Současnost.....	16
2. Druhy kratomu	17
2.1. Druhy rostliny <i>Mitragyna</i>	17
2.2. Odrůdy rostliny <i>Mitragyna speciosa</i>	18
2.2.1. Listy se zelenou žilnatinou.....	18
2.2.2. Listy s bílou žilnatinou.....	18
2.2.3. Listy s červenou žilnatinou	18
2.3. Komerčně prodávané druhy kratomu.....	19
3. Formy a způsoby užívání kratomu	20
3.1. Ochucené kratomové produkty	21
3.2. Nástup a trvání účinků	21
4. Účinky kratomu na lidský organismus	22
4.1. Dávka versus účinek	22
4.2. Farmakologické a toxikologické aspekty kratomu	23
4.3. Pozitivní účinky	23
4.4. Negativní účinky a zdravotní rizika	25
4.4.1. Neočekávaná rizika	26
4.4.2. Předávkování kratomem	26
4.4.3. Souvislost konzumace kratomu s úmrtím	27
5. Legislativa.....	27
5.1. Legislativa v České republice	27
5.1.1. Způsoby uvádění kratomu na trh	28
5.1.2. Kratom jako sběratelský předmět	28
5.1.3. Novela zákona.....	29
5.2. Postoj některých států	29
5.2.1. Právní status kratomu v Thajsku.....	30
5.2.2. Právní status kratomu ve východních zemích.....	30

5.2.3. Právní status kratomu v Austrálii a na Novém Zélandu	30
5.2.4. Právní status kratomu v Evropě a USA	30
5.2.5. Právní status kratomu v USA – záměr DEA	31
6. Chemické složení kratomu	31
6.1. Základní složení	32
6.1.1. Obsah alkaloidů v listech	32
6.1.2. Mitragynin.....	33
6.1.3. 7-hydroxymitragynin	35
6.1.4. Další alkaloidy	36
6.1.5. Ostatní složky.....	37
6.2. Obsah alkaloidů v komerčních kratomových produktech.....	37
6.3. Látky s psychoaktivními účinky	37
6.3.1. Afinita psychoaktivních látek k opioidním receptorům.....	38
6.3.2. Opioidní receptory	39
6.3.3. Neopioindní receptory	39
6.4. Poločas rozpadu kratomu v lidském těle.....	40
7. Analýza kratomu	41
7.1. Příprava vzorku před analýzu	42
7.1.1. Extrakce kratomu	42
7.2. Chromatografické techniky	43
7.3. UV spektrum mitragyninu a 7-hydroxymitragyninu	45
7.4. Možnosti analýzy metabolitů	45
7.4.1. Úskalí identifikace kratomových alkaloidů v biologických vzorcích.....	46
7.5. Nechromatografické techniky	46
7.6. Screeningové imunotesty	47
8. Anonymní dotazník	48
9. ZÁVĚR	54
10. POUŽITÁ LITERATURA	55
Přílohy.....	74
Příloha 1: Výňatek ze stanoviska SZPI k problematice kratomu [109].....	74

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1: Listy, květy a plod rostliny <i>Mitragyna speciosa</i> [16].....	14
Obrázek 2: Obsah mitragyninu (MG) v listech kratomu během června 2019, října 2019 a ledna 2020 [15]	15
Obrázek 3: listy kratomu a) s červenou žilnatinou b) se zelenou žilnatinou [15]	18
Obrázek 4: zelený kratom – kapsle a prášek [47].....	20
Obrázek 5: Odhad složení extraktu z thajského kratomu [7].....	32
Obrázek 6: Chemická struktura mitragyninu [12]	33
Obrázek 7: Chemická struktura 7-hydroxymitragyninu [12]	35
Obrázek 8: Oxidace mitragyninu na 7-hydroxymitragynin [141]	35
Obrázek 9: Chemické struktury vybraných alkaloidů [119].....	36
Obrázek 10: Chromatogram metanolového extraktu listu kratomu [15].....	44
Obrázek 11: (a) HPLC chromatogram kratomu, (b) UV spektrum kratomu a standardu mitragyninu [168]	45
Obrázek 12: Genderové zastoupení v různých věkových skupinách	49
Obrázek 13: Procento respondentů, které slyšelo o kratomu.....	49
Obrázek 14: Rozdělení respondentů na dvě věkové skupiny, ≤ 25 let a > 25 let.....	50
Obrázek 15: Počet vyhledávání "What is kratom" v posledních letech (Převzato z Google Trends)	51
Obrázek 16: Zájem o slovo „kratom“ podle oblasti (Převzato z Google Trends)	51
Obrázek 17: S užíváním KRATOMU má zkušenost.....	52
Obrázek 18: Co je podle dotazovaných kratom.....	52
Obrázek 19: Kratom považuje za legální v ČR	53
Tabulka 1: Metody využitelné pro analýzu rostlinného materiálu kratomu [52]	41
Tabulka 2: Metody k identifikaci kratomových alkaloidů v biologickém materiálu [16, 52]. MG: mitragynin, 7-HMG: 7-hydroxymitragynin, PAY: paynanthein, SG: speciogynin, SC: speciociliatin	46

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

EFSA.....	Evropský úřad pro bezpečnost potravin (European Food Safety Authority)
ADD.....	Porucha pozornosti (Attention Deficit Disorder)
ADHD	Porucha pozornosti/hyperaktivita (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder)
PTSD	Posttraumatická stresová porucha (Post-traumatic stress disorder)
ED50	Střední efektivní dávka (Median effective dose)
LD50	Střední letální dávka (Median lethal dose)
SZPI.....	Státní zemědělská a potravinářská inspekce
PPP.....	Provozovatel potravinářského podniku
DEA	Úřad pro potírání drog (Drug Enforcement Administration)
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
MG.....	Mitragynin
7-HMG	7-hydroxymitragynin
CYP.....	Cytochrom P450
CNS.....	Centrální nervová soustava
NMDA	Specifický typ iontového receptoru (N-methyl-D-aspartate)
GABA	Kyselina gama-aminomáselná (Gamma-Aminobutyric Acid)
LC	Kapalinová chromatografie (Liquid chromatography)
GC.....	Plynová chromatografie (Gas chromatography)
HPLC	Vysokoúčinná kapalinová chromatografie (High performance liquid chromatography)
PCR.....	Polymerázová řetězová reakce (Polymerase chain reaction)
UV.....	Ultrafialové záření
DAD.....	Detektor diodového pole (Diode Array Detector)
MS.....	Hmotnostní spektrometrie (Mass spectrometry)
UHPLC	Ultra vysoce účinná kapalinová chromatografie
ic ELISA	Indirect Competitive Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ASE.....	Zrychlená extrakce rozpouštědlem (Accelerated solvent extraction)
SFC	Superkritická fluidní chromatografie (Supercritical fluid chromatography)
DART-MS	Přímá analýza v reálném čase s průletovým hmotnostním analyzátozem

ÚVOD

Kratom neboli *Mitragyna speciosa*, je tradiční rostlina jihovýchodní Asie, používaná jako stimulant při práci, pro léčbu závislostí na opiátech a pro mnohé další využití. Substance této rostliny se za posledních pár let rozšířila do zbytku světa a rychle si získala nové uživatele. Oblíbenost produktů kratomu značně roste především mezi mládeží, která se chce jeho účinky odreagovat a povzbudit nebo u osob, které se již potýkají se závislostí na jiných návykových látkách. Častým záměrem těchto osob je pak snaha odbourat svoji dosavadní závislost touto pro ně zdánlivě mírnější alternativou.

V této bakalářské práci je zmíněn historický kontext a počátky používání této rostliny v jejích domácích oblastech. Naproti tomu stojí moderní způsoby a komerční formy, v jakých je kratom užíván nyní. Uvedeno je také několik faktorů, které pravděpodobně napomohly jeho vysoké popularitě, nejen v původních regionech, ale i v dalších částech světa. Dále jsou shrnuty pozitivní i negativní účinky vnímané uživateli kratomu a jsou zdůrazněna rizika, která s jeho užíváním souvisí. Účinky a zkušenosti popisované konzumenty kratomu jsou případně podpořeny či vyvráceny dostupnými farmakologickými a toxikologickými studiemi.

Práce se dále zaměřuje na biologicky aktivní látky, které jsou v kratomu obsaženy, a popisuje, jakou roli sehraávají v účincích na živý organismus. Pro správné pochopení mechanismu působení kratomu je důležitá znalost jeho chemického složení. Pozornost si získaly především dvě psychoaktivní látky, mitragynin a 7-hydroxymitragynin, které figuruji v kratomu i jeho komerčních produktech. Z tohoto důvodu je zapotřebí chemická analýza, pomocí které lze kratom identifikovat a určit jeho chemické složení. Část této práce je proto zaměřena na možnosti, kterými lze kratom a jeho složky stanovit. Analýza kratomu je důležitá jak pro kontrolu kvality a čistoty kratomu, tak z farmakologického a toxikologického hlediska.

1. Kratom (*Mitragyna speciosa*)

Kratom, latinským názvem *Mitragyna speciosa*, je tropický stálezelený strom, který je domácí v jihovýchodní Asii, především v Indonésii, Thajsku, Malajsii a Papui Nové Guineji. Mezi další pěstitelské regiony patří Filipíny, Myanmar a Vietnam. V těchto oblastech má kratom mnoho názvů jako například cratom, gratom, krathom, ketum, kakuam, kadamba, thom, thang a mnohé další. Jedním z často využívaných místních názvů v Malajsii a Thajsku je „Biak-Biak“ nebo jen „Biak“. Celosvětově nejrozšířenějším názvem pro tuto rostlinu a její produkty je však kratom. Tento název byl adaptován do angličtiny poté co rostlina začala získávat popularitu v západním světě. Předpokládá se, že původ tohoto názvu pochází z thajského jazyka, konkrétně z thajského slova „กระท่อม“, které odkazuje na daný strom *Mitragyna speciosa* [1–5].

Latinským názvem pojmenoval tuto rostlinu nizozemský botanik Pieter Willem Korthals při studiu této rostliny v roce 1839. Návrh byl však určitou dobu považován za neplatný, protože nebyl doprovázen požadovanými botanickými popisy podle Mezinárodního kódu botanické nomenklatury. Nakonec bylo rodové jméno *Mitragyna* rostlině vráceno díky francouzskému botanikovi Adrienu Havilandovi, z tohoto důvodu lze často za názvem *Mitragyna speciosa* nalézt zkratky – Korth. nebo Havil. [4].

Původ latinského rodového jména „*Mitragyna*“ též není zcela jednoznačný. Je však možné, že vzniklo na základě podobnosti květu rostliny k biskupské mitře. Listy a blizna květu by ji měly tvarem připomínat. S ohledem na široké historické využití této rostliny však lze o původu jejího jména spekulovat. K úvahám se nabízí i možnost, že termín byl odvozen z „mithraických kultů“, které byly po tisíce let považovány za zdroj duchovní transcendence [6, 7]. Kratom a *Mitragyna speciosa* bývají běžně zaměňovány a používány jako synonyma [8].

Kratom neboli *Mitragyna speciosa* patří do čeledi mořenovité (*Rubiaceae*), což je velká rodina rostlin, která zahrnuje přes 13 000 druhů. Do této čeledi se řadí také kávovník arabský, který poskytuje kávová zrna a kávovník robusta, který je dalším významným zdrojem kávy. Rostliny z čeledi kávovníkovité jsou často aromatické a mají jednoduché protistojné nebo zdánlivě přeslenité listy. Některé druhy mají také velmi atraktivní květy. Dalšími známými rody této čeledi jsou například kaméliovník, gardenie, chinovník a pelyňkovité [9, 10]. Rod *Mitragyna* se dále řadí do podčeledi *Cinchonoideae* [4].

Stromy *Mitragyna speciosa* běžně dorůstají výšky 4–9 m a šířky okolo 5 m a jsou považovány za středně vysoké. Některé rostliny však mohou v příznivých podmínkách dosahovat výšky 15–30 m. Přesto, že je tento strom považován za stálezelený, může u něj dojít k příležitostnému opadávání listů v období sucha. Pro určení stáří tohoto stromu nelze využít letokruhy, protože je nevytváří [11]. Tato rostlina má výrazné světle až tmavě zelené listy vejčitého či eliptického tvaru se zřetelným žilkováním (viz Obrázek 1). Podle žilnatosti lze rozlišit minimálně dva typy listů, a to červenožilné a zelenožilné. Lodyha je vzpřímená a rozvětvená. Listy mohou být větší než lidská dlaň, přes 18 cm dlouhé a 10 cm široké se zašpičatělým a zúženým koncem. Barva, tvar i velikost listů závisí na mnoha faktorech, mezi které patří především pěstitelské podmínky, jako je typ podnebí, kvalita a složení půdy, intenzita světla, teplota, relativní vlhkost, obsah vody v půdě, pH půdy, vápník, hořčík a další. Z těchto zmíněných faktorů získává v poslední době značnou pozornost intenzita světla, která má dle výzkumů vliv na obsah listových alkaloidů. Světelné podmínky ovlivňují růst rostliny a syntézu mitragyninu. Dle dostupných studií je za stinných podmínek růst rostliny výraznější než růst na přímém slunci. Při nižším osvětlení se zvyšuje celková hmota suchých listů, v důsledku toho se zvyšuje i koncentrace přítomných alkaloidů [11–15].



Obrázek 1: Listy, květy a plod rostliny *Mitragyna speciosa* [16]

Pro tuto rostlinu jsou typické tropické a subtropické oblasti. Rostlina netoleruje nízké teploty tzn. nepřežívá v podnebí, kde teploty klesají pod 10 °C. *Mitragyna speciosa* je citlivá na změny a extrémní teplotní výkyvy mohou mít na rostlinu nepříznivý vliv [17, 18].

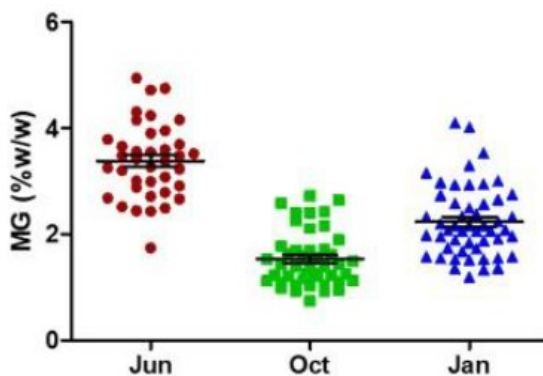
Květy *Mitragyna speciosa* jsou sytě žluté, mají v průměru asi 3 cm a tvoří je zhruba 120 drobných jednotlivých kvítků. Ty rostou tak, že vytváří kulovitý hrozen označovaný jako květenství. Celý květ tak připomíná žlutou kuličku. Plodem rostliny jsou tobolky obsahující četná malá, plochá semena vyrůstající do kulovitých plodenství. Semena této rostliny jsou okřídlená [4, 12, 13, 19].

1.1. Pěstování a sběr

Navzdory dlouhé historii používání kratomu v jihovýchodní Asii jsou informace o faktorech, které ovlivňují růst rostlin a syntézu alkaloidů, z velké části nedostupné. Na rozdíl od chemie a farmakologie hlavních kratomových alkaloidů, které podléhají v posledních letech detailním studiím, jsou základní pěstitelské informace opomíjeny. Což se ale pomalu začíná měnit se vzrůstající poptávkou po kratomových produktech [14].

Kratom se v Thajsku pěstuje převážně na jihu a v centrální části země. Jelikož se jedná o tropický strom, rostlina vyžaduje především vlhkou a humusovitou půdu. Často se uvádí její výskyt v bažinatých oblastech. Díky vysoké schopnosti přežít v podmáčených podmínkách může fungovat také jako bariéra proti erozi půdy na březích řek [4, 11, 13, 20]. Obecně lze považovat tuto rostlinu za endemit Asie a Afriky odkud se vyváží do evropských a amerických zemí. Její výskyt v jiných oblastech není významný [4, 21, 22].

Mitragyna speciosa se pěstuje ze semen, která padají ze stromů a rychle rostou ve vlhké půdě. K první sklizni listů dochází, když je rostlina stará přibližně šest měsíců a má výšku kolem jednoho metru. Sklizeň se provádí sběrem starých listů a ponecháním výhonků a několika mladých listů. Další sklizeň se provádí za 1–3 měsíce od první sklizně. Stromy jsou pěstiteli často seřezávány pro usnadnění sklizně a řízení větvení. Sběr a zpracování listů stromu se provádí několikrát během roku [4, 23]. Doba sklizně se liší dle oblastí, kde je rostlina pěstována a odvíjí se od počasí v daném regionu. Některé zdroje uvádí jako ideální období sklizně pozdní léto (červen až srpen), kdy by měl být obsah alkaloidů, zejména mitragyninu, v rostlině maximální (viz Obrázek 2). Jiné zdroje zmiňují jako nejlepší období sklizně podzim, zhruba od září do prosince, kdy by měly být aktivní látky kratomu nejvíce účinné [15, 20, 24].



Obrázek 2: Obsah mitragyninu (MG) v listech kratomu během června 2019, října 2019 a ledna 2020 [15]

1.2. Historie

Celá lidská historie je protkaná používáním a zneužíváním chemických látek rostlinného původu. I kratom je toho důkazem, neboť jeho listy, potažmo listy rostliny *Mitragyna speciosa* mají dlouholetou tradici v Asijských zemích a nyní se stávají běžnými i v USA a v Evropě. Za prvního, kdo poprvé popsal tuto rostlinu, je považován nizozemský botanik Pieter Willem Korthals, který pracoval mezi lety 1831–1838 pro nizozemskou Východoindickou společnost na Malajském poloostrově [4, 6, 25].

Listy sklizené z kratomu mají v jihovýchodní Asii dlouhou historii využití jako tradiční etnobotanická medicína k boji proti únavě, zlepšení produktivity práce a úlevě od bolesti [13]. Kratom po staletí pomáhal manuálně pracujícím rolníkům při hospodaření na horkém slunci. Přirozeně rostl nebo byl později vysazován podél polí, kde rolníci pracovali [8, 26].

Kromě zvýšení pracovní výkonnosti byl a je v Asii používán k léčbě široké škály nemocí a neduhů včetně kašle, horečky, úzkosti, deprese, akutní i chronické bolesti, při žaludečních obtížích, průjmech, infekci, k léčbě diabetes i malárie. V Asii je také přidáván do obkladů na rány a má svou roli i jako součást náboženských rituálů. Později začal být využíván k léčbě závislosti na opiátech a stal se náhražkou i pro jiné drogy [6, 8, 26, 27]. První zprávy o použití kratomu k léčbě závislosti na opiu pocházejí z roku 1836. Součástí tohoto historického pramene byly hlášení o přínosech zahrnující analgetické, protizánětlivé a antipyretické účinky. Využití kratomu k léčbě abstinčních příznaků po vysazení opiátů se v Asii zvýšilo v roce 1942 jako důsledek širšího konfliktu 2. světové války, kdy byl nedostatek opia a jeho uživatelé hledali levnější dostupnou náhradu. Na základě toho začal být od roku 1943 kratom v Thajsku kontrolován ve snaze získat kontrolu nad trhem s opiáty [6, 28].

1.3. Současnost

Rekreační užívání kratomu se během posledních pár let rozšířilo a nadále roste jak ve Spojených státech, tak v Evropě. Kratom začal být populární ve Spojených státech amerických v roce 2000 a jeho největší rozmach nastal kolem roku 2010. K jeho velkému rozšíření napomohl snadný přístup k produktům přes internet a také prostý fakt, že ve většině státech zatím není kratom zakázanou látkou. O zvýšené konzumaci kratomu svědčí i přibývající počty telefonátů do toxikologických center. Zvýšený zájem o kratom dále indikuje přibývající počet členů společnosti American Kratom Association. V tomto kontextu byl počet uživatelů kratomu v USA odhadnut na 3 až 5 miliónů. Pokud by odhady byly přesné, mohlo by se jednat

o 0,9–1,5 % populace USA, kteří kratom užívají. Dle údajů o exportu z asijských zemí, hlavně Indonésie, se však odhaduje vyšší počet uživatelů, a to mezi 10 až 16 miliony [6, 29].

Významný nárůst popularity kratomu v České republice byl zaznamenán v době pandemie COVID-19 a po ní, kdy došlo k masivnímu nárůstu marketingu, prodeji a distribuci kratomu na internetu. V této době se také na našem území začaly objevovat první kratomaty neboli automaty s kratomovými produkty, které jsou bez omezení volně přístupné široké veřejnosti. Během COVIDU-19 se kratom začal prodávat i v obchodech s potravinami, zvláště těch s celodenním nebo večerním provozem. Kratom byl sice v České republice monitorován národní protidrogovou centrálou již dříve, konkrétně od roku 2012, nicméně před pandemií COVID-19 byl zájem o kratom minoritní a patřil výhradně menším zájmovým skupinám nebo jednotlivcům [30].

2. Druhy kratomu

2.1. Druhy rostliny *Mitragyna*

Jako každá rostlina má i *Mitragyna* různé druhy. Kromě populárního druhu *Mitragyna speciosa* jsou známy i další druhy, které se liší výskytem, charakteristikou a vlastnostmi [8].

Rod *Mitragyna* zahrnuje 10 doposud popsáných druhů. Šest druhů se vyskytuje v Asii a čtyři další druhy se nachází v Africe. Mezi druhy vyskytující se na území Asie patří již zmíněná *M. speciosa*. Dále do této skupiny patří *M. tubulosa*, *M. rotundifolia*, *M. parvifolia*, *M. diversifolia* a *M. hirsta*, z nichž *M. parvifolia* a *M. rotundifolia* jsou dobře známé pro své léčivé vlastnosti [10].

Mezi druhy nacházející se v afrických oblastech řadíme *M. ledermannii*, *M. rubrostipulata*, *M. inermis* a *M. stipulosa*. V Africe je většina druhů tohoto rodu využívána místními lidmi k léčbě různých nemocí. *M. ledermannii*, *M. rubrostipulosa*, *M. inermis* i *M. stipulosa* se používají k léčbě malárie, revmatismu, kardiovaskulárních onemocnění, zánětů, bolestí hlavy a *Diabetes mellitus*. Kůra stonků této rostliny se tradičně kombinuje s *Garcinia kolou* k léčbě trypanosomiázy v Nigérii. Odvar z listů *M. inermis* se používá jako antidiabetikum a k léčbě zánětů v tradiční medicíně Pobřežní slonoviny [4].

Nejznámějším druhem je však *Mitragyna speciosa*, o kterém se nejčastěji uvádí, že obsahuje psychoaktivní alkaloidy [4]. Proto je tento druh využíván jako náhražka opia nebo pro samoléčbu závislosti na opiu [31].

Taxonomická klasifikace a identifikace druhů v rámci rodu se však neustále vyvíjí s přibývajícím výzkumem a novými objevy. Je tak možné, že se zařazení těchto rostlin může v následujících letech změnit na základě nových taxonomických revizí.

2.2. Odrůdy rostliny *Mitragyna speciosa*

Dle dostupných informací se odrůdy kratomu rozlišují podle původu rostliny. Nejznámější odrůda je Maeng da. Dále se kratom dělí podle barvy žilnatiny listů [15, 32].

2.2.1. Listy se zelenou žilnatinou

Kratom se zelenou žilnatinou listu (Obrázek 3b) má mírně stimulační a zároveň mírně sedativní účinek na lidský organismus. Listy se zelenou žilnatinou disponují potenciálem pro dosažení euforie [28, 33, 34].

2.2.2. Listy s bílou žilnatinou

Mladost rostliny by měla značit světlá barva žilnatiny listů *Mitragyna speciosa*. Dle zkušeností obsahují listy se světlou žilnatinou méně 7-hydroxymitragyninu a užívají se pro svůj vysoký potenciál dosažení euforie [28, 34].

2.2.3. Listy s červenou žilnatinou

Listy s červenou žilnatinou, zobrazeny na Obrázku 3a, jsou spojovány s vyšší zralostí listů, čemuž odpovídá vyšší obsah alkaloidů. U mladých rostlin tvoří mitragynin pouze minoritní složku [13, 35–37]. To se promítá i v účincích výsledných produktů. Produkty z listů s červenou žilnatinou by měly lépe působit proti bolesti, navozovat relaxační efekt a zabraňovat abstinčním příznakům vyvolaným opioidy [28, 33, 34].



Obrázek 3: Listy kratomu s červenou žilnatinou (a) a se zelenou žilnatinou (b) [15]

Lze předpokládat, že dle různého složení a obsahu alkaloidů jsou tyto tři zmíněné typy rozdílné ve svých účincích. Kratomovým produktům se dle žilnatiny listu připisují různé vlivy na lidský organismus. Navzdory fytochemickým rozdílům je však otázkou do jaké míry uživatele ovlivňuje očekávaný efekt (placebo) vyvolaný marketingem daného produktu [32, 38, 39].

Stejně barevné označení se také využívá pro rozlišení kratomu na základě způsobu jeho výroby, což může být občas matoucí. Zpracování a úpravy komerčních kratomových produktů jsou proto popsány v následující kapitole.

2.3. Komerčně prodávané druhy kratomu

Na trhu jsou dostupné různé druhy kratomu. Ty souvisejí jak s přirozenou barvou žilnatiny listu, tak se způsobem jejich zpracování. Mezi nejčastější komerční názvy patří zelený, bílý a červený kratom. Dále jsou nabízeny druhy jako je žlutý, zlatý, hnědý a černý kratom. Klasický zelený kratom je však nejpobulárnější [40, 41].

Zelený kratom je nefermentovaný a jeho zpracování probíhá nejvíce šetrnou metodou. Posbírané listy rostliny *Mitragyna speciosa* jsou pouze usušeny a rozemlety na jemný prášek. Listy se nejčastěji jeden den volně suší na slunci a poté se případně dosušují v sušárnách. Díky rychlému procesu sušení si výsledný produkt uchovává svou přírodní zelenou barvu a působí svěžím dojmem. Vůně zeleného kratomu se přirovnává k zelenému čaji nebo čaji Matcha [40, 41].

Bílý kratom je druhým nejpobulárnějším druhem a je velmi oblíbený mezi sportovci a studenty. Pro své energetizující účinky je konzumace bílého kratomu přirovnávána ke konzumaci kávy. Listy se sklízají v době, kdy jsou ještě velmi mladé. Následně se pomalu suší ve speciálních místnostech v naprosté tmě a poté se dosuší jeden den na přímém slunci. Během tohoto procesu výroby dochází ke ztrátě chlorofylu, čímž listy blednou a nabývají svou světlou barvu [40, 41].

Červený kratom (Red Maeng Da) se od zeleného a bílého liší tím, že je fermentovaný. Načervenalá barva je výsledkem procesu jeho zpracování a také barvy žilek. Listy s červeným žilkováním jsou zcela dospělé a zralé. Usušené listy se dávají do neprodyšných pytlů, uzavřou se a v teple se fermentují přibližně 7 dní. Jeho vůně tak připomíná sušené ovoce [40, 41].

Žlutý kratom vzniká smícháním červeného a zeleného kratomu nebo kratší dobou fermentace. Tento druh představuje kompromis mezi zeleným a červeným kratomem [40, 41].

Černý kratom je v podstatě červený kratom, který je fermentován a následně ještě pražen, díky čemuž jeho vůně připomíná kávu [40, 41].

Hnědý kratom je nejdéle fermentovaný druh. Čerstvé listy se uzavrou v neprodyšných pytlech a nechají se fermentovat v teple přibližně 11 dní. Hnědá barva kratomu tak vzniká v důsledku delší fermentace [40].

Dále prodejci rozlišují své produkty podle původu rostliny a podle toho, z jakých částí rostliny je zpracovaný. To znamená, že vznikají názvy jako Kratom Borneo White, Kratom Bali Green, Kratom – Stem and Vein (stonky a žíly), názvy obsahující slovo „Premium“ atd [42].

3. Formy a způsoby užívání kratomu

Tradičním způsobem konzumace je obvykle žvýkání čerstvých listů, kdy osoba během jednoho dne zkonzumuje zhruba 10 až 80 listů [43]. Kromě listů je známo využití i dalších částí této rostliny. Ke konzumaci lze zpracovávat i kůru, kořeny, stonky, plody a květy této rostliny [31].

Po celém světě je kratom uživatelům nejčastěji nabízen ve formě prášku (Obrázek 4). Ten se buď konzumuje přímo nebo se pije rozmíchaný ve vodě či jiném nápoji nebo se povaří jako čaj. Konzumace samotného kratomového prášku je z praktického hlediska málo využívanou volbou. Jednodušší a příjemnější je pro konzumenty užití kratomu v nápoji nebo jako součást pokrmu [3, 12, 44–46]. Užívání listů kratomu kouřením nebývá zvykem [46].

Kromě práškové formy najdeme další typy kratomových produktů jako jsou kapsle, pilulky, prášky, tablety, tekuté extrakty, pasty, masti, balzámy, tinktury, vonné produkty a mnohé další. Kapsle, pilulky a prášky jsou často neuvážlivě propagovány jako doplňky stravy [2].

Komerční produkty kratom mají různé formy a se zvyšující se konkurencí na trhu pestrost těchto produktů stále narůstá. Prodejci kratomu se tak snaží odlišit od ostatních prodejců a zvýšit tak zájem o své produkty. Aktivní složky kratomu byly již zaznamenány i jako součást tekutin používaných v elektronických cigaretách „vape“ [3, 6, 31].



Obrázek 4: Zelený kratom – kapsle a prášek [47]

V Asii je kratom součástí populárního domácího koktejlu s názvem 4 × 100, který se skládá ze čtyř složek, a to kratomu, kofeinu, kodeinového sirupu a libovolného sladkého nápoje. Případně se tato kombinace „vylepšuje“ antidepresivy či analgetiky [28].

Další nebezpečnou kombinací je směs kratomu a O-desmethyltramadolu známá jako „Krypton“. Toto spojení kratomu s aktivním metabolitem tramadolu neboli syntetického opiátu předepisovaného na bolest vedlo již k několika smrtelným předávkováním [48].

3.1. Ochucené kratomové produkty

Vzhledem k ne příliš lákavé chuti samotného kratomu se v posledních letech začaly objevovat ochucené kratomové produkty. Ochucením kratomu prodejci zlepšují chuť při požití, a tím zvyšují jeho atraktivnost. Přísady, které ochucené výrobky z kratomu mohou obsahovat jsou různé. Může jít o sladidla, extrakty z ovoce nebo bylinné směsi, které maskují přirozeně hořkou chuť kratomu. Kratomové produkty mohou být také doplněny kofeinem [2, 8, 12, 49, 50].

Nejrůznější příchutě jsou lákavé především pro mladé konzumenty. Bohužel se tím zvyšuje pravděpodobnost zájmu mladistvých a dětí, které by mohla jeho původní hořkost odradit. Spojení kratomu například s ovocnou příchutí může také u spotřebitele vyvolat pocit bezpečnosti, tedy že se jedná o něco neškodného či dokonce zdravého. Neinformovaný konzument tak může snáz nabýt dojmu, že jde o produkt určený dětem.

Ochucené kratomové produkty mohou být pro uživatele atraktivnější, na úkor toho ale obsahují přísady nad rámec čistého kratomového prášku. U každého kratomového produktu by měl proto konzument důkladně prozkoumat značku, zdroj a složení produktu tak, aby byl informován o jeho kvalitě a bezpečnosti.

3.2. Nástup a trvání účinků

S druhem kratomu a formou užívání souvisí i nástup a doba trvání účinků. Očekávaný nástup účinků bývá u všech druhů podobný a pohybuje se okolo 10–30 minut po konzumaci. Plné účinky lze očekávat za 30–60 minut. Tomu odpovídá, že největší účinek konzumenti pocítují během 1–2 hodin po požití produktu napříč zmíněnými druhy. Nástup účinků může zpozdit předchozí konzumace jídla nebo forma v jaké je kratom užit (čerstvé listy, výluh, tableta) [12].

Za to doba trvání bývá popisována různě. Obvykle účinky kratomu trvají 5–7 hodin. Slabé následné účinky lze případně pocítovat i následující den. Prodejci zeleného kratomu často uvádí trvání účinků 3–5 hodin, u bílého a žlutého 4–6 a u červeného 5–7 hodin. Kratom z Bornea je považován za nejdéle působící, jeho účinky mohou přetrvávat 6–8 hodin. Mezi

klíčové rozdíly kratomu z Bornea patří jeho odlišný obsah alkaloidů. Všechny výše uvedené doby trvání jsou však pouze orientační. Jde o odhady na základě zkušeností konzumentů. Je nutné si uvědomit, že časy se mohou lišit mezi jednotlivými uživateli. Individuální reakce na kratom jsou variabilní a ovlivněny mnoha faktory jako je citlivost organismu, dávka a další. Kromě toho také u těchto údajů nelze vyloučit, že se nejedná pouze o marketingový tah ze strany prodejce [34, 51–54].

4. Účinky kratomu na lidský organismus

Kratom vykazuje řadu účinků na lidskou mysl a tělo. Účinky se liší v závislosti na mnoha faktorech jako je dávkování, frekvence užívání, délka užívání, druh kratomu, způsob konzumace, genetika a psychický stav jedince a další. Jakékoliv účinky kratomu jsou tedy individuální, a ne každý zažívá stejné účinky. Je však zřejmé, že účinky kratomu závisí na dávce, kterou člověk požije. Malé dávky vyvolávají stimulační účinky, podobně jako kokain nebo amfetaminy. Zatímco velké dávky jsou spojeny se sedativními a narkotickými účinky podobnými účinkům opioidů. Vyšší dávky mohou vyvolat intenzivní euforii [1, 33, 34, 42, 55].

4.1. Dávka versus účinek

Nízké dávky, přibližně 1–5 g čerstvých listů, pomáhají proti únavě a zlepšují pracovní vytrvalost. Přibližně 5–15 g čerstvých listů působí jako náhražka opia používaná k samoléčbě abstinenčních příznaků. Pokud jsou dávky vyšší jak 15 g, jsou hlášeny sedativní, hypnotické účinky a halucinace, podobné, nicméně méně intenzivní než po konzumaci opioidů. Při překročení 15 g lze očekávat strnulost, zpočátku často doprovázená pocením, závratí, nevolností a dysforií. Tyto účinky však rychle odezní a jsou následovány klidem a snovými stavy. Uváděné dávky komerčně prodávaného kratomu se však značně liší a tuto nekonzistenci lze vysvětlit rozdíly v obsahu účinných složek mezi neregulovanými produkty [6, 16, 34].

Pokud je kratom užíván dlouhodobě, dochází k otupování účinků a konzument je tak nucen zvyšovat svoji dávku pro stejný požadovaný účinek [16, 56, 57]. Dávky kratomu se tak běžně mohou vyšplhat daleko výš, například až na 60 g kratomu denně, jak ukazuje i případ u nás v České republice, kdy tuto dávku denně konzumovala nezletilá dívka. Podobných případů bude pravděpodobně více [58].

4.2. Farmakologické a toxikologické aspekty kratomu

Za většinou účinků kratomu stojí dvě psychoaktivní látky mitragynin a 7-hydroxymitragynin, které jsou v kratomu obsaženy. Mitragynin i 7-hydroxymitragynin jsou přírodní alkaloidy, které působí na μ -, κ - a δ -opioidní receptory [59].

Celkový účinek po konzumaci kratomu je však komplexní kvůli řadě přítomných bioaktivních látek, nejen mitragyninu a 7-hydroxymitragyninu, a jejich vzájemnému působení. Kratom či jeho komerční produkty obsahují několik fytochemikálií v různých poměrech, což ztěžuje jeho přesné farmakologické hodnocení. Současné farmakokinetické údaje o kratomu a jeho psychoaktivních látkách jsou zatím jak u zvířat, tak u lidí omezené. Drtivá většina studií zahrnuje in vitro testy na buněčné úrovni nebo in vivo testy na zvířatech a výsledky těchto studií jsou často poněkud matoucí nebo protichůdné (např. vliv na kognitivní funkce). Nicméně z těchto studií vyplývá významná variabilita v rámci každého druhu i mezidruhově [12, 52].

EFSA v lednu 2022 vydala posouzení o možných zdravotních rizicích spojených s konzumací botanických přípravků *Mitragyna speciosa* (kratom). V tomto dokumentu EFSA uvádí, že dle vyhodnocení současných dat na zvířatech a lidech má konzumace kratomu potenciál nejen vést k nepříznivým neurologickým účinkům, včetně závislosti a abstinčního syndromu, ale také vyvolat zřetelnou orgánovou toxicitu např. jater a ledvin jakožto předních cílových orgánů [60].

4.3. Pozitivní účinky

Jako běžné příznivé účinky konzumenti uvádí nabuzení, zvýšení energie, lepší soustředění, pocit bdělosti a motivace, méně depresivní nálady, zmírnění úzkosti, snížení bolesti. Obecně je popisováno lepší zvládnání negativních emočních a psychických stavů (úzkost, deprese, nespavost, porucha pozornosti, hyperaktivita (ADD, ADHD) a posttraumatické stresové poruchy (PTSD)). Konzumenti se mohou cítit komfortněji při sociálních interakcích. Může docházet ke zvýšení hovornosti a družnosti u dané osoby [16, 34, 61, 62].

V závislosti na dávce se mohou projevit stimulační nebo sedativní účinky. Stimulační účinky malých dávek mohou být přirovnávány k účinkům po konzumaci kávy. Někteří uživatelé také kladně hodnotí vliv kratomu na snížení apetitu k jídlu. Tento účinek však může být uživateli vnímán odlišně dle jejich osobních preferencí, vzhledem k tomu, že potlačení apetitu může konzumentovi narušit stravovací návyky a v extrémním případě vést k anorexii [6, 12, 34].

Vzhledem k silným analgetickým vlastnostem je kratom tradičně konzumován pro úlevu od bolesti. Za jeho analgetické a antinociceptivní účinky zodpovídají především jeho aktivní

sloučeniny mitragynin a 7-hydroxymitragynin. Právě tyto sloučeniny navozují podobný účinek jako morfin [4, 6, 8, 34]. Kombinace mitragyninu a morfinu také údajně zlepšuje analgezií a snižuje rozvoj tolerance morfinu u myši [63, 64].

Kratom je tak často spojován s nelékařskou samoléčbou po vysazení opioidů a jiných drog. Ve srovnání s tradičními opioidy, jako je morfin, jsou negativní vedlejší účinky kratomu vnímány jako mírné [65–67]. Mírnější vedlejší účinky jsou přičítány specifické aktivitě kratomových alkaloidů na opioidních receptorech bez iniciace dráhy β -arrestinu [68, 69]. To samé naznačují i jiné novější výzkumy [70–72].

Navzdory sníženým vedlejším účinkům ve srovnání s tradičními opioidy není užívání kratomu bez rizika a to se odráží v kontroverzních snahách umístit mitragynin a 7-hydroxymitragynin na seznam léčiv [6, 73].

Užívání kratomu může také ovlivnit transport glukózy v těle. To by mohlo vysvětlovat, proč se rostlina běžně používá v tradiční thajské lidové medicíně k léčbě cukrovky [74].

Dalším pozorovaným účinkem kratomu je jeho vliv na zvyšování libida hlášený převážně mužskými uživateli. Kratom pravděpodobně zlepšuje sexuální výkonnost, což obecně souvisí s jeho vlastností zvyšovat energii jedince [75]. Nicméně toto lidové využití kratomu jako potenciální afrodiziakum, nebylo při přímém měření testosteronu, folikulostimulačního a luteinizačního hormonu potvrzeno. Měření těchto hormonů nenaznačovalo žádné rozdíly mezi uživateli a neuživateli kratomu. Zvýšení libida po konzumaci kratomu je také v rozporu s účinky opioidů, jelikož klasické opioidy jsou běžně spojovány se sexuální dysfunkcí a snížením libida [56, 76, 77].

Nově se také uvažuje o možnosti využití účinných složek kratomu ke snížení konzumace alkoholu. V tomto smyslu se jeví jako nejúčinnější alkaloid 7-hydroxymitragynin. Tento vliv byl však zatím pozorován pouze ve studiích na zvířatech a je velmi diskutabilní. Tyto poznatky přinesl in vivo experiment z roku 2021, kde měl kratom pozitivní vliv na odvykání od alkoholu u transgenních myši. Existují také online průzkumy, kde 18 % uživatelů kratomu uvádělo snížení nebo ukončení konzumace alkoholu a jako důvod uvádí kratom [78–81].

4.4. Negativní účinky a zdravotní rizika

Konzumace kratomu má však i své stinné stránky. Mezi uváděné nežádoucí účinků spojené s konzumací kratomu patří nevolnost, svědění, neklid, zvracení, zácpa, časté močení, zmatenost, agitovanost, pocit sucha v ústech, pocení, únava, ospalost nebo naopak nespavost, změny chování, ztráta chuti k jídlu, halucinace, hyperpigmentace tváří [30, 63].

Účinky kratomu na kardiovaskulární systém zatím nejsou konzistentní, bylo však potvrzeno dočasné zvýšení tepové frekvence a zvýšení krevního tlaku (tachykardie, hypertenze) [82–84].

Většina negativních účinků se však v plné míře projevuje až s jeho chronickou konzumací. Závažnější pozorované negativní účinky spojené s chronickým užíváním kratomu mohou být poškození jater a abstinenční příznaky svědčící o jeho návykovosti [16, 30, 50, 53, 85, 86]. Pravidelné užívání kratomu vede k problémům se závislostí u více než 50 % uživatelů [50].

Abstinenční příznaky se vyznačují psychickým neklidem, třesem, průjmy, hubnutím, myalgií neboli bolestí svalů, svalovými křečemi. Abstinenční příznaky se mohou dostavit již během 12 až 48 hodin po vysazení kratomu. Tyto účinky obvykle odezní během 3–7 dnů a závažnost symptomů souvisí s dávkou a délkou užívání drogy. Přestože neexistují specifické pokyny pro léčbu vysazení kratomu, nejčastěji se využívá symptomatická léčba pomocí α -2adrenerních agonistů a komfortních látek, jako je klonidin, naloxon nebo buprenorfin [29, 52, 63, 87].

Obecně jsou abstinenční příznaky kratomu ve srovnání s opioidy považované za mírné. To je však v rozporu s popisem uživatelů dotázaných v průzkumu z roku 2016 od American Kratom Association, kde respondenti líčí odvykání od kratomu jako velmi nepříjemné a udržení abstinence jako obtížné [6].

K nežádoucím účinkům však dochází i při vysazení po krátkodobé konzumaci, kdy nemusí být nutně vytvořena závislost nebo při akutní intoxikaci. Typicky je popisován výtok z nosu, podrážděnost, špatná koncentrace, zvýšená teplota, nespavost, deprese [29, 50, 85].

Zajímavý je vliv kratomu na kognitivní funkce jako je paměť, koncentrace, pozornost atd. Dopad kratomu na paměť se zdát být rozporuplný. Některé studie na zvířatech naznačují, že nízké dávky mitragyninu mohou zhoršit pracovní paměť [59], zatímco jiné popisují zlepšení paměti a chování zvířat při učení [88, 89]. Toto tvrzení však vyvrací jiné novější studie tím, že mitragynin u myši pouze zvyšuje aktivitu průzkumu a zvyšuje odolnost vůči trestům. Zvýšená aktivita se může jevit jako zlepšení paměti, nicméně dlouhodobé podávání mitragyninu spíše zhoršuje učení myši [90]. Narušení procesu učení a paměti u hlodavců při akutním a chronic-

kém podávání mitragyninu potvrzuje i další studie [91]. Konzumace kratomu proto není odborníky doporučována pro zlepšení studijních výsledků a intelektuální rozvoj.

Většina studií zdůrazňuje potenciální hepatotoxické i nefrotoxické účinky kratomu na člověka. Ty jsou potvrzeny ve studiích na zvířatech, převážně při užívání vyšších dávek, nicméně hepatotoxicitu i nefrotoxicitu podporují i případové studie na lidech [88, 92, 93]. Produkty kratomu jsou v in vitro testech cytotoxické pro lidské neuronové buňky a cytotoxické i genotoxické pro střevní buňky [94].

4.4.1. Neočekávaná rizika

Konzument by si měl být vědom i dalších rizik. Rizika spojená s konzumací kratomu nemusí nutně vyplývat jen z vlastností jeho účinných látek. Jsou zaznamenány i neočekávaná rizika spojená s kontaminanty či přísadami, jako jsou například propylhexedrin, fenylethylamin, hydrokodon, morfin, O-desmethyltramadol, toxické kovy (Fe, Pb, Ni, Cr, As, Cd, Hg) a organismy nebo mikroorganismy [48, 95–99]. Nejčastější mikrobiologickou kontaminací kratomových produktů je *Salmonella* (testováno FDA). Nákaza bakterií *Salmonella* způsobuje vážné zdravotní problémy. Většinou se však jedná o hospitalizaci bez hlášených úmrtí [6, 99]. Dále byla zaznamenána kontaminace parazitem *Meloidogyne inkognita* [100].

Vzhledem k neregulování kratomu v ČR, ale i v jiných zemích, dochází také poměrně snadno k falšování kratomových produktů. Některé produkty kratomu tak mohou obsahovat mimo jiné i syntetické opioidy nebo farmaceutické léky, což může zvýšit riziko předávkování nebo nežádoucích reakcí [101, 102].

4.4.2. Předávkování kratomem

Předávkování samotným kratomem je nepravděpodobné, ale teoreticky možné. Nízké riziko předávkování kratomem naznačují i střední účinné dávky (ED50) a letální dávky (LD50) stanovené ve studiích na zvířatech [103]. Nedávná studie odhadla, že riziko předávkování je u opioidů více než 1000krát vyšší než u kratomu [104].

Většina uživatelů kratomu však při běžném užívání nepocítuje závažné nežádoucí účinky. Při užívání kratomu nebo jakékoli psychoaktivní látky je však zásadní odpovědné užívání, umírněnost a povědomí o možných rizicích [61, 101, 102, 105].

Největší zdravotní rizika hrozí uživatelům, kteří denně konzumují kratom v kombinaci s jinými léky, ať už na předpis (např. antipsychotika, antidepressiva, hypnotika) nebo bez předpisu, a psychoaktivními látkami jako je alkohol, benzodiazepin, amfetamin, metamfetamin,

cyklopropylfentanyl nebo opioidy. Současné užívání více drog má většinou zesilující efekt a zvyšuje riziko respirační deprese a předávkování [87, 106, 107].

4.4.3. Souvislost konzumace kratomu s úmrtím

Vyhodnotit, zda byl kratom přímou příčinou smrti, je problematické. Zatím nebylo jednoznačně potvrzeno, že by přímou příčinou úmrtí člověka bylo užívání kratomu. To však souvisí s nedostatkem informací o tom, co představuje smrtelnou dávku, a skutečností, že v dosavadních případech úmrtí šlo vždy o komplikovanější případ, kdy nebylo možné vyloučit i jiné faktory ovlivňující příčinu smrti. Při hlášených úmrtích, kdy byla u dotyčné osoby potvrzena konzumace kratomu, byly nejčastěji pozorovány i jiné návykové látky nebo zdravotní problémy, které znemožňovali dojít k jasnému závěru příčiny úmrtí. Hlášená úmrtí související s kratomem jsou relativně vzácná a přesné mechanismy, kterými může kratom přispívat k úmrtnosti, nejsou plně známy. Nicméně nejnovější data naznačují, že mitragynin, který je v kratomu obsažený, může být přímou nebo nepřímou příčinou smrti, ačkoliv ani jeho smrtelná koncentrace ještě stále není přesně stanovena [87, 101, 106, 107].

Mezi potenciální faktory zvyšující riziko úmrtí patří konzumace falzifikátů kratomu, užívání více drog, konzumace vysokých dávek kratomu, preexistence zdravotních problémů jako je například onemocnění jater, respirační poruchy nebo kardiovaskulární obtíže [16, 44].

5. Legislativa

Je zajímavé, že zatímco některé vlády nyní začínají řešit otázku regulace kratomu, jiné státy ruší své původně přijaté zákony zakazující kratom. Toto se stalo například v americkém státě Illinois, kde byly mitragynin a 7-hydroxymitragynin původně kontrolovanými látkami podle Schedule I, poté byly vyjmuty a nyní jsou regulovány podle zákona o kontrole kratomu, který umožňuje legální nákup nebo držení osobám starším 18 let [108].

5.1. Legislativa v České republice

V současné době není v České republice zavedena legislativa, která by kratom zakazovala. Kratom (nebo *Mitragyna speciosa*) ani jeho účinné alkaloidy nejsou uvedeny v nařízení vlády č. 463/2013 Sb. a jeho novelách, tedy nejsou na seznámech omamných látek, psychotropních látek či vybraných přípravků. Kratom je tedy prozatím v České republice legální, avšak není schválen jako potravina za účelem konzumace, což je pouze určité omezení jeho prodeje ve smyslu potravin ke konzumaci [109].

5.1.1. Způsoby uvádění kratomu na trh

Dle Státní zemědělské a potravinářské inspekce (dále jen SZPI) je *Mitragyna speciosa* (kratom) považována za tzv. „potenciální“ novou potravinu. Před uvedením na trh by tedy podle vyjádření SZPI měla být u rostliny *Mitragyna speciosa* nebo u jejích výrobků posouzena bezpečnost Evropským úřadem pro bezpečnost potravin (EFSA) v rámci procesu autorizace nové potravin. Případně by mohlo dojít k jejímu označení jako tradiční potravina ze třetí země, dle nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2015/2283 o nových potravinách [109].

Mimo to je od 1. 1. 2018 v platnosti Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2015/2283 o nových potravinách, které v čl. 4 ukládá povinnost provozovatelům potravinářských podniků (dále jen PPP) ověřit, zda se jedná či nejedná o novou potravinu. V případě, že si PPP nejsou jisti, zda potravina, kterou hodlají uvést na trh v Unii, spadá do oblasti působnosti tohoto nařízení, či nikoli, jsou povinni obrátit se na kompetentní autoritu (v případě ČR je to Ministerstvo zemědělství) [109].

5.1.2. Kratom jako sběratelský předmět

Kratom je však málokdy nabízen jako potravina. Téměř ve všech případech prodejci nabízí kratom a jeho produkty jako sběratelský kousek, nikoliv jako potravinu ke konzumaci. I když lze ze způsobu prezentace výrobku téměř jasně usuzovat, že ji zákazník bude konzumovat. V těchto případech má SZPI kompetence ke kontrole. Velkou roli při úřední kontrole tedy hraje posouzení, zda je tento produkt nabízen konečnému spotřebiteli jako potravina či jako nepotravinářské zboží. Tímto způsobem většina prodejců obchází nařízením Evropského parlamentu a Rady (EU) 2015/2283 o nových potravinách a vyhýbá se tak náležité kontrole a případným postihům [109].

Při posuzování, zda se jedná či nejedná o potravinu, vychází SZPI mimo jiné z definice potravin uvedené v článku 2 nařízení (ES) č. 178/2002. Podle tohoto ustanovení se potravinou rozumí: *„jakákoli látka nebo výrobek, zpracované, částečně zpracované nebo nezpracované, které jsou určeny ke konzumaci člověkem nebo u nichž lze důvodně předpokládat, že je člověk bude konzumovat.“*

SZPI pak posuzuje nabízení kratomu vždy případ od případu v celkovém kontextu a zabývá se všemi indiciemi, které mohou v konečném důsledku rozhodnout, zda je produkt nabízen jako potravina či nikoliv [109]. Tyto postupy, podle kterých se SZPI řídí při posuzování kratomu a jeho produktů, jsou uvedeny v Příloze 1.

5.1.3. Novela zákona

Již delší dobu se v České republice hovoří o nové kategorii psychomodulačních látek, kam by se kratom mohl zařadit. Ta by představovala lepší ukotvení kratomu v zákoně než jen dosavadní označení jako nová potravina. Tato kategorie by obsáhla nejen kratom, ale i jiné látky jemu podobné [110, 111].

Seznam by zahrnoval psychomodulační látky s nízkým zdravotním rizikem. Dle prozatímního návrhu by tento seznam u méně rizikových látek umožňoval kontrolovaný prodej výhradně dospělým lidem za stanovených podmínek a bez možnosti reklamy. Výrobky obsahující psychomodulační látky by si mohli kupovat lidé nad 18 let pouze ve specializovaných prodejnách. Zboží by nemohlo napodobovat cukrovinky a prodej prostřednictvím automatů by byl zakázán. Pro internetový prodej by zákon stanovil omezení, především povinnost ověření věku při nákupu. Dodržování podmínek prodeje psychomodulačních látek by kontrolovala Státní zemědělská a potravinářská inspekce. Na zákaz reklamy by dohlížela Rada pro rozhlasové a televizní vysílání. Distributoři psychomodulačních látek i jejich prodejci by museli mít povolení, které by vydávalo Ministerstvo zdravotnictví [111]. Tato novela byla schválena Poslaneckou sněmovnou v květnu tohoto roku (2024) a nyní čeká na notifikaci ze strany Senátu a Evropské komise [112].

Kategorie psychomodulačních látek však není jediná. V jednání je stejně tak kategorie psychoaktivních látek. Ta by obsahovala takzvané psychoaktivní látky s neznámými zdravotními dopady. Jejich prodej by nebyl možný a před přeřazením na jiný seznam by se tyto látky až dva roky zkoumaly. Rozřazení látek by předkládalo vládě podle celkového pozměňovacího návrhu Ministerstvo zdravotnictví s odborníky Státního zdravotního ústavu a vládního Odboru protidrogové politiky. Kromě seznamu zakázaných omamných látek by tak existovaly další dva oficiální seznamy. Zákonodárci se tím snaží reagovat na vzniknou situaci ohledně těchto „nových látek“ [110, 111].

5.2. Postoj některých států

Právní status kratomu se v jednotlivých zemích a regionech liší. Zatímco v některých zemích je zakázán, v jiných je legální nebo částečně regulován. Jednotný přístup k jeho legislativnímu ukotvení nepanuje ani v zemích, ze kterých *Mitragyna speciosa* pochází.

5.2.1. Právní status kratomu v Thajsku

Thajsko zpočátku dlouhá léta kratom regulovalo podle zákona o kratomu z roku 1943. V roce 1979 byl kratom přidán na thajský seznam kontrolovaných látek podle zákona o narkotikách. Tento zákon kategorizoval kratom jako látku kategorie 5, což znamenalo, že jeho výroba, držení, prodej a používání byly bez povolení zakázány. V roce 2018 Thajsko schválilo legislativu k legalizaci používání kratomu pro lékařské a výzkumné účely. Tato změna zákona představovala významný posun v postoji země ke kratomu. Podle této legislativy z roku 2018 mohli jednotlivci v Thajsku žádat o licence na pěstování, držení a prodej kratomu pro lékařské a výzkumné účely. Rekreační použití a držení kratomu však zůstávalo nezákonné a sankce za neoprávněné držení nebo distribuci byly přísné. Ze seznamu narkotik byl kratom v Thajsku vyřazen dne 24. srpna 2021. Došlo tak k jeho dekriminizaci a kratom je nyní v Thajsku legální. V následujících letech docházelo k četným úpravám znění tohoto zákona a změnám ohledně prodeje, držení a konzumace kratomu [4, 28, 113–115].

Nejnovější zákon, který vešel v platnost 9. června 2022, umožňuje zemědělcům a jednotlivcům prodej zboží na bázi kratomu, včetně potravin a nápojů, včetně online prodeje. Tento nový revidovaný zákon zakazuje prodej kratomu nezletilým osobám, těhotným a kojícím ženám a kratom nesmí být prodáván v prostorách škol. Zákon rovněž zakazuje dovoz a vývoz listů kratomu bez souhlasu Úřadu pro kontrolu narkotik a jsou zakázány reklamy nabádající lidi k používání kratomu v jakémkoliv podobě [116].

5.2.2. Právní status kratomu ve východních zemích

V Malajsii, Myanmaru, Indonésii, Vietnamu, Jižní Koreji a Rusku zůstává kratom nadále nelegální. V Indonésii jsou listy *Mitragyna speciosa* zakázány jako surovina pro tradiční medicínu a doplňky stravy. Žádné nařízení však nezakazuje pěstování, distribuci a uvádění kratomu na trh [4, 36].

5.2.3. Právní status kratomu v Austrálii a na Novém Zélandu

Australské zákony přísně zakazují neoprávněný prodej, distribuci, používání a výrobu kratomu a mitragyninu. *M. speciosa* smí být používána pouze pro výzkumné účely. V sousedním Novém Zélandu je kratom klasifikován jako lék na předpis a jeho jiné použití je zakázáno [3, 117].

5.2.4. Právní status kratomu v Evropě a USA

V Evropě je kratom nelegální či kontrolován například v Polsku, Švýcarsku, Rumunsku, Švédsku, Finsku, Dánsku, Estonsku, Lotyšsku, Litvě, Francii, Itálii, Spojeném království, Portugalsku a Turecku. Kratom se také nedávno stal nelegální látkou na Slovensku, přesněji

16. prosince 2021. Naopak není nelegální látkou v České republice, Německu, Rakousku, Belgii, Řecku, Španělsku, Maďarsku a v Nizozemsku [4, 36, 118].

Legální je také ve většině států na území Ameriky. Ve Spojených státech Amerických jde o 43 států z 50 [4, 36, 118]. Nicméně i v těchto státech často podléhá nějakému omezení nebo je nelegální v určitých městech, zemích či regionech. Například ve státech Illinois a New Hampshire je konzumace kratomu legální pouze osobám nad 18 let. V Tennessee je konzumace legální pouze osobám nad 21 let. Striktně nelegální je ve státě Alabama, Arkansas, Indiana, Vermont, Wisconsin a Rhode Island [30, 68].

5.2.5. Právní status kratomu v USA – záměr DEA

Již v roce 2016 DEA oznámila svůj záměr dočasně klasifikovat dvě psychoaktivní látky obsažené v kratomu (mitragynin a 7-hydroxymitragynin) jako drogy podle seznamu I. Drogy zařazené do seznamu I jsou definovány jako drogy s vysokým potenciálem zneužití a potenciálem vytvoření těžké psychické nebo fyzické závislosti. Tento návrh se však setkal s velkým protestem ze strany pacientů a zájmových skupin. Na základě předložené petice tak DEA přehodnotila klasifikaci kratomu a záměr stáhla s odkazem na potřebu vědeckého hodnocení ze strany FDA. Na základě této události vydala FDA v roce 2017 doporučení ohledně rizika spojeného s užíváním kratomu. Zatímco FDA pokračuje ve vyhodnocování důkazů, spotřebitelé jsou varováni, aby nepoužívali žádné produkty obsahující kratom nebo jeho psychoaktivní sloučeniny. V současné době FDA neschválila kratom pro žádné lékařské použití a DEA uvádí kratom jako látku vzbuzující obavy [1, 6].

6. Chemické složení kratomu

Vědecká literatura o chemickém složení kratomu se datuje přes 100 let nazpět, kdy byl v roce 1907 poprvé izolován nejstudovanější alkaloid z této rostliny, mitragynin. Tuto, zřejmě první izolaci, provedl D. Hooper [31]. Častěji je však uváděn rok 1921, kdy byl mitragynin izolován a pojmenován Ellen Fieldovou. Jeho přesná struktura byla následně plně objasněna až v roce 1965 A. H. Beckettem a D. E. Zachariasem, kdy byla zároveň potvrzena jeho absolutní stereochemie rentgenovou krystalografickou analýzou. V průběhu následujících let byly provedeny rozsáhlé chemické studie, jejichž výsledkem byla izolace více než 50 alkaloidů z rostliny *M. speciosa* a nejméně 54 bylo izolováno z listů této rostliny [4, 12, 119–122].

6.1. Základní složení

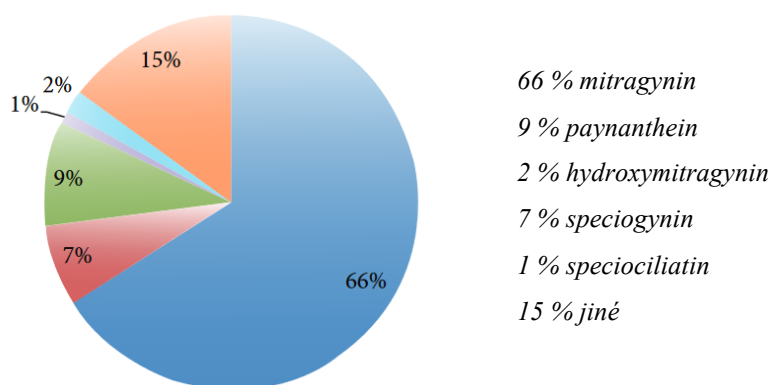
Listy *M. speciosa* jsou bohaté na fytochemikálie. Obsahují alkaloidy, flavonoidy, polyfenoly, monoterpeny, terpenoidy, triterpenoidy, triterpenoidní saponiny, sekoiroidy, trísloviny, různé glykosidy a další fenolové sloučeniny. Fytochemikálie izolované z různých částí stromu zahrnují více než 40 strukturně příbuzných alkaloidů. Většina těchto alkaloidů patří mezi tetra- a pentacyklické indolové a oxindolové alkaloidy. Listy *M. speciosa* také obsahují jako většina zelených rostlin pigmenty chlorofylu [16, 31, 123, 124].

Na základě informací o průměrné hmotnosti čerstvého listu, která se uvádí na 1,7 g a průměrné hmotnosti sušeného listu 0,43 g, lze odhadnout obsah vody v čerstvém listu na 77,4 % [15, 125]. Kratom je nejčastěji nabízen a prodáván jako sušený produkt a v této formě obsahuje minimální množství vody. Z nutričního hlediska lze kratom řadit mezi nízkokalorické látky, o čem svědčí nízký obsah tří základních složek – tuků, cukrů a bílkovin [126, 127].

6.1.1. Obsah alkaloidů v listech

Obsah alkaloidů v listech *Mitragyna speciosa* značně kolísá a je ovlivněn jak geografickými a klimatickými podmínkami, tak stářím rostliny a ročním obdobím. Proto se procentuální údaje o obsahu alkaloidů tolik liší v různých studiích a průzkumech. Studie nejčastěji uvádí rozdíl v obsahu alkaloidů podle oblasti, kde byla rostlina nalezena. Například kratom pěstovaný v Thajsku má daleko vyšší obsah mitragyninu než kratom pěstovaný v Malajsii [12, 21].

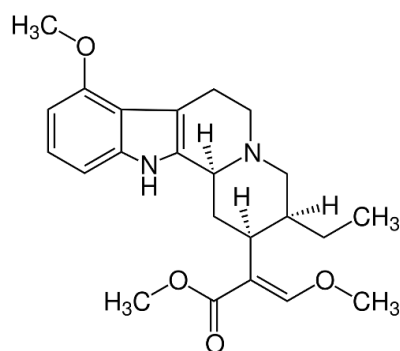
Pro představu, v oblasti Thajska se obsah alkaloidů v sušených listech *M. speciosa* může pohybovat mezi 0,5–1,5 %. Z toho mitragynin může tvořit zhruba 60–66,2 % celkového obsahu alkaloidů, zatímco ostatní alkaloidy jsou přítomny pouze v jednotkách procent (1–9 %) (Obrázek 5). Například paynanthein 8,6 %, speciogynin 6,6 %, 7-hydroxymitragynin zaujímá často méně než 2 % z celkového obsahu alkaloidů a speciociliatin 0,8 % [4, 12, 34, 124]. Pro porovnání obsah mitragyninu v malajské variantě *M. speciosa* se pohybuje od 6,53–12 % [120].



Obrázek 5: Odhad složení extraktu z thajského kratomu [7]

6.1.2. Mitragynin

Mitragynin je jedním z hlavních alkaloidů kratom, který zodpovídá za jeho psychoaktivní účinky a farmakologické vlastnosti. Chemicky se jedná o lipofilní organickou sloučeninu s indolovým kruhovým systémem, který je typický pro mnoho rostlinných alkaloidů [33, 62]. Mitragynin se hojně hromadí v listech rostliny *M. speciosa*, méně ve stonku a nebývá přítomen v jejích kořenech [15]. Struktura mitragyninu je vyobrazena níže na Obrázku 6.



Obrázek 6: Chemická struktura mitragyninu [12]

Obecné chemické vlastnosti mitragyninu

Molekulární vzorec: C₂₃H₃₀N₂O₄

Molekulová hmotnost: 398,50 g/mol

Registrační číslo CAS: 4098-40-2

Mitragynin je slabě zásaditý a jeho pK_a je 8,1. Je prakticky nerozpustný ve vodě (< 100 µg/ml), ale rozpustný v konvenčních organických rozpouštědlech, včetně acetonu, kyseliny octové, alkoholů, chloroformu a diethyletheru poskytující fluorescenční roztoky. Tvoří bílé, amorfní krystaly, které tají při 102–106 °C [124, 128, 129]. Lepší rozpustnost má mitragynin v kyselém prostředí, například v žaludku. Nicméně tam jeho jednoduché difúzi pravděpodobně brání jeho ionizovaný stav [128].

Mitragynin, jak již bylo zmíněno, působí primárně na opioidní receptory v mozku, zejména na µ-opioidní receptory, které se podílejí na vnímání bolesti a regulaci nálady. Interaguje také s jinými neurotransmitterovými systémy, včetně serotoninových, adrenergických a dopaminových drah, což přispívá k jeho rozmanitým účinkům. Mechanismus účinků mitragyninu tak lze chápat jako multimodální, to znamená komplexní a víceúčelový [16].

Pochopení mechanismů jeho působení je klíčové jak pro vědecký výzkum, tak pro informované používání kratomových produktů [33, 62]. Chronické podávání mitragyninu může vést k závislosti, ačkoli je riziko nižší ve srovnání se syntetickými opioidy, jako je morfin nebo heroin [59].

Mitragynin vykazuje analgetické účinky, které potvrzují konzumenti i in vivo studie na myších [130]. Bylo také zjištěno, že mitragynin in vitro (na buněčné úrovni) blokuje Ca^{2+} kanály typu T a L a brání tak vyplavování neurotransmiterů z nervových zakončení [12, 131]. Mitragynin se vyznačuje vysokou vazbou na proteiny a má vliv na jaterní metabolismus [59]. Inhibuje sekreci žaludeční kyseliny, což vede ke snížení motility. Tato interakce s gastrointestinálním traktem by mohla vysvětlovat anorektické účinky uváděné některými uživateli kratomu [16]. Ve studiích na zvířatech prokázal mitragynin antidepresivní vlastnosti [132].

V nižších dávkách může mitragynin působit jako stimulant a zvyšovat pocit energie a bdělosti. Předpokládá se, že tento stimulační účinek je výsledkem jeho interakce s adrenergními receptory a jinými neurotransmiterovými systémy. Ve vyšších dávkách vyvolává sedativní účinky, které vedou k relaxaci, klidu a někdy i euforii. Tento sedativní účinek je pravděpodobně způsoben především jeho aktivitou na opioidních receptorech [45, 130, 133, 134].

Mitragynin bývá také označován jako atypický opioid zkreslený G-proteinem. Výraz atypický pravděpodobně vystihuje jeho odlišnou farmakodynamiku od klasických opioidů. Přestože se farmakologická aktivita mitragyninu jeví jako velmi podobná morfinu, mitragynin se od tradičních opioidů liší strukturně i farmakologicky. Jeho účinky se s účinky opioidních protějšků částečně překrývají, ale nejsou identické [16].

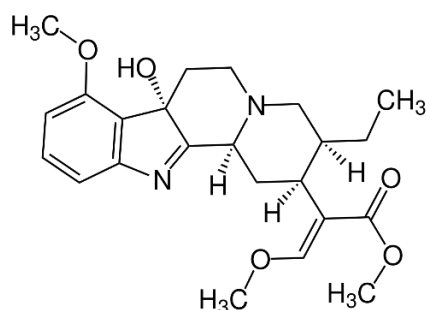
Při vazbě opioidů či indolových alkaloidů na opioidní receptory dochází k iniciaci receptorů spřažených s G-proteinem. Indolové alkaloidy kratomu však při aktivaci G-proteinu neinicují dráhu β -arestinu, který je zodpovědný za většinu symptomů spojených s užíváním tradičních opioidů [68, 69, 135, 136].

Experimenty in vitro také ukazují, že extrakty z kratomu silně inhibují různé cytochromové enzymy (CYP). Inhibice CYP enzymů kratomem je farmakologicky a toxikologicky významná vzhledem k velkému počtu léků, které jsou těmito enzymy metabolizovány. Zejména se to týká klasických opioidů a benzodiazepinů [104, 137].

Studie in vitro i in vivo na myších modelech prokázaly, že mitragynin je metabolizován na 7-hydroxymitragynin prostřednictvím enzymů cytochromu P450 (konkrétně CYP3A4). Je tak pravděpodobné, že část aktivity in vitro připisované mitragyninu může být ve skutečnosti způsobena jeho metabolitem 7-hydroxymitragyninem [138].

6.1.3. 7-hydroxymitragynin

Jak již bylo zmíněno 7-hydroxymitragynin (Obrázek 7) je v listech *M. speciosa* přítomen v daleko menším množství než mitragynin. Tento alkaloid byl poprvé identifikován v roce 1993 a byl z této rostliny izolován o rok později v roce 1994 [139].



Obrázek 7: Chemická struktura 7-hydroxymitragyninu [12]

Obecné chemické vlastnosti 7-hydroxymitragyninu

Molekulární vzorec: $C_{23}H_{30}N_2O_5$

Molekulová hmotnost: 414,50 g/mol

Registrační číslo CAS: 174418-82-7

Tento oxidovaný derivát mitragyninu (7-hydroxyderivát) si získal velkou pozornost, přestože je pouze minoritní složkou kratomu. Ukázal se jako silný agonista μ -opioidních receptorů, vyvolává toleranci a fyzickou závislost podobnou opioidům, jako je morfin a fentanyl [44, 68].

Uvádí se, že má více než 40krát vyšší účinnost než mitragynin a 13krát vyšší účinnost než morfin [21, 57, 122]. Současné výzkumy naznačují, že 7-HMG je také 4krát účinnější ve svých stimulačních a tlumivých účincích na CNS než mitragynin [21, 53]. Existují také důkazy o možné interakci mitragyninu a 7-hydroxymitragyninu s P-glykoproteinem [140].

Chemické syntézy kratomových alkaloidů jsou zatím příliš složité na to, aby mohly být použity pro ekonomickou výrobu těchto sloučenin. Nicméně mitragynin může sloužit jako chemický prekurzor silnějšího 7-hydroxymitragyninu (viz Obrázek 8) [124].

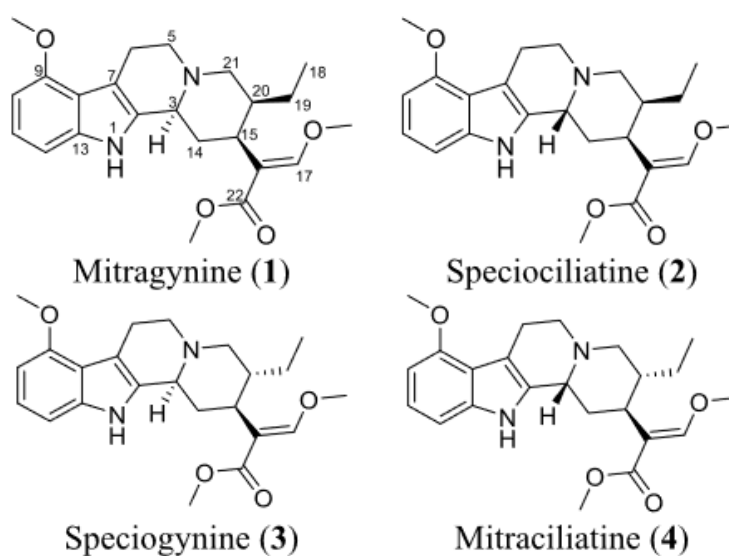


Obrázek 8: Oxidace mitragyninu na 7-hydroxymitragynin [141]

6.1.4. Další alkaloidy

Kromě mitragyninu a 7-hydroxymitragyninu patří mezi indolové a oxidolové alkaloidy kratomu paynanthein, speciociliatin, speciogynin, mitraciliatin, mitralactonin, mitralactonal, ajmalicin (raubasine), 3-isopaynanthein, epiallo-isopaynanthein, mitrasulgynin, mitragynalin, kyselina mitragynalinová, mitraphyllin, isomitraphyllin, korynantheidin, korynantheidinalin, kyselina korynantheidinalinová, isokorynantheidin, 9-hydroxykorynantheidin, korynoxin, korynoxin B, isokorynoxin, 3,4,5,6-tetrahydromitragynin, mitragynin pseudoindoxyl, mitragynin oxindol A, mitragynin oxindol B, 3-dehydromitragynin, 9-methoxymitralaktonin, 7 β -hydroxy-7H-mitraciliatin, isomitraphyllin, rhynchophyllin, isorhynchophyllin, rhynococillin, cilaphyllin, mitrafolin, isospeciiofolin, isospeciiofolein, isorotundifolin, isomitrafolin a další [4, 21, 31, 122].

Fytoalkaloidy 7-hydroxymitragynin, paynanthein, speciociliatin a speciogynin jsou deriváty mitragyninu a speciogynin a speciociliatin jsou zároveň jeho diastereomery [36, 120, 142]. Kratom obsahuje celkem tři diastereomery mitragyninu a to speciociliatin, speciogynin a mitraciliatin. Tyto tři látky se liší od mitragyninu pouze orientací chirálních uhlíků C-3, C-15 a C-20 tzn. absolutní konfigurací (S, R) viz Obrázek 9. Předpokládá se, že tyto rozdíly v prostorovém uspořádání hrají hlavní roli, pokud jde o účinnost těchto látek. Nicméně výzkumy a studie na toto téma jsou značně rozporuplné, především pokud jde o porovnání účinnosti speciociliatinu a mitragyninu. Speciociliatin má podle některých výzkumů nižší účinnost než mitragynin a podle jiných studií naopak vyšší. O farmakologické aktivitě speciogyninu a méně zastoupeného mitraciliatinu není mnoho známo [21, 134, 143–146].



Obrázek 9: Chemické struktury vybraných alkaloidů [119]

Ze 40ti strukturně podobných alkaloidů je sedm prokazatelně farmakologicky aktivních. Mezi ty se řadí mitragynin, 7-hydroxymitragynin, speciociliatin, speciogynin, mitraphylin, paynanthein a korynanthidin [6, 12, 53, 142].

6.1.5. Ostatní složky

Mitragyna speciosa obsahuje i apigenin glykosidy, flavonolové glykosidy, quercetin, různé typy quecitrinů, kaempferoly, epicatecin, kyselinu chlorogenovou a kávovou, kyselinu quinovicovou a její deriváty, benzyl- β -D-glucopyranosidy a další látky [4, 147].

6.2. Obsah alkaloidů v komerčních kratomových produktech

Obsah alkaloidů kolísá již v samotných listech rostliny *M. speciosa* a tím víc lze spekulovat o jejich obsahu v komerčních produktech. V USA, ale i dalších zemích, mají komerčně dostupné produkty kratomu často různé koncentrace mitragyninu a 7-hydroxymitragyninu [31].

Obsah mitragyninu se uvádí od 0,7–38,7 hmotnostních % a obsah 7-hydroxymitragyninu od 0,01–2,8 %. Paynanthein 0,3–12,8 %, mitrafylin a speciociliatin 0,4–12,3 %, speciogynin 0,1–5,3 % a minoritní alkaloidy jako korynantheidin, korynoxin, korynoxin B, isokorynantheidin 0,01–2,8 % [3].

Byly však zaznamenány případy, kdy byla u komerčních produktů pozorována téměř pětikrát vyšší koncentrace 7-hydroxymitragyninu, což naznačuje falšování rostlinného materiálu. Tato zjištění jsou toxikologicky významná vzhledem ke zvýšené účinnosti této látky ve srovnání s mitragyninem i morfinem. Nestálý obsah psychoaktivních látek v kratomových produktech je velkým rizikem. Běžný uživatel si pak nemůže být jist jaké množství účinných látek opravdu zkonzumoval [16, 44, 148].

6.3. Látky s psychoaktivními účinky

Mitragyna speciosa obsahuje řadu alkaloidů, rostlina se jejich produkcí přirozeně brání proti škůdcům a environmentálním podmínkám. Řada těchto látek má psychoaktivní účinky na živé organismy a u většiny byl prokázán vliv na lidskou centrální nervovou soustavu [14].

Alkaloidy v kratomu zprostředkovávají své farmakologické účinky prostřednictvím vazby na opioidní i neopiooidní receptory. Ze široké řady alkaloidů nalezených hlavně v listech kratomu, jsou za nejvýznamnější považovány mitragynin a 7-hydroxymitragynin. Tyto dva příbuzné alkaloidy jsou zatím považovány za nejvíce psychoaktivní a současně návykové díky své interakci k opioidním receptorům [21, 29, 134].

6.3.1. Afinita psychoaktivních látek k opioidním receptorům

Mitragynin i 7-hydroxymitragynin vykazují aktivitu na μ , δ , a κ opioidních receptorech. In vitro testy na lidských buňkách potvrdily, že jsou obě sloučeniny smíšenými agonisty/antagonisty opioidních receptorů. Jejich vazebná afinita k těmto receptorům je však velmi rozdílná [29, 34].

V afinitě mitragyninu a 7-hydroxymitragynin k opioidním receptorům je pozorován značný rozdíl. Afinita mitragyninu je mnohem nižší než afinita 7-hydroxymitragynin a nižší než afinita morfinu. Naopak 7-hydroxymitragynin má vyšší afinitu než morfin. Z toho vyplývá, že 7-hydroxymitragynin je z těchto tří látek nejúčinnější. 7-hydroxymitragynin může být až 46krát účinnější než mitragynin a 13krát účinnější než morfin [29, 57, 149].

Obě látky projevují částečný nebo plný agonismus na μ -receptory a kompetitivním antagonismus na kappa a delta receptory. Mitragynin dle většiny studií působí jako částečný agonista k lidským μ opioidním receptorům a kompetitivním antagonistem k δ a κ opioidním receptorům. U 7-hydroxymitragyninu se uvádí úplný nebo částečný agonismus k lidským μ opioidním receptorům a kompetitivním antagonistem k δ a κ opioidním receptorům. Mitragynin také pravděpodobně cílí primárně na μ a δ receptory a 7-hydroxymitragynin je více selektivní pro μ a κ receptory [57, 130, 131, 150].

Přestože na toto téma bylo vytvořeno mnoho výzkumných prací, přesná povaha interakcí mitragyninu a 7-hydroxymitragyninu s opioidními receptory zatím není jednoznačná. Analogické testy totiž často zaznamenávají odlišné výsledky.

U in vitro studie využívající receptory hlodavců mitragynin nevykazoval žádnou agonistickou aktivitu a místo toho působil jako kompetitivní antagonistem na μ -receptoru myši. In vitro testy však nemusí přesně replikovat receptorovou aktivaci a signalizaci v nativní mozkové tkáni jak u hlodavců, tak u lidí. Například, částečný agonista s nízkou účinností v mozku se může jevit jako antagonistem (tj. agonista s 0 % účinností) v testech na buněčné úrovni in vitro [68, 69, 138].

Dříve se také předpokládalo, že ostatní minoritní alkaloidy významně nepřispívají k psychoaktivním vlastnostem kratomu, protože nevykazovaly měřitelné signály na opioidních receptorech nebo vykazovaly pouze minimální hodnoty [68]. Dnes už jsou však potvrzeny interakce opioidních receptorů i s dalšími alkaloidy kratomu, nejen mitragyninu a 7-hydroxymitragyninu. Aktivita na opioidních receptorech byla zjištěna například u speciocilatinu, speciogyninu, korynantheidinu a 9-hydroxykorynantheidinu. Afinita těchto alkaloidů byla dokonce v některých případech vyšší než afinita mitragynin k některým receptorům [134, 138, 150, 151].

6.3.2. Opioidní receptory

Opioidní receptory jsou skupinou receptorů nacházejících se v centrálním a periferním nervovém systému, které se vážou na endogenní opioidní peptidy a také na exogenní opioidní léky. Jsou nedílnou součástí systému modulace bolesti v těle a hrají klíčovou roli ve vnímání bolesti, odměny a závislosti. Níže jsou popsány tři hlavní typy opioidních receptorů [152].

Mu (μ) opioidní receptory jsou primárně zodpovědné za zprostředkování analgetických (bolest zmírňujících) účinků opioidů. Aktivace μ -receptorů také vede k dalším účinkům jako euforie, sedace a respirační deprese [153].

Delta (δ) opioidní receptory se podílejí na modulaci neboli formování vnímání bolesti a jsou také spojovány s regulací nálady a antidepresivními účinky [154].

Kappa (κ) opioidní receptory hrají roli v modulaci bolesti, ale mají i další funkce, včetně regulace nálady, stresových reakcí a kontroly tělesné teploty [155].

6.3.3. Neopiodní receptory

Neopiodní receptory nejsou specificky citlivé na opioidní látky. Jde o jiné typy receptorů v nervové soustavě, které jsou zapojeny do regulace bolesti a dalších funkcí. Zahrnují receptory serotoninové, dopaminové, NMDA, GABA a další [156].

Rané studie se zaměřovaly na schopnost mitragyninu, 7-hydroxymitragyninu a dalších alkaloidů cílit na opioidní receptory. Důležitá je ale také míra, do jaké jsou jejich účinky zprostředkovány alternativními mechanismy [1]. Prostřednictvím komplexních cest jsou zprostředkovány antinociceptivní, protizánětlivé, antidepresivní a svalově relaxační vlastnosti těchto látek. Tudíž i psychoaktivní účinek kratomu bude ovlivněn neopiodními receptory [29].

Mitragynin typicky vykazuje vyšší afinitu k opioidním receptorům než k adrenergním receptorům, zatímco u korynantheidinu je tomu naopak. In vivo testy ukázaly, že speciociliatin částečně působí prostřednictvím neopiodních receptorů a vyvolává antinociceptivní účinky a hypotermii. V tomto ohledu však studie zmiňují potřebu dalšího výzkumu vazebných afinit kratomových alkaloidů jak na opioidní tak na neopiodní receptory [138].

6.4. Poločas rozpadu kratomu v lidském těle

Poločas rozpadu kratomu a jeho účinných látek v lidském těle je také variabilní v závislosti na mnoha faktorech jako je dávka, čistota a forma extraktu, kooperace s jinými látkami, korelace více látek, individuální faktory a stav jedince. Průchod MG a 7-HMG v těle může omezovat jejich vysoká vaznost na proteiny (> 90 %) [140].

Poločas rozpadu mitragyninu se může pohybovat okolo 3,5 hodiny a 7-HMG přibližně 2,5 hodiny. Oba alkaloidy jsou z těla vylučovány především močí [52]. Z tohoto informačního zdroje však není jasné, o jaký typ poločasu se přesně jedná a v jakém vzorku byl stanoven. V tomto kontextu tedy předpokládáme, že jde o biologický poločas, což je doba, za kterou látka v těle ztratí polovinu svého biologického účinku.

Přesnější termín pro vyjádření poločasu rozpadu neboli „half-life“ látky ve farmakologii je eliminační poločas. Eliminační poločas, také $T_{1/2}$, je doba, za kterou se z těla vyloučí polovina absorbované látky, jinými slovy se její koncentrace sníží na polovinu původní hodnoty. Tento farmakokinetický parametr zmiňují jiné dostupné studie, které uvádí především eliminační poločas mitragyninu v séru a krevní plazmě hlodavců. Z těchto studií vyplývá eliminační poločas pro mitragynin v rozmezí 4–9 hodin v plazmě potkana [157, 158].

Dle výzkumu vědecké skupiny z roku 2015 byl u lidí zjištěn terminální poločas mitragyninu $23,24 \pm 16,07$ hodiny, a to na základě údajů od devíti subjektů. Čas k dosažení maximální plazmatické koncentrace u lidí byl $0,83 \pm 0,35$ hodiny [82].

7. Analýza kratomu

Na základě nárůstu spotřeby a testování kratomu v posledních letech byla vyvinuta řada metod pro analýzu rostlinného materiálu kratomu a látek v něm obsažených. Mezi nejčastější techniky patří chromatografie. Ta se využívá ve spojení s nejrůznějšími detektory. Pro běžnou identifikaci kratomu se používá vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC), kdy se potvrzení zda se jedná o kratom provádí na základě porovnání se standardem [45, 159].

K detekci kratomu lze využít samozřejmě i jiné metody (Tabulka 1). Pro testování různých rostlinných produktů, byla vyvinuta také PCR metoda, která zjišťuje obsah kratomu [51].

Tabulka 1: Metody využitelné pro analýzu rostlinného materiálu kratomu [52]

Typ vzorku/matrice	Analytická technika/metoda	Detekovaná látka
rostlina	HPLC-UV / HPLC-DAD	mitragynin 7-hydroxymitragynin paynanthein speciogynin speciociliatin corynoxin 3-isopaynanthein
rostlina	HPLC-MS / UHPLC-MS	mitragynin 7-hydroxymitragynin paynanthein speciogynin speciociliatin
rostlina	GC-MS	mitragynin 7-hydroxymitragynin paynanthein speciogynin speciociliatin 16-carboxymitragynin 9-O-demethylmitragynin
rostlina	DART-MS	mitragynin 7-hydroxymitragynin mitraphyllin rhynchophyllin epicatechin ajmalicin corynoxin
rostlina	PCR	rDNA
rostlina	ic-ELISA	mitragynin

V rostlinné matrici kratomu lze identifikovat a následně z ní izolovat řadu alkaloidů. Nicméně většina analýz se zaměřuje primárně na mitragynin a 7-hydroxymitragynin. Zejména toxikologické metody určené pro biologické vzorky (např. krev, plazmu a moč) cílí na mitragynin a 7-hydroxymitragynin. Vzhledem k tomu, že *Mitragyna speciosa* obsahuje velké množství mitragyninu, považuje se mitragynin za typický analytický biomarker tohoto druhu. Analytické metody vyvinuté a validované pro účely screeningu kratomu jsou tak založeny především na této specifické sloučenině [129].

7.1. Příprava vzorku před analýzu

Příprava vzorku před chemickou analýzou je zásadním krokem, od kterého se odvíjí výsledky celé analýzy. Proces přípravy vzorků se liší podle vlastností vzorku a zvoleného typu analýzy. Základem je odběr vzorku, jeho transport a skladování, homogenizace a úprava vzorku (např. sušení, rozklad), rozpuštění, extrakce, filtrace, čištění a případně ředění vzorku.

V případě kratomu jsou rostlinné vzorky buď jako celé listy (čerstvé/sušené) nebo v podobě prášku či kapalného extraktu. Pokud je vzorkem list nebo prášek kratomu, připravuje se nejčastěji jeho etanolvý či metanolvý extrakt, který je získán opakovanou extrakcí. Složitější přípravu pak vyžadují biologické a forenzní vzorky jako je krev, moč, tkáň atd.

7.1.1. Extrakce kratomu

Pro extrakci, izolaci a čištění kratomových alkaloidů byla vyvinuta řada různých metod. Nejčastější je konvenční extrakce rostlinného materiálu alkoholem, popřípadě směsí alkoholu a vody. Dále se využívají postupy jako macerace nebo je možné extrakci podpořit ultrazvukem [160–162]. Použitý typ rozpouštědla ovlivňuje účinnost extrakce i následnou analýzu [85].

Jedním z možných postupů je využití několikanásobné extrakce. Kratom se nejprve extrahuje methanolem po dobu 24 hodin při laboratorní teplotě. Rozpouštědlo je následně odpařeno za sníženého tlaku a vysušený extrakt je rozpuštěn v 5 % HCl. Poté dojde k extrakci ethylacetátem. Vodná fáze se zalkalizuje kapalným amoniakem na pH 9–10 a znovu se extrahuje ethylacetátem. Část rozpustná v ethylacetátu se oddělí a vysuší za sníženého tlaku, čímž se získá frakce obohacená o alkaloidy [163].

Kromě methanolu se k extrakci používá také ethanol nebo směs methanolu s KOH a CHCl_3 . Následnou acidobazickou extrakci lze provést směsí HCl s hexanem. Sušení organického extraktu probíhá buď za sníženého tlaku nebo pod proudem dusíku nebo nad síranem sodným (Na_2SO_4) [148, 160, 161].

Jiné výzkumy popisují extrakci pomocí kyseliny octové a místo ethylacetátu využívají chloroform. Zmiňují také lepší výtěžnost při vyšší teplotě a při použití ultrazvuku [161].

Snadnou a cenově dostupnou extrakční metodou je extrahování pomocí vařící vody. Ta využívá vařící vodu a následně dichlormethan. Je tak sice šetrnější k životnímu prostředí, ale zároveň poskytuje zhruba desetkrát nižší výtěžky než např. zmíněná extrakce methanolem [161].

Z biologických tekutin a tkání lze obě sloučeniny mitragynin i 7-hydroxymitragynin extrahovat technikami jako je extrakce kapalina–kapalina (LLE) a extrakce na pevnou fázi (SPE) [16].

Konvenční metody extrakce jsou však časově náročné, mají nízké výtěžky a používají velké množství toxických organických rozpouštědel. Tyto problémy lze překonat použitím moderních, pokročilých extrakčních technik vyvinutých ve shodě s Green Analytical Chemistry. Za „zelenou“ extrakční techniku se považuje například zrychlená extrakce rozpouštědlem (ASE). ASE je automatizovaná technika rychlé extrakce, která využívá zvýšeného tlaku ke zvětšení kontaktní plochy s analytem, čímž poskytuje lepší výtěžnost. Technika ASE je ekonomická, méně časově náročná, má nízkou spotřebu rozpouštědla a poskytuje vysoký výtěžek. V současné oblasti technologie extrakce byla technika ASE doporučena jako jedna z nejlepších extrakčních technik pro různé procesy, které se zaměřovaly na výzkum a vývoj produktů na bázi bylin, potravin, léčiv a nutraceutik [162, 164–166].

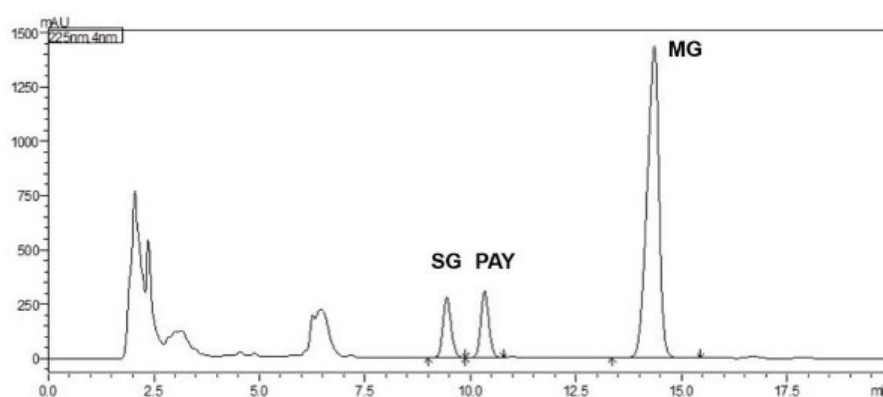
7.2. Chromatografické techniky

Botanické vzorky kratomu lze analyzovat běžnými chromatografickými a spektrálními metodami. Nejrozšířenější jsou metody založené na kapalinové a plynové chromatografii (dále zkratky LC a GC). Z těchto dvou metod je více využívána technika LC. GC v těchto případech postrádá citlivost a vyžaduje derivatizaci, která umožní analyzovat látky, které nejsou bez úpravy těkavé (mají vysoký bod varu). Naopak techniky s kapalnou mobilní fází derivatizaci alkaloidů ve většině případů nevyžadují [16].

Mobilní fázi může být kyselina mravenčí nebo mravenčan amonný, a to buď samostatně, společně nebo v kombinaci s CH_3CN [160]. Dále lze využít jako mobilní fázi acetonitril a vodný pufr octanu amonného [15, 148]. Jako stacionární fáze může sloužit amid, bifenylyl či pentafluorofenylyl [160]. Nejčastěji uváděný typ kolony je C_{18} [15, 148, 160].

K detekci látek kratomu po separaci nejčastěji slouží hmotnostní detektor (MS), případně tandemová hmotnostní spektrometrie (MS/MS) [16]. U MS se využívají moderní ionizační techniky jako je elektrosprej (ESI) a separaci iontů lze provést pomocí lineární iontové pasti, kvadrupólového analyzátoru nebo trojitého kvadrupólového analyzátoru [16, 52, 119, 129].

LC techniky je dále možné spojit s ultrafialovým detektorem (UV) nebo detektorem diodového pole (DAD). Pod techniky kapalinové chromatografie se řadí i již zmíněná vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC), jejíž chromatogram vzorku extraktu kratomu je znázorněn na Obrázku 10 [53, 159, 167].



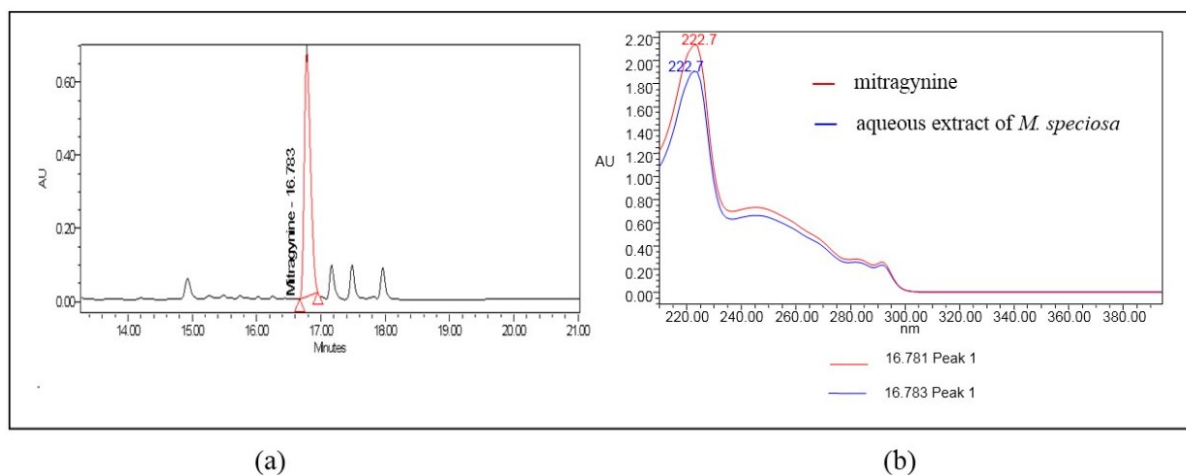
Obrázek 10: Chromatogram metanolvého extraktu listu kratomu [15]. SG: speciogynin, PAY: paynanthin, MG: mitragynin. Typ kolony: C18 (4,6 x 250 mm, 5 μ m)

Uplatnění má i ultra účinná kapalinová chromatografie (UPLC), pomocí které lze stanovit obsah většiny alkaloidů obsažených v kratomu [14]. Dále se osvědčila technika superkritické fluidní chromatografie (SFC), která používá oxid uhličitý v nadkritickém stavu jako mobilní fázi. Mezi výhody SFC patří nízká viskozita a vysoká difuzivita CO₂ ve srovnání s běžnými HPLC rozpouštědly [163].

Kratomové alkaloidy lze separovat i pomocí základních chromatografických technik jako je tenkovrstvá chromatografie na silikagelových deskách s UV detekcí (254 nm). Při této technice mitragynin vytváří po kontaktu s modifikovaným Ehrlichovým činidlem fialové nebo šedé až hnědé skvrny [124].

7.3. UV spektrum mitragyninu a 7-hydroxymitragyninu

UV spektrum mitragyninu v methanolovém roztoku vykazuje maximum při 225 nm s dalšími maximy o menší intenzitě při 247, 285 a 293 nm (Obrázek 11). UV spektrum ethanolového roztoku 7-hydroxymitragyninu dosahuje maxima při 220 nm s dalšími maximy při 245 a 305 nm [124].



Obrázek 11: (a) HPLC chromatogram kratomu, (b) UV spektrum kratomu a standardu mitragyninu [168]

7.4. Možnosti analýzy metabolitů

Kromě analýzy nezkonsumovaného rostlinného materiálu a extraktů kratomu lze stanovit i metabolity kratomu nalezené v biologických vzorcích. Jako biologický vzorek zde uvažujeme materiál, který je odebrán z lidského těla nebo z těl živočichů (např. krev, moč, tělní tekutiny) pro diagnostické nebo výzkumné účely [16].

Například technika LC-MS využívající lineární iontovou past je vhodná k identifikaci metabolitů kratomu v moči potkanů a lidí [53, 167]. Ke kvantifikaci metabolitů i původních alkaloidů v moči se využívají GC-MS, HPLC-UV a HPLC-MS instrumentace. U potkanů, kterým byly podávány určité dávky mitragyninu, byly pomocí GC-MS detekovány metabolity mitragyninu, paynantheinu, speciogyninu a speciociliatinu [167, 169]. Mitragynin lze ve vzorků moči i krve kvantitativně stanovit pomocí LC-MS nebo hmotnostní spektrometrie [107]. Jednou z prvních technik použitých k detekci mitragyninu v moči a plazmě byla LC-MS/MS s ionizací elektrosprejem (ESI) [157].

Dvě nedávné studie popsaly detekci a kvantifikaci 7-hydroxymitragynin v krvi, moči a tkáních pomocí techniky LC-Q/TOF-MS. Tuto výkonnou analytickou techniku lze využít i pro kvantifikaci jiných kratomových alkaloidů. LC-Q/TOF-MS dokáže v biologickém vzorku určit obsah paynantheinu, speciogyninu a speciociliatinu (viz Tabulka 2) [16].

Mezi další pokročilé techniky k detekci metabolitů i původních alkaloidů patří hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením (HRMS) s analyzátozem Orbitrap (OT) a LC techniky jako je UHPLC-MS. Obě techniky lze využít pro kvantifikaci mitragyninu v potkaní plazmě za účelem vyhodnocení farmakokinetických parametrů, jako je distribuce a eliminace [53].

Tabulka 2: Metody k identifikaci kratomových alkaloidů v biologickém materiálu [16, 52]. MG: mitragynin, 7-HMG: 7-hydroxymitragynin, PAY: paynanthein, SG: speciogynin, SC: speciociliatin

Typ vzorku/matrice	Analytická technika/metoda	Detekovaná látka
plazma	LC-MS	MG, 7-HMG
plazma, krev, tkáň, moč	LC-MS/MS	MG, 7-HMG
krev, tkáň, moč	GC-MS	MG
moč	GC-MS	MG, PY, SC, SG
krev, moč	HPLC-MS/UHPLC-MS	MG, 7-HMG, PAY, SC, SG
moč	LC-DAD	MG
plazma	LC-UV-DAD	MG
krev, tkáň, moč	LC-Q/TOF-MS	MG, 7-HMG, PAY, SC, SG

7.4.1. Úskalí identifikace kratomových alkaloidů v biologických vzorcích

Identifikace kratomových alkaloidů v biologických vzorcích naráží hned na několik problémů. Za prvé, v případě mitragyninu musí být metody k identifikaci a kvantifikaci schopny odlišit tento alkaloid od jeho izomerů a četných strukturně podobných alkaloidů, které jsou v kratomu přítomny. Diastereomerie a izomerie alkaloidů komplikuje jejich separaci a ovlivňuje jejich výslednou čistotu. Nedokonalá separace mitragyninu od jeho diastereoizomerů následně znemožňuje přesnou kvantifikaci, protože tyto sloučeniny mají téměř identické hmotnostně spektrální vlastnosti. Za druhé, některé z izomerů nejsou komerčně dostupné jako analytické referenční standardy, což vyžaduje specializované obstarání nebo vlastní syntézu. To však nelze provádět během rutinních testech v akreditovaných forenzní laboratoři [164, 170].

7.5. Nechromatografické techniky

I když je to méně běžné, existují i výzkumy využívající k detekci kratomu nechromatografické techniky. Speciálně pro analýzu rostlinných produktů je užitečné polymerázová řetězová reakce (PCR) a přímá analýza hmotnostní spektrometrií v reálném čase (DART-MS). PCR využívající polymorfismus délky restrikčních fragmentů (RFLP) byla použita pro analýzu různých rostlinných produktů na přítomnost kratomu. Tato technika se snaží odlišit kratom od příbuzných a podobných psychoaktivních rostlin a ukázala se jako užitečná díky širokému rozsahu použití, vysoké přesnosti a snadnému použití [22, 51, 53, 163].

Technika DART–MS dokáže rozlišovat kratom od jiných rostlin a odrůd rostliny *Mitragyna* a to na základě ionizace molekuly ve vzduchu při atmosférickém tlaku a následné analýze částice v MS detektoru podle jejich poměru hmotnosti k náboji (m/z). DART–MS poskytuje rychlou analýzu a nabízí minimální přípravu vzorku [42].

7.6. Screeningové imunotesty

Ačkoli existují imunotesty pro detekci mitragyninu, nejsou široce používány pro účely rutinních screeningů. Většina rutinních toxikologických screeningů nemá rozsah pro stanovení mitragyninu, což přispívá k absenci hlášení a údajů o kratomu obecně. Limsuwanchote byl první, kdo popsal enzymový imunotest (ELISA) a laterální průtokový imunochromatografický test k detekci mitragyninu v rostlinné matrici [171, 172].

Později byl popsán imunotest ELISA pro detekci mitragyninu a jeho metabolitů i v lidské moči. Limit detekce byl 15 ng/ml a použitá protilátka vykazovala vysokou zkříženou reaktivitu vůči dalším přítomným alkaloidům a metabolitům (9-O-demethylmitragyninu) [173].

Ve forenzní toxikologii je často požadována rychlá předběžná detekce látek v biologických matricích. Právě k tomu je využívána imunoanalýza pro svou citlivost a snadné použití, zejména u různých léčiv a biologických vzorků. Analytické metody určené pro toxikologické vzorky musí být schopny detekovat alkaloidy v nízkých koncentracích, řádově ng/ml. Konkrétně pro detekci mitragyninu v listech kratomu se ukázala jako účinná screeningová technika nepřímá kompetitivní enzymová imunoanalýza (ic ELISA). Tato metody však ještě vyžaduje zlepšení citlivosti a specificity pro aplikace zahrnující kratom. Komerčně dostupný je zatím imunotest ELISA pro mitragyninu s limitem detekce (LOD) 0,5 ng/ml [16, 159, 174].

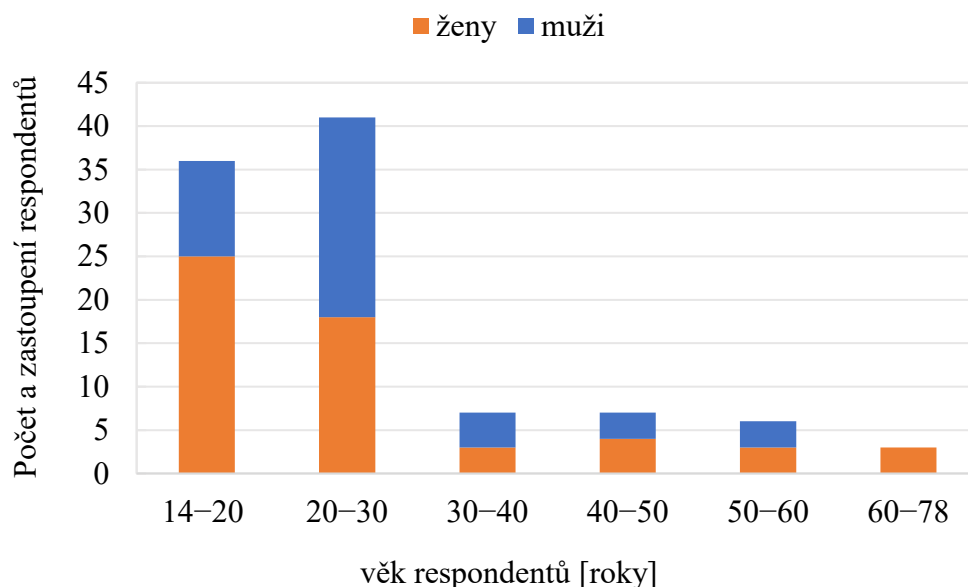
8. Anonymní dotazník

V rámci této bakalářské práce byl pomocí Microsoft Forms vytvořen anonymní dotazník s cílem získat informace o povědomí veřejnosti o kratomu a jeho produktech. Dotazník se zaměřoval zejména na to, jak známý je kratom napříč věkovými skupinami v české populaci a jak je vnímána jeho prozatímní legalita.

Položené otázky:

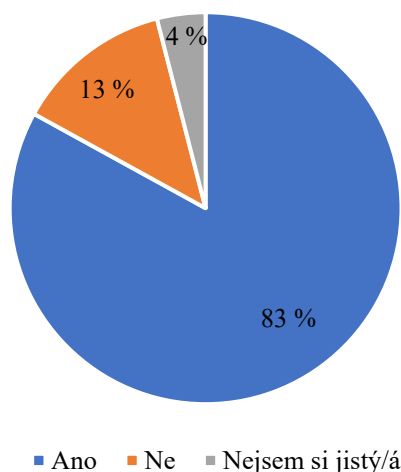
1. Pohlaví
 - Žena
 - Muž
2. Věk
 - Otevřená odpověď
3. Slyšel/a jsi někdy o KRATOMU?
 - Ano
 - Ne
 - Nejsem si jistý/á.
4. S užíváním KRATOMU máš zkušenosti?
 - Ano, mám.
 - Ne, nemám.
5. Užíváš KRATOM:
 - Jednou za týden
 - Vícekrát za týden
 - Spíše výjimečně
 - Neužívám
6. Doporučil/a bys KRATOM ostatním?
 - Ano, určitě, je to skvělá věc.
 - Ne, nepřijde mi to rozumné.
 - Nevím.
7. Považuješ se za sportovce?
 - Ano
 - Ne
 - Tak trochu, rekreačně...
8. Co je podle tebe KRATOM?
 - Droga
 - Přírodní lék
 - *Mitragyna speciosa*
 - Doplněk stravy
 - Nevím, nejsem si jistý/á.
9. Myslíš si, že je KRATOM v ČR legální?
 - Ano
 - Ne

Dotazník vyplnilo celkem 100 nezávislých respondentů různého věku a pohlaví. V dotazníku bylo celkově vyšší zastoupení žen, a to 56 %, zatímco muži tvořili 44 % dotazovaných. Nejvíce respondentů bylo ve věkovém rozmezí 20-30 let, kde bylo 23 mužů a 18 žen. Druhou početnou skupinou byla věková kategorie 14-20 let, kterou tvořilo 25 žen a 11 mužů. Ostatní věkové skupiny byly méně zastoupené (Obrázek 12).



Obrázek 12: Genderové zastoupení v různých věkových skupinách

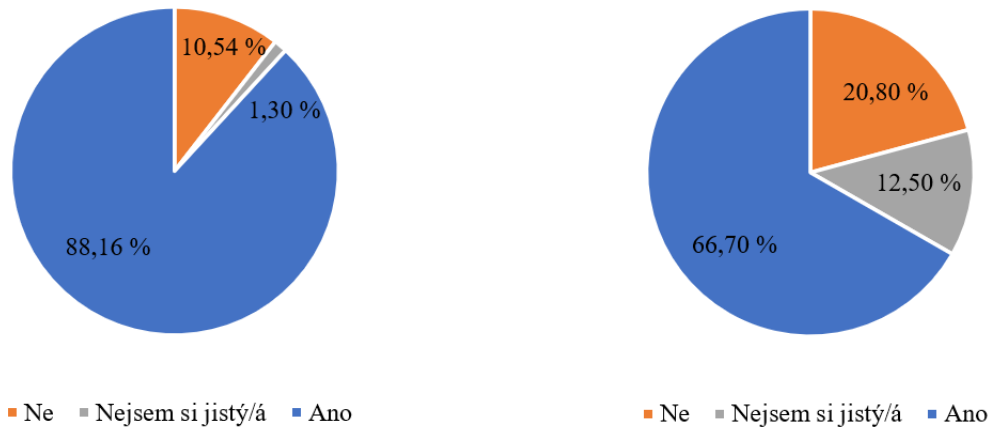
Z 56 žen a 44 mužů slyšelo o kratomu 83 % dotazovaných. 13 % o kratomu neslyšelo a 4 % zúčastněných si nejsou jistí (Obrázek 13).



Obrázek 13: Procentuální zastoupení respondentů, kteří slyšeli/neslyšeli o kratomu

Pokud se zaměříme na věkovou skupinou do 25 let (včetně) a nad 25 let a porovnáme jejich odpověď na otázku číslo 3, pozorujeme rozdíl mezi těmito dvěma skupinami (Obrázek 14).

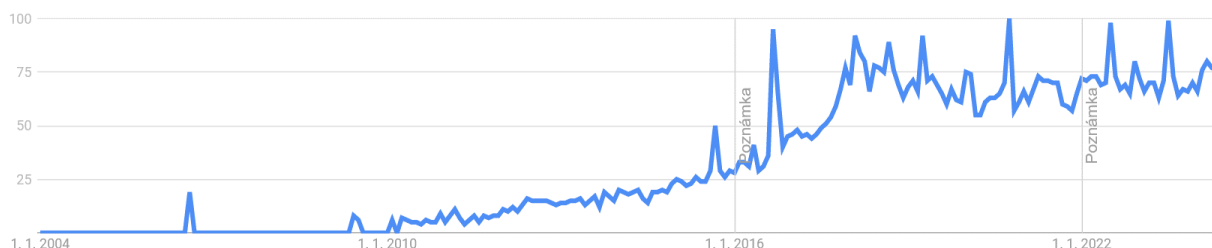
Z dotazovaných pod 25 let (včetně) o kratomu slyšelo: Z dotazovaných nad 25 let o kratomu slyšelo:



Obrázek 14: Rozdělení respondentů na dvě věkové skupiny, ≤ 25 let a > 25 let

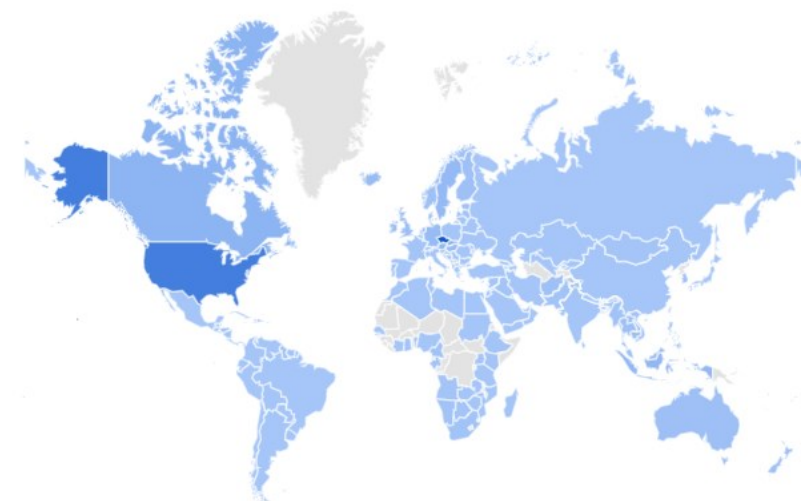
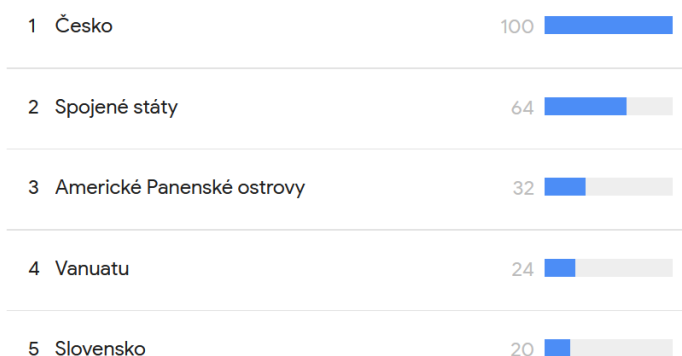
U věkové skupiny pod 25 let (včetně) pozorujeme zhruba o 22 % více jedinců, kteří znají slovo kratom a slyšeli o této látce. U starší věkové skupiny nad 25 let jde o menší počet lidí, i tak je pro nás výsledek 66,7 % překvapivý. Nicméně to potvrzuje fakt, že povědomí společnosti o kratomu výrazně vzrostlo, zejména v posledních letech, což ukazují i statistiky o vyhledávání slova kratom na internetu.

Graf vytvořený pomocí Google Trends ukazuje celosvětově rostoucí trend v počtu vyhledávání slovního spojení "What is kratom" od roku 2004 do současnosti (2024). Na Obrázku 15 je zřetelný nárůst vyhledávání od roku 2010, který pokračuje až do současnosti. Poměrně stálý vysoký trend vyhledávání je patrný mezi lety 2018 a 2024 a nejvyšší počty byly zaznamenány v roce 2020 a 2023.



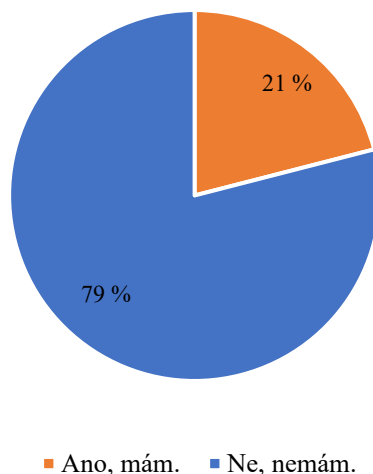
Obrázek 15: Počet vyhledávání "What is kratom" v posledních letech (Převzato z Google Trends)

Česká republika je pak podle těchto dat na prvním místě pomyslného žebříčku ve vyhledávání slova „kratom“ a to celosvětově opět v období od roku 2004 do současnosti (Obrázek 16). Čísla 100, 64, 32, 24 a 20 nevyjadřují absolutní počet vyhledávání, jde o přepočtené skóre popularity. Skóre 100 označuje místo s nejvyšší popularitou v poměru ke všem dotazům z daného místa.



Obrázek 16: Zájem o slovo „kratom“ podle oblasti (Převzato z Google Trends)

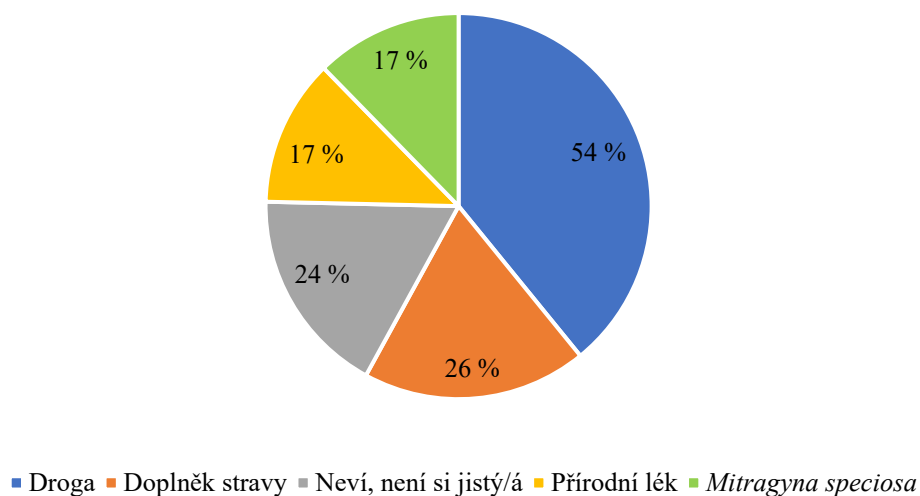
Dle dotazníkového šetření má s užíváním kratomu zkušenost 21 % dotazovaných a 79 % respondentů uvedlo, že nemá s kratomem žádnou zkušenost (Obrázek 17). 90 % dotazovaných aktuálně kratom neužívá. Pouze 3 % z dotazovaných užívají kratom více než jednou za týden. V dotazníku nebyla zaznamenána žádná zkušenost s kratomem ve věkové skupině nad 25 let.



Obrázek 17: S užíváním KRATOMU má zkušenost

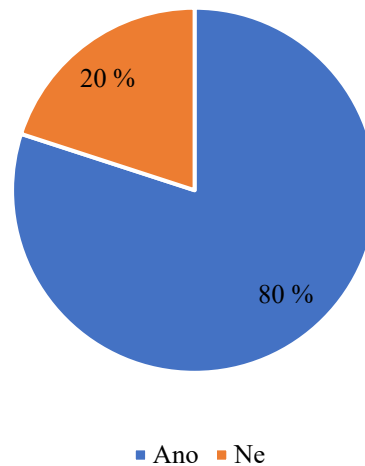
S užíváním kratomu má zkušenost 30 % dotazovaných mužů a pouze 14,3 % zúčastněných žen. To obecně vyplývá i ze statistik jiných zemí. Především v Asii, konkrétně v Thajsku, je vyšší konzumace kratomu dlouhodobě zaznamenána u mužů více než u žen [175, 176].

Jako drogu vnímá kratom 54 % a 24 % jedinců neví, co přesně kratom je. 26 % dotazovaných si myslí, že se jedná o doplněk stravy. Podle 17 % jde o přírodní lék a zbylých 17 % označilo kratom slovním spojením *Mitragyna speciosa* jak ukazuje graf na Obrázku 18.



Obrázek 18: Co je podle dotazovaných kratom

Přestože více než polovina dotazovaných respondentů označila kratom jako drogu, 80 % vnímá kratom jako legální látku v České republice (Obrázek 19). To odpovídá i jeho celosvětovému zařazení mezi takzvané „legal highs“ látky [102, 118, 177].



Obrázek 19: Kratom považuje za legální v ČR

Přestože byl kladen důraz na reprezentativnost dotazníku, je zřejmé, že počet respondentů není dostačující na to, aby vytvořil reálný obraz celé společnosti v České republice. Nicméně, v této práci je minimálně aktuálním ukazatelem, od kterého se lze odrazit. Z výsledku dotazníku, ale i Google Trends a internetových fór, lze usuzovat, že kratom je populární látkou především mezi mladší populací. Ta bývá s tímto produktem více seznámena než osoby středního a vyššího věku. S tím souvisí i časté případy, kdy dochází ke konzumaci kratomových produktů dětmi a mladistvými bez povědomí rodičů, kteří nejsou o daném riziku vůbec či dostatečně informováni. Všeobecné povědomí o kratomu každopádně od období pandemie COVID-19 vzrostlo a lze předpokládat, že se bude konzumace i znalost kratomu nadále zvyšovat. Ze zmíněného dotazníku je pozitivně vnímáno poměrně vysoké povědomí o kratomu u lidí nad 25 let. Z dat také vyplývá, že i ve věkové skupině 50+ slyšelo o kratomu více než polovina respondentů, což je překvapivý výsledek.

9. ZÁVĚR

Dle poznatků zjištěných v této rešerši lze říci, že kratom představuje určité riziko pro veřejné zdraví a je přirozené, že vyvolává obavy veřejnosti. Je třeba brát v potaz, že se zatím stále jedná o látku s nedostatečným zdravotním posudkem a je třeba podrobit její biofarmakologické vlastnosti a terapeutické použití dalším studiím. Bezpečnost a rizika užívání kratomu zejména z dlouhodobého hlediska nejsou zcela objasněny. Konzument by měl chápat, že „legální“ a „dostupné“ není totéž co „bezpečné“.

Důkazy naznačují, že hlavní nebezpečí kratomu spočívá v chybějících regulačních kontrolách, standardizaci výroby a prodeji kontaminovaných produktů. Z hlášených úmrtí v souvislosti s požitím kratomu také vyplývá, že se nejčastěji jedná o úmrtí v důsledku intoxikace více látkami, nejenom kratomem. Kombinace užívání opiátů a volně dostupného kratomu je velmi typická a může mít smrtící následky způsobené směsnými metabolity obou látek. Podobně funguje kombinace kratomu s alkoholem a jinými drogami. To naznačují i předklinické výzkumy, které uvádí kratom jako nebezpečný a potvrzují jeho spojení s užíváním drog a alkoholu.

Nelze nicméně vyloučit, že složky kratomu v budoucnu nenajdou své bezpečné využití. V tomto ohledu je snaha využít potenciál kratomových alkaloidů k lékařským účelům, aniž by došlo ke vzniku závislosti a jiných negativních účinků.

Z hlediska účinnosti jsou stále za nejvíce psychoaktivní látky kratomu považovány alkaloidy 7-hydroxymitragynin a mitragynin. Z nichž 7-hydroxymitragynin je v kratomu sice minoritní složkou, zato jeho účinnost je zhruba 13krát vyšší než morfinu.

Pro analýzu rostlinných i toxikologických vzorků se využívají především pokročilé instrumentální techniky HPLC, SFC, GC ve spojení s různými detektory. Lze však využít i nechromatografické techniky jako PCR, ic-ELISA a DART-MS, které dokáží analyzovat hlavně rostlinné vzorky. V případě metody DART-MS dokonce bez nutnosti úpravy vzorku.

Kratom patří mezi velice dostupné drogy, jak z hlediska ceny, tak jeho legálního prodeje. Dostupnost a cena přispěla k jeho velké popularitě. Patříčně nedefinovaná legislativa kratomu i jiných podobných látek, jako je HHC, je tristní a pomalá. Dosavadní platné nařízení o kratomu je nedostatečné a zavádějící, a primárně nezamezuje největšímu problému, a to přístupu těchto látek nezletilým osobám. Nyní je v procesu novela zákona, která bude po nabytí účinnosti řádně regulovat prodej kratomu. Především nebude umožňovat nákup a konzumaci kratomu mladistvým do 18 let a bude řešit i další omezení a specifikaci psychoaktivních látek.

10. POUŽITÁ LITERATURA

- [1] HIRANITA, Takato, Samuel OBENG, Abhisheak SHARMA, Jenny L. WILKERSON, Christopher R. MCCURDY a et al. In vitro and in vivo pharmacology of kratom. In: *Advances in Pharmacology* [online]. Elsevier, 2022. [cit. 2024-02-11], s. 35–76. ISBN 978-0-323-91526-7. Dostupné z: doi:10.1016/bs.apha.2021.10.001
- [2] SINGH, Darshan, Suresh NARAYANAN a Balasingam VICKNASINGAM. Traditional and non-traditional uses of Mitragynine (Kratom): A survey of the literature. *Brain Research Bulletin* [online]. 2016, **126**, 41–46. [cit. 2024-02-15]. ISSN 03619230. Dostupné z: doi:10.1016/j.brainresbull.2016.05.004
- [3] SHARMA, Rayna a Jo BARNES. Kratom. *Journal of Primary Health Care* [online]. 2022, **14**(3), 288–290. [cit. 2024-02-09]. ISSN 1172-6156. Dostupné z: doi:10.1071/HC22110
- [4] AHMAD, Islamudin, Wisnu Cahyo PRABOWO, Muhammad ARIFUDDIN, Jaka FADRAERSADA, Niken INDRIYANTI a et al. Mitragyna Species as Pharmacological Agents: From Abuse to Promising Pharmaceutical Products. *Life* [online]. 2022, **12**(2), 193. [cit. 2024-02-24]. ISSN 2075-1729. Dostupné z: doi:10.3390/life12020193
- [5] THAIKLA, Kanittha, Kanokporn PINYOPORNPANISH, Wichuda JIRAPORNCHAROEN a Chaisiri ANGKURAWARANON. Cannabis and Kratom online information in Thailand: Facebook trends 2015–2016. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy* [online]. 2018, **13**(1), 15. [cit. 2024-05-24]. ISSN 1747-597X. Dostupné z: doi:10.1186/s13011-018-0155-4
- [6] O'MALLEY, Patricia Anne. Think Kratom Is a Safe Opioid Substitute? Think Again!: History, Evidence, and Possible Future for *Mitragyna speciosa*. *Clinical Nurse Specialist* [online]. 2018, **32**(5), 227–230. [cit. 2024-02-10]. ISSN 1538-9782, 0887-6274. Dostupné z: doi:10.1097/NUR.0000000000000392
- [7] CINOSI, Eduardo, Giovanni MARTINOTTI, Pierluigi SIMONATO, Darshan SINGH, Zsolt DEMETROVICS a et al. Following “the Roots” of Kratom (*Mitragyna speciosa*): The Evolution of an Enhancer from a Traditional Use to Increase Work and Productivity in Southeast Asia to a Recreational Psychoactive Drug in Western Countries. *BioMed Research International* [online]. 2015, **2015**, 1–11. [cit. 2024-02-16]. ISSN 2314-6133, 2314-6141. Dostupné z: doi:10.1155/2015/968786
- [8] SINGH, Darshan, Suresh NARAYANAN, Balasingam VICKNASINGAM, Ornella CORAZZA, Rita SANTACROCE a Andres ROMAN-URRESTARAZU. Changing trends in the use of kratom (*Mitragyna speciosa*) in Southeast Asia. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* [online]. 2017, **32**(3). [cit. 2024-02-23]. ISSN 0885-6222, 1099-1077. Dostupné z: doi:10.1002/hup.2582
- [9] CHEAR, Nelson Jeng-Yeou, Francisco LEÓN, Abhisheak SHARMA, Siva Rama Raju KANUMURI, Grant ZWOLINSKI a et al. Exploring the Chemistry of Alkaloids from Malaysian *Mitragyna speciosa* (Kratom) and the Role of Oxindoles on Human Opioid Receptors. *Journal of Natural Products* [online]. 2021, **84**(4), 1034–1043. [cit. 2023-12-27]. ISSN 0163-3864, 1520-6025. Dostupné z: doi:10.1021/acs.jnatprod.0c01055

- [10] GHAZALLI, Mohd Norfaizal, Muhammad Shafie MD SAH, Khadijah AWANG, Mazidah MAT, Mohd Azwan JAAFAR a et al. Leaf Anatomy and Micromorphology Characteristics of Ketum [*Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil.] (Rubiaceae). *Tropical Life Sciences Research* [online]. 2021, **32**(1), 105–115. [cit. 2024-02-24]. ISSN 19853718, 21804249. Dostupné z: doi:10.21315/tlsr2021.32.1.7
- [11] LEKSUNGNOEN, Nisa, Tushar ANDRIYAS, Chatchai NGERNSAENG SARUAY, Suwimon UTHAIRATSAMEE, Phruet RACHARAK a et al. Variations in mitragynine content in the naturally growing Kratom (*Mitragyna speciosa*) population of Thailand. *Frontiers in Plant Science* [online]. 2022, **13**, 1028547. [cit. 2024-02-12]. ISSN 1664-462X. Dostupné z: doi:10.3389/fpls.2022.1028547
- [12] HASSAN, Zurina, Mustapha MUZAIMI, Visweswaran NAVARATNAM, Nurul H.M. YUSOFF, Farah W. SUHAIMI a et al. From Kratom to mitragynine and its derivatives: Physiological and behavioural effects related to use, abuse, and addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [online]. 2013, **37**(2), 138–151. [cit. 2024-02-11]. ISSN 01497634. Dostupné z: doi:10.1016/j.neubiorev.2012.11.012
- [13] SHELLARD, E. a Margaret WALKER. THE MITRAGYNA SPECIES OF ASIA. *Planta Medica* [online]. 1969, **17**(03), 245–260 [cit. 2024-02-12]. ISSN 0032-0943, 1439-0221. Dostupné z: doi:10.1055/s-0028-1099854
- [14] ZHANG, Mengzi, Abhisheak SHARMA, Francisco LEÓN, Bonnie AVERY, Roger KJELGREN, Christopher R. MCCURDY a Brian J. PEARSON. Plant growth and phytoactive alkaloid synthesis in kratom [*Mitragyna speciosa* (Korth.)] in response to varying radiance. *PLOS ONE* [online]. 2022, **17**(4), e0259326. [cit. 2024-02-09]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0259326
- [15] SENGNON, Narumon, Phanita VONGHIRUNDECHA, Wiraphon CHAICHAN, Thaweesak JUENGWATANATRAKUL, Jumpen ONTHONG a et al. Seasonal and Geographic Variation in Alkaloid Content of Kratom (*Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil.) from Thailand. *Plants* [online]. 2023, **12**(4), 949. [cit. 2024-03-12]. ISSN 2223-7747. Dostupné z: doi:10.3390/plants12040949
- [16] KERRIGAN, Sarah a Stephanie BASILIERE. Kratom: A systematic review of toxicological issues. *WIREs Forensic Science* [online]. 2022, **4**(1), e1420. [cit. 2024-04-15]. ISSN 2573-9468, 2573-9468. Dostupné z: doi:10.1002/wfs2.1420
- [17] SHELLARD, E., P. HOUGHTON a Masechaba RESHA. The *Mitragyna* Species of Asia. *Planta Medica* [online]. 1978, **34**(07), 253–263. [cit. 2024-05-25]. ISSN 0032-0943, 1439-0221. Dostupné z: doi:10.1055/s-0028-1097448
- [18] SHELLARD, E. J. a M. D. LEES. The *Mitragyna* species of Asia. V. The anatomy of the leaves of *Mitragyna speciosa* Korth. *Planta Medica* [online]. 1965, **13**(3), 280–290. [cit. 2024-05-25]. ISSN 0032-0943. Dostupné z: doi:10.1055/s-0028-1100122
- [19] EMBODEN, William A. *Narcotic plants*. Rev. and enl. New York: Macmillan, 1979. ISBN 978-0-02-535480-7.

- [20] ZHANG, Mengzi, Abhisheak SHARMA, Francisco LEÓN, Bonnie AVERY, Roger KJELGREN a et al. Effects of Nutrient Fertility on Growth and Alkaloidal Content in *Mitragyna speciosa* (Kratom). *Frontiers in Plant Science* [online]. 2020, **11**. [cit. 2024-05-21]. ISSN 1664-462X. Dostupné z: doi:10.3389/fpls.2020.597696
- [21] TAKAYAMA, Hiromitsu. Chemistry and pharmacology of analgesic indole alkaloids from the rubiaceous plant, *Mitragyna speciosa*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* [online]. 2004, **52**(8), 916–928. ISSN 0009-2363. Dostupné z: doi:10.1248/cpb.52.916
- [22] LESIAK, Ashton D. a Rabi A. MUSAH. Rapid High-throughput Species Identification of Botanical Material Using Direct Analysis in Real Time High Resolution Mass Spectrometry. *Journal of Visualized Experiments: JoVE* [online]. 2016, (116), 54197. [cit. 2024-03-29]. ISSN 1940-087X. Dostupné z: doi:10.3791/54197
- [23] WAHYONO, Slamet. *Kratom: prospek kesehatan dan sosial ekonomi*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI. 2019. ISBN 978-602-373-162-6.
- [24] COLLEEN. Harvesting Kratom: Why Season and Maturity Matter [online]. 2024. [cit. 2024-04-20]. Dostupné z: <https://buykratom.us/harvesting-kratom-why-season-and-maturity-matter/>
- [25] MANSE, Maarten. Kennis is macht: de veelzijdige expedities van botanicus Pieter Willem Korthals (1807–1892). *Studium* [online]. 2013, **6**(1), 42. [cit. 2024-02-16]. ISSN 2212-7283, 1876-9055. Dostupné z: doi:10.18352/studium.8837
- [26] HALPENNY, Genevieve M. *Mitragyna speciosa*: Balancing Potential Medical Benefits and Abuse. *ACS Medicinal Chemistry Letters* [online]. 2017, **8**(9), 897–899. [cit. 2024-02-16]. ISSN 1948-5875, 1948-5875. Dostupné z: doi:10.1021/acsmcdchemlett.7b00298
- [27] PIZARRO-OSILLA, Charisse. Introducing... Kratom. *Journal of Emergency Nursing* [online]. 2017, **43**(4), 373–374. [cit. 2024-02-16]. ISSN 00991767. Dostupné z: doi:10.1016/j.jen.2017.03.016
- [28] TANGUAY, Pascal a International DRUG POLICY CONSORTIUM. Kratom in Thailand. *SSRN Electronic Journal* [online]. 2011 [cit. 2024-03-25]. ISSN 1556-5068. Dostupné z: doi:10.2139/ssrn.1908849
- [29] EASTLACK, Steven C., Elyse M. CORNETT a Alan D. KAYE. Kratom-Pharmacology, Clinical Implications, and Outlook: A Comprehensive Review. *Pain and Therapy* [online]. 2020, **9**(1), 55–69. [cit. 2024-03-31]. ISSN 2193-8237. Dostupné z: doi:10.1007/s40122-020-00151-x
- [30] PREVETE, Elisabeth, Kim Paula Colette KUYPERS, Eef Lien THEUNISSEN, Gianluca ESPOSITO, Johannes Gerardus RAMAEKERS a et al. Clinical Implications of Kratom (*Mitragyna speciosa*) Use: a Literature Review. *Current Addiction Reports* [online]. 2023, **10**(2), 317–334. [cit. 2024-04-16]. ISSN 2196-2952. Dostupné z: doi:10.1007/s40429-023-00478-3

- [31] BROWN, Paula N., Jensen A. LUND a Susan J. MURCH. A botanical, phytochemical and ethnomedicinal review of the genus *Mitragyna* korth: Implications for products sold as kratom. *Journal of Ethnopharmacology* [online]. 2017, **202**, 302–325. [cit. 2024-02-24]. ISSN 03788741. Dostupné z: doi:10.1016/j.jep.2017.03.020
- [32] DOMINGO, Olwen, Gabriele ROIDER, Andreas STÖVER, Matthias GRAW, Frank MUSSHOF, Hans SACHS a Wolfgang BICKER. Mitragynine concentrations in two fatalities. *Forensic Science International* [online]. 2017, **271**, e1–e7. [cit. 2024-03-25]. ISSN 1872-6283. Dostupné z: doi:10.1016/j.forsciint.2016.12.020
- [33] KRUEGEL, Andrew C. a Oliver GRUNDMANN. The medicinal chemistry and neuropharmacology of kratom: A preliminary discussion of a promising medicinal plant and analysis of its potential for abuse. *Neuropharmacology* [online]. 2018, **134**(Pt A), 108–120. [cit. 2024-03-22]. ISSN 1873-7064. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuropharm.2017.08.026
- [34] PROZIALECK, Walter C., Jateen K. JIVAN a Shridhar V. ANDURKAR. Pharmacology of kratom: an emerging botanical agent with stimulant, analgesic and opioid-like effects. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2012, **112**(12), 792–799. ISSN 1945-1997.
- [35] LEÓN, Francisco, Eman HABIB, Jessica E. ADKINS, Edward B. FURR, Christopher R. MCCURDY a Stephen J. CUTLER. Phytochemical characterization of the leaves of *Mitragyna speciosa* grown in U.S.A. *Natural Product Communications*. 2009, **4**(7), 907–910. ISSN 1934-578X.
- [36] RAFFA, Robert B., ed. *Kratom and other mitragynines: the chemistry and pharmacology of opioids from a non-opium source*. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis Group, 2015. ISBN 978-1-4822-2518-1.
- [37] HOUGHTON, Peter J., Aishah LATIFF a Ikram M. SAID. Alkaloids from *Mitragyna speciosa*. *Phytochemistry* [online]. 1991, **30**(1), 347–350. [cit. 2024-04-01]. ISSN 00319422. Dostupné z: doi:10.1016/0031-9422(91)84152-I
- [38] BUTLER, Matt, Luke JELEN a James RUCKER. Expectancy in placebo-controlled trials of psychedelics: if so, so what? *Psychopharmacology* [online]. 2022, **239**(10), 3047–3055. [cit. 2024-03-25]. ISSN 1432-2072. Dostupné z: doi:10.1007/s00213-022-06221-6
- [39] VELTRI, Charles a Oliver GRUNDMANN. Current perspectives on the impact of Kratom use. *Substance Abuse and Rehabilitation* [online]. 2019, **10**, 23–31. [cit. 2024-03-25]. ISSN 1179-8467. Dostupné z: doi:10.2147/SAR.S164261
- [40] Články na téma kratom. *CBDCO* [online]. 2023. [cit. 2024-03-29]. Dostupné z: <https://www.cbdcko.cz/clanky-na-tema-kratom/>
- [41] Kratom druhy a účinky. *GreenHerbs* [online]. 2024. [cit. 2024-05-20]. Dostupné z: <https://www.greenherbs.cz/a/druhy-a-ucinky-kratomu>

- [42] FOWBLE, Kristen L. a Rabi A. MUSAH. A validated method for the quantification of mitragynine in sixteen commercially available Kratom (*Mitragyna speciosa*) products. *Forensic Sci Int* [online]. 2019, **299**, 195–202. [cit. 2024-02-11]. ISSN 0379-0738. Dostupné z: doi:10.1016/j.forsciint.2019.04.009
- [43] SAINGAM, Darika, Sawitri ASSANANGKORNCHAI, Alan F. GEATER a Quantar BALTHIP. Pattern and consequences of krathom (*Mitragyna speciosa* Korth.) use among male villagers in southern Thailand: A qualitative study. *International Journal of Drug Policy* [online]. 2013, **24**(4), 351–358. [cit. 2024-05-20]. ISSN 09553959. Dostupné z: doi:10.1016/j.drugpo.2012.09.004
- [44] LYDECKER, Alicia G., Abhisheak SHARMA, Christopher R. MCCURDY, Bonnie A. AVERY, Kavita M. BABU a Edward W. BOYER. Suspected Adulteration of Commercial Kratom Products with 7-Hydroxymitragynine. *Journal of Medical Toxicology: Official Journal of the American College of Medical Toxicology* [online]. 2016, **12**(4), 341–349. ISSN 1937-6995. Dostupné z: doi:10.1007/s13181-016-0588-y
- [45] BOYER, Edward W., Kavita M. BABU, Jessica E. ADKINS, Christopher R. MCCURDY a John H. HALPERN. Self-treatment of opioid withdrawal using kratom (*Mitragynia speciosa korth*). *Addiction (Abingdon, England)* [online]. 2008, **103**(6), 1048–1050. ISSN 0965-2140. Dostupné z: doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02209.x
- [46] FENG, Ling-Yi, Altansuvd BATTULGA, Eunyoung HAN, Heesun CHUNG a Jih-Heng LI. New psychoactive substances of natural origin: A brief review. *Journal of Food and Drug Analysis* [online]. 2017, **25**(3), 461–471. [cit. 2024-05-26]. ISSN 2224-6614. Dostupné z: doi:10.1016/j.jfda.2017.04.001
- [47] Kratom Capsules vs. Powder. *Kratom Country's Kratom Blogs* [online]. 18. leden 2023. [cit. 2024-05-30]. Dostupné z: <https://www.kratomcountry.com/blog/kratom-capsules-vs-kratom-powder>
- [48] KRONSTRAND, Robert, Markus ROMAN, Gunilla THELANDER a Anders ERIKSSON. Unintentional fatal intoxications with mitragynine and O-desmethyiltramadol from the herbal blend Krypton. *Journal of Analytical Toxicology* [online]. 2011, **35**(4), 242–247. [cit. 2024-03-24]. ISSN 1945-2403. Dostupné z: doi:10.1093/anatox /35.4.242
- [49] SUWANLERT, S. A study of kratom eaters in Thailand. *Bulletin on Narcotics*. 1975, **27**(3), 21–27. ISSN 0007-523X.
- [50] SINGH, Darshan, Christian P. MÜLLER a Balasingam K. VICKNASINGAM. Kratom (*Mitragyna speciosa*) dependence, withdrawal symptoms and craving in regular users. *Drug and Alcohol Dependence* [online]. 2014, **139**, 132–137. [cit. 2024-03-24]. ISSN 03768716. Dostupné z: doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.03.017
- [51] MARUYAMA, Takuro, Maiko KAWAMURA, Ruri KIKURA-HANAJIRI, Hiromitsu TAKAYAMA a Yukihiro GODA. The botanical origin of kratom (*Mitragyna speciosa*; Rubiaceae) available as abused drugs in the Japanese markets. *Journal of Natural Medicines* [online]. 2009, **63**(3), 340–344. [cit. 2024-02-11]. ISSN 1340-3443, 1861-0293. Dostupné z: doi:10.1007/s11418-009-0325-9

- [52] WARNER, Marcus L., Nellie C. KAUFMAN a Oliver GRUNDMANN. The pharmacology and toxicology of kratom: from traditional herb to drug of abuse. *International Journal of Legal Medicine* [online]. 2016, **130**(1), 127–138. [cit. 2024-02-09]. ISSN 0937-9827, 1437-1596. Dostupné z: doi:10.1007/s00414-015-1279-y
- [53] ROSENBAUM, Christopher D., Stephanie P. CARREIRO a Kavita M. BABU. Here today, gone tomorrow...and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones (bath salts), kratom, *Salvia divinorum*, methoxetamine, and piperazines. *Journal of Medical Toxicology: Official Journal of the American College of Medical Toxicology* [online]. 2012, **8**(1), 15–32. [cit. 2024-03-25]. ISSN 1937-6995. Dostupné z: doi:10.1007/s13181-011-0202-2
- [54] SCOTT, Theresa M., Jillian K. YEAKEL a Barry K. LOGAN. Identification of mitragynine and O-desmethyltramadol in Kratom and legal high products sold online. *Drug Testing and Analysis* [online]. 2014, **6**(9), 959–963. [cit. 2024-03-26]. ISSN 1942-7611. Dostupné z: doi:10.1002/dta.1673
- [55] BABU, Kavita M., Christopher R. MCCURDY a Edward W. BOYER. Opioid receptors and legal highs: *Salvia divinorum* and Kratom. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)* [online]. 2008, **46**(2), 146–152. [cit. 2024-05-26]. ISSN 1556-3650. Dostupné z: doi:10.1080/15563650701241795
- [56] VELTRI, Charles a Oliver GRUNDMANN. Current perspectives on the impact of Kratom use. *Substance Abuse and Rehabilitation* [online]. 2019, 23–31. [cit. 2024-04-15]. ISSN 1179-8467. Dostupné z: doi:10.2147/SAR.S164261
- [57] MATSUMOTO, Kenjiro, Syunji HORIE, Hayato ISHIKAWA, Hiromitsu TAKAYAMA, Norio AIMI a et al. Antinociceptive effect of 7-hydroxymitragynine in mice: Discovery of an orally active opioid analgesic from the Thai medicinal herb *Mitragyna speciosa*. *Life Sciences* [online]. 2004, **74**(17), 2143–2155. [cit. 2024-04-01]. ISSN 0024-3205. Dostupné z: doi:10.1016/j.lfs.2003.09.054
- [58] PETR KAŠÍK, JAKUB POKORNÝ, a TOMÁŠ JANDAČ. # 21 Tomáš Jandač: Kratom? Většinou jde ruku v ruce s dalšími drogami. To je jeho velké riziko. In: [online]. [cit. 2024-03-20]. Dostupné z: https://open.spotify.com/episode/6ZNi51POkMKcSYDcSYDJ1O?si=c7InlV8_SI-JQ8gUlnTpWA
- [59] APRYANI, Evhy, M. TAUFIK HIDAYAT, M.A.A. MOKLAS, S. FAKURAZI a N. FARAH IDAYU. Effects of mitragynine from *Mitragyna speciosa* Korth leaves on working memory. *Journal of Ethnopharmacology* [online]. 2010, **129**(3), 357–360 [cit. 2024-03-12]. ISSN 03788741. Dostupné z: doi:10.1016/j.jep.2010.03.036
- [60] PAPADI, Georgia, Nadiya BAKHIYA a Karen ILDICO HIRSCH-ERNST. Assessment of the possible health risks associated with the consumption of botanical preparations of *Mitragyna speciosa* (kratom). *EFSA Journal* [online]. 2022, **20** (EU-FORA Series 4). [cit. 2024-04-07]. ISSN 18314732, 18314732. Dostupné z: doi:10.2903/j.efsa.2022.e200415

- [61] SWOGGER, Marc T., Elaine HART, Fire EROWID, Earth EROWID, Nicole TRABOLD a et al. Experiences of Kratom Users: A Qualitative Analysis. *Journal of Psychoactive Drugs* [online]. 2015, **47**(5), 360–367. [cit. 2024-03-24]. ISSN 0279-1072. Dostupné z: doi:10.1080/02791072.2015.1096434
- [62] SINGH, Darshan, Suresh NARAYANAN, Balasingam K. VICKNASINGAM, Walter C. PROZIALECK, Surash RAMANATHAN, Hadzliana ZAINAL a Sabariah Noor HARUN. Severity of Pain and Sleep Problems during Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) Cessation among Regular Kratom Users. *Journal of Psychoactive Drugs* [online]. 2018, **50**(3), 266–274. [cit. 2024-03-22]. ISSN 2159-9777. Dostupné z: doi:10.1080/02791072.2018.1443234
- [63] PREVETE, Elisabeth, Kim Paula Colette KUYPERS, EefLien THEUNISSEN, Ornella CORAZZA, Giuseppe BERSANI a et al. A systematic review of (pre)clinical studies on the therapeutic potential and safety profile of kratom in humans. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* [online]. 2022, **37**(1), e2805. [cit. 2024-04-16]. ISSN 0885-6222, 1099-1077. Dostupné z: doi:10.1002/hup.2805
- [64] FAKURAZI, Sharida, Shamima Abdul RAHMAN, Mohamad Taufik HIDAYAT, Hairuszah ITHNIN, Mohamad Aris Mohd MOKLAS a Palanisamy ARULSELVAN. The combination of mitragynine and morphine prevents the development of morphine tolerance in mice. *Molecules (Basel, Switzerland)* [online]. 2013, **18**(1), 666–681. [cit. 2024-05-05]. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules18010666
- [65] HEMBY, Scott E., Scot MCINTOSH, Francisco LEON, Stephen J. CUTLER a Christopher R. MCCURDY. Abuse liability and therapeutic potential of the *Mitragyna speciosa* (kratom) alkaloids mitragynine and 7-hydroxymitragynine. *Addiction Biology* [online]. 2019, **24**(5), 874–885. [cit. 2024-03-24]. ISSN 1355-6215, 1369-1600. Dostupné z: doi:10.1111/adb.12639
- [66] WILSON, Lisa L., Soumen CHAKRABORTY, Shainnel O. EANS, Thomas J. CIRINO, HEATHER M. STACY a et al. Kratom Alkaloids, Natural and Semi-Synthetic, Show Less Physical Dependence and Ameliorate Opioid Withdrawal. *Cellular and Molecular Neurobiology* [online]. 2021, **41**(5), 1131–1143. [cit. 2024-03-24]. ISSN 0272-4340, 1573-6830. Dostupné z: doi:10.1007/s10571-020-01034-7
- [67] WILSON, Lisa L., Hannah M. HARRIS, Shainnel O. EANS, Ariana C. BRICE-TUTT, Thomas J. CIRINO a et al. Lyophilized Kratom Tea as a Therapeutic Option for Opioid Dependence. *Drug and Alcohol Dependence* [online]. 2020, **216**, 108310. [cit. 2024-03-24]. ISSN 03768716. Dostupné z: doi:10.1016/j.drugalcdep.2020.108310
- [68] KRUEGEL, Andrew C., Madalee M. GASSAWAY, Abhijeet KAPOOR, Andrés VÁRADI, Susruta MAJUMDAR a et al. Synthetic and Receptor Signaling Explorations of the *Mitragyna* Alkaloids: Mitragynine as an Atypical Molecular Framework for Opioid Receptor Modulators. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 2016, **138**(21), 6754–6764. [cit. 2024-03-24]. ISSN 0002-7863, 1520-5126. Dostupné z: doi:10.1021/jacs.6b00360

- [69] VÁRADI, András, Gina F. MARRONE, Travis C. PALMER, Ankita NARAYAN, Márton R. SZABÓ a et al. Mitragynine/Corynantheidine Pseudoindoxyls As Opioid Analgesics with Mu Agonism and Delta Antagonism, Which Do Not Recruit β -Arrestin-2. *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2016, **59**(18), 8381–8397. [cit. 2024-03-24]. ISSN 0022-2623, 1520-4804. Dostupné z: doi:10.1021/acs.jmedchem.6b00748
- [70] GILLIS, Alexander, Arisbel B. GONDIN, Andrea KLIEWER, Julie SANCHEZ, Herman D. LIM a et al. Low intrinsic efficacy for G protein activation can explain the improved side effect profiles of new opioid agonists. *Science Signaling* [online]. 2020, **13**(625). [cit. 2024-03-24]. ISSN 1945-0877, 1937-9145. Dostupné z: doi:10.1126/scisignal.aaz3140
- [71] BHOWMIK, Srijita, Juraj GALETA, Václav HAVEL, Melissa NELSON, Abdelfattah FAOUZI a et al. Site selective C–H functionalization of Mitragyna alkaloids reveals a molecular switch for tuning opioid receptor signaling efficacy. *Nature Communications* [online]. 2021, **12**(1), 3858. [cit. 2024-03-24]. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/s41467-021-23736-2
- [72] UPRETY, Rajendra, Tao CHE, Saheem A ZAIDI, Steven G GRINNELL, Balázs R VARGA a et al. Controlling opioid receptor functional selectivity by targeting distinct subpockets of the orthosteric site. *eLife* [online]. 2021, **10**. [cit. 2024-03-24]. ISSN 2050-084X. Dostupné z: doi:10.7554/eLife.56519
- [73] GRIFFIN, O. Hayden a Megan E. WEBB. The Scheduling of Kratom and Selective Use of Data. *Journal of Psychoactive Drugs* [online]. 2018, **50**(2), 114–120. [cit. 2024-03-24]. ISSN 0279-1072, 2159-9777. Dostupné z: doi:10.1080/02791072.2017.1371363
- [74] PURINTRAPIBAN, Juntipa, Niwat KEAWPRADUB, Supaporn KANSENALAK, Somsmorn CHITTRAKARN, Benjamas JANCHAWEE a Kitja SAWANGJAROEN. Study on glucose transport in muscle cells by extracts from *Mitragyna speciosa* (Korth) and mitragynine. *Natural Product Research* [online]. 2011, **25**(15), 1379–1387. [cit. 2024-04-16]. ISSN 1478-6419, 1478-6427. Dostupné z: doi:10.1080/14786410802267627
- [75] SINGH, Darshan, Oliver GRUNDMANN, Vikneswaran MURUGAIYAH, Azlan Bin Muhammad RAHIM, Marek CHAWARSKI a et al. Improved sexual functioning of long-term daily users of *Mitragyna speciosa* (Korth.). *Journal of Herbal Medicine* [online]. 2020, **19**, 100293. [cit. 2024-03-24]. ISSN 22108033. Dostupné z: doi:10.1016/j.hermed.2019.100293
- [76] SINGH, Darshan, Vikneswaran MURUGAIYAH, Shahrul Bariyah Sahul HAMID, Vicknasingam KASINATHER, Michelle Su Ann CHAN a et al. Assessment of gonadotropins and testosterone hormone levels in regular *Mitragyna speciosa* (Korth.) users. *Journal of Ethnopharmacology* [online]. 2018, **221**, 30–36. [cit. 2024-04-15]. ISSN 1872-7573. Dostupné z: doi:10.1016/j.jep.2018.04.005

- [77] VICKNASINGAM, Balasingam, Suresh NARAYANAN, Goh Teik BENG a Sharif Mahsufi MANSOR. The informal use of ketum (*Mitragyna speciosa*) for opioid withdrawal in the northern states of peninsular Malaysia and implications for drug substitution therapy. *International Journal of Drug Policy* [online]. 2010, **21**(4), 283–288. [cit. 2024-05-20]. ISSN 09553959. Dostupné z: doi:10.1016/j.drugpo.2009.12.003
- [78] GUTRIDGE, Anna M., Soumen CHAKRABORTY, Balazs R. VARGA, Elizabeth S. RHODA, Alexander R. FRENCH a et al. Evaluation of Kratom Opioid Derivatives as Potential Treatment Option for Alcohol Use Disorder. *Frontiers in Pharmacology* [online]. 2021, **12**, 764885. [cit. 2024-03-22]. ISSN 1663-9812. Dostupné z: doi:10.3389/fphar.2021.764885
- [79] CHEAHA, Dania, Niwat KEAWPRADUB, Kitja SAWANGJAROEN, Pimpimol PHUKPATTARANONT a Ekkasit KUMARNSIT. Effects of an alkaloid-rich extract from *Mitragyna speciosa* leaves and fluoxetine on sleep profiles, EEG spectral frequency and ethanol withdrawal symptoms in rats. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* [online]. 2015, **22**(11), 1000–1008. [cit. 2024-04-16]. ISSN 1618-095X. Dostupné z: doi:10.1016/j.phymed.2015.07.008
- [80] COE, Marion A., Janine L. PILLITTERI, Mark A. SEMBOWER, Karen K. GERLACH a Jack E. HENNINGFIELD. Kratom as a substitute for opioids: Results from an online survey. *Drug and Alcohol Dependence* [online]. 2019, **202**, 24–32. [cit. 2024-03-24]. ISSN 03768716. Dostupné z: doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.05.005
- [81] GUTRIDGE, Anna M., Meridith T. ROBINS, Robert J. CASSELL, Rajendra UPRETY, Kendall L. MORES a et al. G protein-biased kratom-alkaloids and synthetic carfentanil-amide opioids as potential treatments for alcohol use disorder. *British Journal of Pharmacology* [online]. 2020, **177**(7), 1497–1513. [cit. 2024-03-24]. ISSN 0007-1188, 1476-5381. Dostupné z: doi:10.1111/bph.14913
- [82] TRAKULSRICHAI, Satariya, Korbtham SATHIRAKUL, Saranya AUPARAKKITANON, Jatupon KRONGVORAKUL, Jetjamnong SUEAJAI a et al. Pharmacokinetics of mitragynine in man. *Drug Design, Development and Therapy* [online]. 2015, **9**, 2421–2429. [cit. 2024-05-21]. ISSN 1177-8881. Dostupné z: doi:10.2147/DDDT.S79658
- [83] SAENGMOLEE, Wanumaidah, Dania CHEAHA, Nusaib SA-IH a Ekkasit KUMARNSIT. Exploring of cardiac autonomic activity with heart rate variability in long-term kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) users: a preliminary study. *PeerJ* [online]. 2022, **10**. ISSN 2167-8359. Dostupné z: doi:10.7717/peerj.14280
- [84] LEONG ABDULLAH, Mohammad Farris Iman, Kok Leng TAN, Suresh NARAYANAN, Novline YUVASHNEE, Nelson Jeng Yeou CHEAR a et al. Is kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) use associated with ECG abnormalities? Electrocardiogram comparisons between regular kratom users and controls. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)* [online]. 2021, **59**(5), 400–408. [cit. 2024-05-27]. ISSN 1556-9519. Dostupné z: doi:10.1080/15563650.2020.1812627

- [85] ANAND, Akhil a Avinash HOSANAGAR. The Addictive Potential and Challenges with Use of the „Herbal Supplement" Kratom: A Case Report and Literature Review. *Pain Medicine (Malden, Mass.)* [online]. 2022, **23**(1), 4–9. [cit. 2024-05-27]. ISSN 1526-4637. Dostupné z: doi:10.1093/pm/pnab126
- [86] BOWE, Adina a Patrick L. KERR. A Complex Case of Kratom Dependence, Depression, and Chronic Pain in Opioid Use Disorder: Effects of Buprenorphine in Clinical Management. *Journal of Psychoactive Drugs* [online]. 2020, **52**(5), 447–452. [cit. 2024-05-27]. ISSN 2159-9777. Dostupné z: doi:10.1080/02791072.2020.1773586
- [87] HUGHES, Rhome L. Fatal combination of mitragynine and quetiapine - a case report with discussion of a potential herb-drug interaction. *Forensic Science, Medicine, and Pathology* [online]. 2019, **15**(1), 110–113. [cit. 2024-03-24]. ISSN 1556-2891. Dostupné z: doi: 10.1007/s12024-018-0049-9
- [88] ILMIE, Mohd U., Hasnan JAAFAR, Sharif M. MANSOR a Jafri M. ABDULLAH. Subchronic toxicity study of standardized methanolic extract of *Mitragyna speciosa* Korth in Sprague-Dawley Rats. *Frontiers in Neuroscience* [online]. 2015, **9**. [cit. 2024-04-16]. ISSN 1662-453X. Dostupné z: doi:10.3389/fnins.2015.00189
- [89] MOHD HARIZAL SENIK. Effect of acute administration of *Mitragyna speciosa* Korth. standardized methanol extract in animal model of learning and memory. *Journal of Medicinal Plants Research* [online]. 2012, **6**(6). [cit. 2024-06-12]. ISSN 19960875. Dostupné z: doi:10.5897/JMPR11.601
- [90] ISMAIL, Nurul Iman W., Nanthini JAYABALAN, Sharif Mahsufi MANSOR, Christian P. MÜLLER a Mustapha MUZAIMI. Chronic mitragynine (kratom) enhances punishment resistance in natural reward seeking and impairs place learning in mice. *Addiction Biology* [online]. 2017, **22**(4), 967–976. [cit. 2024-04-16]. ISSN 1355-6215, 1369-1600. Dostupné z: doi:10.1111/adb.12385
- [91] YUSOFF, Nurul H. M., Farah W. SUHAIMI, Raja K. VADIVELU, Zurina HASSAN, Anne RÜMLER a et al. Abuse potential and adverse cognitive effects of mitragynine (kratom). *Addiction Biology* [online]. 2016, **21**(1), 98–110. [cit. 2024-04-16]. ISSN 1369-1600. Dostupné z: doi:10.1111/adb.12185
- [92] HARIZAL, S. N., S. M. MANSOR, J. HASNAN, J. K. J. THARAKAN a J. ABDULLAH. Acute toxicity study of the standardized methanolic extract of *Mitragyna speciosa* Korth in rodent. *Journal of Ethnopharmacology* [online]. 2010, **131**(2), 404–409. [cit. 2024-03-22]. ISSN 1872-7573. Dostupné z: doi:10.1016/j.jep.2010.07.013
- [93] KAPP, Friedrich G., Hans H. MAURER, Volker AUWÄRTER, Martin WINKELMANN a Maren HERMANN-CLAUSEN. Intrahepatic Cholestasis Following Abuse of Powdered Kratom (*Mitragyna speciosa*). *Journal of Medical Toxicology* [online]. 2011, **7**(3), 227–231. [cit. 2024-04-16]. ISSN 1556-9039, 1937-6995. Dostupné z: doi:10.1007/s13181-011-0155-5
- [94] SAIDIN, Nor Aini, Thomas RANDALL, Hiromitsu TAKAYAMA, Elaine HOLMES a Nigel J. GOODERHAM. Malaysian Kratom, a phyto-pharmaceutical of abuse: Studies on the mechanism of its cytotoxicity. *Toxicology* [online]. 2008, **253**(1–3), 19–20. [cit. 2024-04-16]. ISSN 0300483X. Dostupné z: doi:10.1016/j.tox.2008.07.024

- [95] PROZIALECK, Walter, Alexandra FOWLER a Joshua EDWARDS. Public Health Implications and Possible Sources of Lead (Pb) as a Contaminant of Poorly Regulated Kratom Products in the United States. *Toxics* [online]. 2022, **10**(7), 398. [cit. 2024-03-24]. ISSN 2305-6304. Dostupné z: doi:10.3390/toxics10070398
- [96] NACCA, Nicholas, Rachel F. SCHULT, Lingyun LI, David C. SPINK, Gary GINSBERG, Kristen NAVARETTE a Jeanna MARRAFFA. Kratom Adulterated with Phenylethylamine and Associated Intracerebral Hemorrhage: Linking Toxicologists and Public Health Officials to Identify Dangerous Adulterants. *Journal of Medical Toxicology* [online]. 2020, **16**(1), 71–74. [cit. 2024-03-24]. ISSN 1556-9039, 1937-6995. Dostupné z: doi:10.1007/s13181-019-00741-y
- [97] HOLLER, Justin M., Shawn P. VORCE, Pamela C. MCDONOUGH-BENDER, Joseph MAGLUILO, Carol J. SOLOMON a Barry LEVINE. A drug toxicity death involving propylhexedrine and mitragynine. *Journal of Analytical Toxicology* [online]. 2011, **35**(1), 54–59. ISSN 1945-2403. Dostupné z: doi:10.1093/anatox/35.1.54
- [98] LESAINTE, Kathy T., Shan YIN, Abhishek SHARMA, Bonnie A. AVERY, Christopher R. MCCURDY a Javier C. WAKSMAN. Acute Renal Insufficiency Associated With Consumption of Hydrocodone – and Morphine-Adulterated Kratom (*Mitragyna Speciosa*). *The Journal of Emergency Medicine* [online]. 2022, **63**(1). [cit. 2024-03-24]. ISSN 0736-4679. Dostupné z: doi:10.1016/j.jemermed.2022.02.004
- [99] PROZIALECK, Walter C., Joshua R. EDWARDS, Peter C. LAMAR, Balbina J. PLOTKIN, Ira M. SIGAR, Oliver GRUNDMANN a Charles A. VELTRI. Evaluation of the Mitragynine Content, Levels of Toxic Metals and the Presence of Microbes in Kratom Products Purchased in the Western Suburbs of Chicago. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2020, **17**(15), 5512. [cit. 2024-03-24]. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph17155512
- [100] HABTEWELD, Alemayehu, Wade DAVIDSON, Johan DESAEGER a William T. CROW. First Report of Meloidogyne Incognita Infecting Mitragyna Speciosa in the United States. *Journal of Nematology* [online]. 2022, **54**(1). [cit. 2024-03-24]. ISSN 0022-300X. Dostupné z: doi:10.2478/jofnem-2022-0021
- [101] POST, Sara, Henry A. SPILLER, Thitphalak CHOUNTHIRATH a Gary A. SMITH. Kratom exposures reported to United States poison control centers: 2011-2017. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)* [online]. 2019, **57**(10), 847–854. [cit. 2024-03-24]. ISSN 1556-9519. Dostupné z: doi:10.1080/15563650.2019.1569236
- [102] SWOGER, Marc T. a Zach WALSH. Kratom use and mental health: A systematic review. *Drug and Alcohol Dependence* [online]. 2018, **183**, 134–140. [cit. 2024-03-24]. ISSN 1879-0046. Dostupné z: doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.10.012
- [103] SABETGHADAM, Azadeh, Visweswaran NAVARATNAM a Sharif Mahsufi MANSOR. Dose–Response Relationship, Acute Toxicity, and Therapeutic Index between the Alkaloid Extract of *Mitragyna speciosa* and Its Main Active Compound Mitragynine in Mice. *Drug Development Research* [online]. 2013, **74**(1), 23–30. [cit. 2024-05-01]. ISSN 0272-4391, 1098-2299. Dostupné z: doi:10.1002/ddr.21052

- [104] HENNINGFIELD, Jack E., Oliver GRUNDMANN, Jane K. BABIN, Reginald V. FANT, Daniel W. WANG a Edward J. CONE. Risk of death associated with kratom use compared to opioids. *Preventive Medicine* [online]. 2019, **128**, 105851. [cit. 2024-05-01]. ISSN 00917435. Dostupné z: doi:10.1016/j.ypmed.2019.105851
- [105] SABETGHADAM, Azadeh, Surash RAMANATHAN, Sreenivasan SASIDHARAN a Sharif Mahsufi MANSOR. Subchronic exposure to mitragynine, the principal alkaloid of *Mitragyna speciosa*, in rats. *Journal of Ethnopharmacology* [online]. 2013, **146**(3). [cit. 2024-04-15]. ISSN 03788741. Dostupné z: doi:10.1016/j.jep.2013.02.008
- [106] SETTLE, Austin G. a Chong YANG. A Case of Severe Kratom Addiction Contributing to a Suicide Attempt. *Cureus* [online]. 2022, **14**(9), e29698. ISSN 2168-8184. [cit. 2024-03-24]. Dostupné z: doi:10.7759/cureus.29698
- [107] JITTASOPA, Worrapat a Smith SRISONT. The Causes of Death and Pathological Findings of Kratom Users: A 5-Year Retrospective Analysis. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology* [online]. 2021, **42**(4), 335–340. [cit. 2024-03-24]. ISSN 1533-404X. Dostupné z: doi:10.1097/PAF.0000000000000691
- [108] LEGISCAN. *Illinois House Bill 5526* [online]. 2014. [cit. 2024-05-21] Dostupné z: <https://legiscan.com/IL/bill/HB5526/2013>
- [109] Přístup SZPI k produktům získaných z rostliny *Mitragyna speciosa* nazývané též "Kratom". www.szpi.gov.cz [online]. 2021. [cit. 2024-03-20]. Dostupné z: <https://www.szpi.gov.cz/clanek/nove-potravin-y-pristup-szpi-k-produktum-ziskanych-z-rostliny-mitragyna-speciosa-nazyvane-tez-kratom.aspx>
- [110] *Novela zákona o návykových látkách musí před novými látkami urychleně ochránit hlavně děti, proto ji vláda ČR projedná ještě o prázdninách* [online]. 2023. [cit. 2024-05-30]. Dostupné z: <https://vlada.gov.cz/cz/ppov/zavislosti/media/novela-zakona-o-navykovych-latkach-musi-pred-novymi-latkami-urychlene-ochranit-hlavne-deti--proto-ji-vlada-cr-projedna-jeste-o-prazdninach-207451/>
- [111] *Pravidla pro nakládání s látkami typu kratom jsou ve Sněmovně před schvalováním* [online]. Poslední aktualizace: 16.04.2024. [cit. 2024-05-30] Dostupné z: <https://www.ceskenoviny.cz/zpravy/2506643>
- [112] ARROWS ADVISORY GROUP. Schválení zákona o psychomodulačních látkách. <https://www.arws.cz/> [online]. 6. květen 2024. [cit. 2024-06-14]. Dostupné z: <https://www.arws.cz/novinky-v-arrows/schvaleni-zakona-o-psychomodulacnich-latkach>
- [113] LAOHONG, King-Oua. © BANGKOK POST. *Justice minister wants go ahead for kratom-based products* [online]. 2021. [cit. 2024-05-31]. Dostupné z: <https://www.bangkokpost.com/thailand/general/2179111/justice-minister-wants-go-ahead-for-kratom-based-products>
- [114] KRATOM SCIENCE. *Kratom Legality in Thailand will go into effect August 24, 2021* [online]. 2021. [cit. 2024-05-31]. Dostupné z: <https://www.kratomscience.com/2021/06/02/kratom-legality-in-thailand-will-go-into-effect-august-24-2021/>

- [115] BLOOMBERG NEWS. *Legalisation of kratom spurs rush of online sales* [online]. 2021. [cit. 2024-05-31]. Dostupné z: <https://www.bangkokpost.com/business/2180515/legalisation-of-kratom-spurs-rush-of-online-sales>
- [116] ONLINE REPORTERS. *Kratom bill becomes law, minors warned* [online]. [cit. 2024-05-30]. Dostupné z: <https://www.bangkokpost.com/thailand/general/2378301/kratom-bill-becomes-law-minors-warned>
- [117] The european monitoring centre for drugs and drug addiction (EMCDDA). *2012 Annual report on the state of the drugs problem in Europe* [online]. 1. listopad 2012. Dostupné z: https://www.emcdda.europa.eu/publications/annual-report/2012_en
- [118] HILLEBRAND, Jennifer, Deborah OLSZEWSKI a Roumen SEDEFOV. Legal highs on the Internet. *Substance Use & Misuse* [online]. 2010, **45**(3), 330–340. [cit. 2024-03-30]. ISSN 1532-2491. Dostupné z: doi:10.3109/10826080903443628
- [119] FLORES-BOCANEGRA, Laura, Huzefa A. RAJA, Tyler N. GRAF, Mario AUGUSTINOVIĆ, E. Diane WALLACE a et al. The Chemistry of Kratom [*Mitragyna speciosa*]: Updated Characterization Data and Methods to Elucidate Indole and Oxindole Alkaloids. *Journal of Natural Products* [online]. 2020, **83**(7), 2165–2177. [cit. 2024-02-13]. ISSN 0163-3864, 1520-6025. Dostupné z: doi:10.1021/acs.jnatprod.0c00257
- [120] KARUNAKARAN, Thiruventhan, Kok Zhuo NGEW, Ahmad Alif Danial ZAILAN, Vivien Yi MIAN JONG a Mohamad Hafizi ABU BAKAR. The Chemical and Pharmacological Properties of Mitragynine and Its Diastereomers: An Insight Review. *Frontiers in Pharmacology* [online]. 2022, **13**, 805986. [cit. 2024-04-04]. ISSN 1663-9812. Dostupné z: doi:10.3389/fphar.2022.805986
- [121] ZACHARIAS, D. E., R. D. ROSENSTEIN a G. A. JEFFREY. The structure of mitragynine hydroiodide. *Acta Crystallographica* [online]. 1965, **18**(6), 1039–1043. [cit. 2024-04-04]. ISSN 0365-110X. Dostupné z: doi:10.1107/S0365110X65002499
- [122] VEERAMOZHAN, Rubashiny, Arief Izzairy ZAMANI, Kamalrul Azlan AZIZAN, Hoe-Han GOH, Wan Mohd AIZAT a et al. Comparative metabolomics analysis reveals alkaloid repertoires in young and mature *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil. Leaves. *PLOS One* [online]. 2023, **18**(3), e0283147. [cit. 2024-04-01]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi: 10.1371/journal.pone.0283147
- [123] HABDULLAH ABDULLAH, Mohd Hanapiah Abdullah M, Syarifah Adilah Mohamed Yusoff ADILAH, Kamarulazhar DAUD, Marina MOKHTAR a Anip JALIL. Properties of *Mitragyna Speciosa* (Ketum) extracted in water as organic dye molecular sensitizer. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* [online]. 2021, **1088**(1), 012114. [cit. 2024-03-31]. ISSN 1757-8981, 1757-899X. Dostupné z: doi:10.1088/1757-899X/1088/1/012114
- [124] The european monitoring centre for drugs and drug addiction (EMCDDA). *Kratom (Mitragyna speciosa) drug profile* [online]. [cit. 2024-05-14]. Dostupné z: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/kratom_en

- [125] VEERAMOCHAN, Rubashiny, Kamalrul Azlan AZIZAN, Wan Mohd AIZAT, Hoe-Han GOH, Sharif Mahsufi MANSOR a et al. Metabolomics data of *Mitragyna speciosa* leaf using LC-ESI-TOF-MS. *Data in Brief* [online]. 2018, **18**, 1212–1216. [cit. 2024-04-08]. ISSN 23523409. Dostupné z: doi:10.1016/j.dib.2018.04.001
- [126] WEEKS, Annika. Does Kratom Have Nutritional Value? Know the Facts. *Topics related to kratom and wellbeing* [online]. [cit. 2024-05-31]. Dostupné z: <https://mit45.com/blog/kratom-nutrition-facts-value/>
- [127] MILLSON, Camila. Unlocking the Nutrition Facts of Kratom: Calories, Vitamins, & More. *Kratom Country's Kratom Blogs* [online]. 6. března 2023. [cit. 2024-05-31]. Dostupné z: <https://www.kratomcountry.com/blog/does-kratom-have-calories>
- [128] RAMANATHAN, Surash, Suhanya PARTHASARATHY, Vikneswaran MURUGAIYAH, Enrico MAGOSSO, Soo Choon TAN a Sharif Mahsufi MANSOR. Understanding the physicochemical properties of mitragynine, a principal alkaloid of *Mitragyna speciosa*, for preclinical evaluation. *Molecules (Basel, Switzerland)* [online]. 2015, **20**(3), 4915–4927. [cit. 2024-04-05]. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules20034915
- [129] PARTHASARATHY, Suhanya, Surash RAMANATHAN, Vikneswaran MURUGAIYAH, Mohammad Razak HAMDAN, Mohd Ikram Mohd SAID a et al. A simple HPLC-DAD method for the detection and quantification of psychotropic mitragynine in *Mitragyna speciosa* (ketum) and its products for the application in forensic investigation. *Forensic Science International* [online]. 2013, **226**(1–3), 183–187. ISSN 1872-6283. Dostupné z: doi:10.1016/j.forsciint.2013.01.014
- [130] MATSUMOTO, Kinzo, Maho MIZOWAKI, Thongpradichote SUCHITRA, Yukihiisa MURAKAMI, Hiromitsu TAKAYAMA a et al. Central antinociceptive effects of mitragynine in mice: contribution of descending noradrenergic and serotonergic systems. *European Journal of Pharmacology* [online]. 1996, **317**(1), 75–81. [cit. 2024-04-01]. ISSN 00142999. Dostupné z: doi:10.1016/S0014-2999(96)00714-5
- [131] MATSUMOTO, Kenjiro, Leonardo T. YAMAMOTO, Kazuo WATANABE, Shingo YANO, Jie SHAN a et al. Inhibitory effect of mitragynine, an analgesic alkaloid from Thai herbal medicine, on neurogenic contraction of the vas deferens. *Life Sciences* [online]. 2005, **78**(2), 187–194. [cit. 2024-05-21]. ISSN 00243205. Dostupné z: doi:10.1016/j.lfs.2005.04.042
- [132] IDAYU, N. Farah, M. Taufik HIDAYAT, M. a. M. MOKLAS, F. SHARIDA, A. R. Nurul RAUDZAH a et al. Antidepressant-like effect of mitragynine isolated from *Mitragyna speciosa* Korth in mice model of depression. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* [online]. 2011, **18**(5), 402–407. [cit. 2024-04-01]. ISSN 1618-095X. Dostupné z: doi:10.1016/j.phymed.2010.08.011
- [133] THONGPRADICHOTE, S., K. MATSUMOTO, M. TOHDA, H. TAKAYAMA, N. AIMI, S. SAKAI a H. WATANABE. Identification of opioid receptor subtypes in antinociceptive actions of supraspinally-administered mitragynine in mice. *Life Sciences* [online]. 1998, **62**(16), 1371–1378. [cit. 2024-04-01]. ISSN 0024-3205. Dostupné z: doi:10.1016/s0024-3205(98)00075-7

- [134] TAKAYAMA, Hiromitsu, Hayato ISHIKAWA, Mika KURIHARA, Mariko KITAJIMA, Norio AIMI a et al. Studies on the synthesis and opioid agonistic activities of mitragynine-related indole alkaloids: discovery of opioid agonists structurally different from other opioid ligands. *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2002, **45**(9), 1949–1956. ISSN 0022-2623. Dostupné z: doi:10.1021/jm010576e
- [135] RAFFA, Robert B., ed. Psychopharmacological Indole Alkaloids from Terrestrial Plants. In: Robert B. RAFFA, ed. *Kratom and Other Mitragynines*. 2014, s. 40–55. ISBN 978-0-429-17177-2. Dostupné z: doi: 10.1201/b17666-7
- [136] RAFFA, Robert B., J. V. PERGOLIZZI, R. TAYLOR, M. H. OSSIPOV, a NEMA RESEARCH GROUP. Nature's first „atypical opioids": Kratom and mitragynines. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* [online]. 2018, **43**(3), 437–441. [cit. 2024-03-05]. ISSN 1365-2710. Dostupné z: doi:10.1111/jcpt.12676
- [137] KONG, Wai Mun, Zamri CHIK, Murali RAMACHANDRA, Umarani SUBRAMANIAM, Raja Elina Raja AZIDDIN a Zahurin MOHAMED. Evaluation of the effects of *Mitragyna speciosa* alkaloid extract on cytochrome P450 enzymes using a high throughput assay. *Molecules (Basel, Switzerland)* [online]. 2011, **16**(9), 7344–7356. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules16097344
- [138] OBENG, Samuel, Shyam H. KAMBLE, Morgan E. REEVES, Luis F. RESTREPO, Avi PATEL a et al. Investigation of the Adrenergic and Opioid Binding Affinities, Metabolic Stability, Plasma Protein Binding Properties, and Functional Effects of Selected Indole-Based Kratom Alkaloids. *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2020, **63**(1), 433–439. [cit. 2024-05-02]. ISSN 1520-4804. Dostupné z: doi:10.1021/acs.jmedchem.9b01465
- [139] PONGLUX, D., S. WONGSERIPATANA, H. TAKAYAMA, M. KIKUCHI, M. KURIHARA a et al. A New Indole Alkaloid, 7 alpha-Hydroxy-7H-mitragynine, from *Mitragyna speciosa* in Thailand. *Planta Medica* [online]. 1994, **60**(6), 580–581. [cit. 2024-04-03]. ISSN 0032-0943. Dostupné z: doi:10.1055/s-2006-959578
- [140] MANDA, Vamshi, Bharathi AVULA, Zulfiqar ALI, Ikhlas KHAN, Larry WALKER a Shabana KHAN. Evaluation of In Vitro Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion (ADME) Properties of Mitragynine, 7-Hydroxymitragynine, and Mitraphylline. *Planta Medica* [online]. 2014, **80**(07), 568–576. [cit. 2024-05-04]. ISSN 0032-0943, 1439-0221. Dostupné z: doi:10.1055/s-0034-1368444
- [141] BATISTOVÁ, Anna. Vyvíjíme nová analgetika na potlačení chronické bolesti. *Nadace Experientia* [online]. 2018. [cit. 2024-05-31]. Dostupné z: <https://www.experientia.cz/pribeh/vyvijime-nova-analgetika-na-potlaceni-chronicke-bolesti/>
- [142] A. FIRMANSYAH, M. SUNDALIAN, a M. TAUFIQ. Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth) for a New Medicinal: a Review of Pharmacological and Compound Analysis. *Biointerface Research in Applied Chemistry* [online]. 2020, **11**(2), 9704–9718. [cit. 2024-04-03]. ISSN 2069-5837. Dostupné z: doi:10.33263/BRIAC112.97049718

- [143] BECKETT, A. H., E. J. SHELLARD, J. D. PHILLIPSON a C. M. LEE. Alkaloids from *Mitragyna speciosa* (Korth.). *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* [online]. 1965, **17**(11), 753–755. [cit. 2024-04-01]. ISSN 0022-3573. Dostupné z: doi:10.1111/j.2042-7158.1965.tb07599.x
- [144] LEE, C. M., W. F. TRAGER a A. H. BECKETT. Corynantheidine-type alkaloids. II. Absolute configuration of mitragynine, speciociliatine, mitraciliatine and speciogynine. *Tetrahedron* [online]. 1967, **23**(1), 375–385. [cit. 2024-04-01]. ISSN 0040-4020. Dostupné z: doi:10.1016/s0040-4020(01)83323-8
- [145] BECKETT, A. H., D. DWUMA-BADU a R. E. HADDOCK. Some new mitragyna-type indoles and oxindoles; the influence of stereochemistry on mass spectra. *Tetrahedron* [online]. 1969, **25**(24), 5961–5969. [cit. 2024-04-01]. ISSN 0040-4020. Dostupné z: doi:10.1016/s0040-4020(01)83103-3
- [146] BERTHOLD, Erin C., Shyam H. KAMBLE, Kanumuri S. RAJU, Tamara I. KING, Raluca POPA a et al. Preclinical pharmacokinetic study of speciociliatine, a kratom alkaloid, in rats using an UPLC-MS/MS method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [online]. 2021, **194**, 113778. [cit. 2024-04-30]. ISSN 07317085. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpba.2020.113778
- [147] TAKAYAMA, Hiromitsu, Hayato ISHIKAWA, Mika KURIHARA, Mariko KITAJIMA, Shin-ichiro SAKAI a et al. Structure revision of mitragynaline, an indole alkaloid in *Mitragyna speciosa*. *Tetrahedron Letters* [online]. 2001, **42**(9), 1741–1743 [cit. 2024-04-04]. ISSN 00404039. Dostupné z: doi:10.1016/S0040-4039(01)00006-5
- [148] SHARMA, Abhisheak, Shyam H. KAMBLE, Francisco LEÓN, Nelson J.-Y. CHEAR, Tamara I. KING a et al. Simultaneous quantification of ten key Kratom alkaloids in *Mitragyna speciosa* leaf extracts and commercial products by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Testing and Analysis* [online]. 2019, **11**(8), 1162–1171. ISSN 1942-7611. Dostupné z: doi:10.1002/dta.2604
- [149] YAMAMOTO, L. T., S. HORIE, H. TAKAYAMA, N. AIMI, S. SAKAI, S. YANO, J. SHAN, P. K. PANG, D. PONGLUX a K. WATANABE. Opioid receptor agonistic characteristics of mitragynine pseudoindoxyl in comparison with mitragynine derived from Thai medicinal plant *Mitragyna speciosa*. *General Pharmacology* [online]. 1999, **33**(1), 73–81. ISSN 0306-3623. Dostupné z: doi:10.1016/s0306-3623(98)00265-1
- [150] MATSUMOTO, Kenjiro, Hiromitsu TAKAYAMA, Hayato ISHIKAWA, Norio AIMI, Dhavadee PONGLUX a et al. Partial agonistic effect of 9-hydroxycorynantheidine on mu-opioid receptor in the guinea-pig ileum. *Life Sciences* [online]. 2006, **78**(19), 2265–2271. [cit. 2024-05-21]. ISSN 0024-3205. Dostupné z: doi:10.1016/j.lfs.2005.09.030
- [151] OBENG, Samuel, Jenny L. WILKERSON, Francisco LEÓN, Morgan E. REEVES, Luis F. RESTREPO a et al. Pharmacological Comparison of Mitragynine and 7-Hydroxymitragynine: In Vitro Affinity and Efficacy for μ -Opioid Receptor and Opioid-Like Behavioral Effects in Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* [online]. 2021, **376**(3), 410–427. [cit. 2024-05-05]. ISSN 0022-3565, 1521-0103. Dostupné z: doi:10.1124/jpet.120.000189

- [152] PAUL, Alok K., Craig M. SMITH, Mohammed RAHMATULLAH, Veeranoot NISSAPATORN, Polrat WILAIRATANA a et al. Opioid Analgesia and Opioid-Induced Adverse Effects: A Review. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* [online]. 2021, **14**(11), 1091. ISSN 1424-8247. Dostupné z: doi:10.3390/ph14111091
- [153] ZHANG, Jia-Jia, Chang-Geng SONG, Ji-Min DAI, Ling LI, Xiang-Min YANG a Zhi-Nan CHEN. Mechanism of opioid addiction and its intervention therapy: Focusing on the reward circuitry and mu-opioid receptor. *MedComm* [online]. 2022, **3**(3), e148. [cit. 2024-05-04]. ISSN 2688-2663. Dostupné z: doi:10.1002/mco2.148
- [154] CHUNG, Paul Chu Sin, Annie BOEHRER, Aline STEPHAN, Audrey MATIFAS, Grégory SCHERRER a et al. Delta opioid receptors expressed in forebrain GABAergic neurons are responsible for SNC80-induced seizures. *Behavioural Brain Research* [online]. 2015, **278**, 429–434. [cit. 2024-05-04]. ISSN 1872-7549. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbr.2014.10.029
- [155] DALEFIELD, Martin L., Brittany SCOULLER, Rabia BIBI a Bronwyn M. KIVELL. The Kappa Opioid Receptor: A Promising Therapeutic Target for Multiple Pathologies. *Frontiers in Pharmacology* [online]. 2022, **13**, 837671. [cit. 2024-05-04]. ISSN 1663-9812. Dostupné z: doi:10.3389/fphar.2022.837671
- [156] DENG, Liyun, Lining WU, Rui GAO, Xiaolin XU, Chan CHEN a Jin LIU. Non-Opioid Anesthetics Addiction: A Review of Current Situation and Mechanism. *Brain Sciences* [online]. 2023, **13**(9), 1259. [cit. 2024-05-04]. ISSN 2076-3425. Dostupné z: doi:10.3390/brainsci13091259
- [157] DE MORAES, Natália Valadares, Raquel Alves Corrêa MORETTI, Edward B. FURR, Christopher R. MCCURDY a Vera Lucia LANCHOTE. Determination of mitragynine in rat plasma by LC–MS/MS: Application to pharmacokinetics. *Journal of Chromatography B* [online]. 2009, **877**(24), 2593–2597. [cit. 2024-05-20]. ISSN 15700232. Dostupné z: doi:10.1016/j.jchromb.2009.06.023
- [158] JANCHAWEE, Benjamas, Niwat KEAWPRADUB, Somsmorn CHITTRAKARN, Supaporn PRASETTHO, Puchong WARARATANANURAK a Kitja SAWANGJAREON. A high-performance liquid chromatographic method for determination of mitragynine in serum and its application to a pharmacokinetic study in rats. *Biomedical Chromatography* [online]. 2007, **21**(2), 176–183. [cit. 2024-05-20]. ISSN 0269-3879, 1099-0801. Dostupné z: doi:10.1002/bmc.731
- [159] LIMSUWANCHOTE, Supattra, Juraithip WUNGSINTAWEEKUL, Niwat KEAWPRADUB, Waraporn PUTALUN, Satoshi MORIMOTO a Hiroyuki TANAKA. Development of indirect competitive ELISA for quantification of mitragynine in Kratom (*Mitragyna speciosa* (Roxb.) Korth.). *Forensic Science International* [online]. 2014, **244**, 70–77. ISSN 1872-6283. Dostupné z: doi:10.1016/j.forsciint.2014.08.011
- [160] MANWILL, Preston K., Laura FLORES-BOCANEGRA, Manead KHIN, Huzefa A. RAJA, Nadja B. CECH, Nicholas H. OBERLIES a Daniel A. TODD. Kratom (*Mitragyna speciosa*) Validation: Quantitative Analysis of Indole and Oxindole Alkaloids Reveals Chemotypes of Plants and Products. *Planta Medica* [online]. 2022, **88**(09/10), 838–857. [cit. 2024-06-12]. ISSN 0032-0943, 1439-0221. Dostupné z: doi:10.1055/a-1795-5876

- [161] HOSSAIN, Rahni, Abida SULTANA, Manit NUINOON, Kunwadee NOONONG, Jitbanjong TANGPONG, Kazi Helal HOSSAIN a Md Atiar RAHMAN. A Critical Review of the Neuropharmacological Effects of Kratom: An Insight from the Functional Array of Identified Natural Compounds. *Molecules* [online]. 2023, **28**(21), 7372. [cit. 2024-06-12]. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules28217372
- [162] ZHANG, Qing-Wen, Li-Gen LIN a Wen-Cai YE. Techniques for extraction and isolation of natural products: a comprehensive review. *Chinese Medicine* [online]. 2018, **13**(1), 20. [cit. 2024-03-31]. ISSN 1749-8546. Dostupné z: doi:10.1186/s13020-018-0177-x
- [163] WANG, Mei, Emily J. CARRELL, Zulfiqar ALI, Bharathi AVULA, Cristina AVONTO, Jon F. PARCHER a Ikhlas A. KHAN. Comparison of three chromatographic techniques for the detection of mitragynine and other indole and oxindole alkaloids in *Mitragyna speciosa* (kratom) plants. *Journal of Separation Science* [online]. 2014, **37**(12), 1411–1418. [cit. 2024-03-26]. ISSN 1615-9314. Dostupné z: doi:10.1002/jssc.201301389
- [164] GOH, Yong Sean, Thiruventhan KARUNAKARAN, Vikneswaran MURUGAIYAH, Rameshkumar SANTHANAM, Mohamad Hafizi ABU BAKAR a Surash RAMANATHAN. Accelerated Solvent Extractions (ASE) of *Mitragyna speciosa* Korth. (Kratom) Leaves: Evaluation of Its Cytotoxicity and Antinociceptive Activity. *Molecules (Basel, Switzerland)* [online]. 2021, **26**(12), 3704. [cit. 2024-03-31]. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules26123704
- [165] SARKER, Satyajit D. a Lutfun NAHAR. An introduction to natural products isolation. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* [online]. 2012, **864**, 1–25. [cit. 2024-03-31]. ISSN 1940-6029. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-61779-624-1_1
- [166] AHMAD, Rizwan, Niyaz AHMAD, Wejdan Saeed AL-ANAKI, Fatimah Ali ISMAIL a Fatima AL-JISHI. Solvent and temperature effect of accelerated solvent extraction (ASE) coupled with ultra-high-pressure liquid chromatography (UHPLC-PDA) for the determination of methyl xanthines in commercial tea and coffee. *Food Chemistry* [online]. 2020, **311**, 126021. [cit. 2024-03-31]. ISSN 03088146. Dostupné z: doi:10.1016/j.foodchem.2019.126021
- [167] PHILIPP, Anika A., Dirk K. WISSENBAACH, Armin A. WEBER, Josef ZAPP a Hans H. MAURER. Phase I and II metabolites of speciogynine, a diastereomer of the main Kratom alkaloid mitragynine, identified in rat and human urine by liquid chromatography coupled to low - and high-resolution linear ion trap mass spectrometry. *Journal of mass spectrometry: JMS* [online]. 2010, **45**(11), 1344–1357. [cit. 2024-03-29]. ISSN 1096-9888. Dostupné z: doi:10.1002/jms.1848
- [168] RANGGASAMY, Ramesh, Zakiah Abdul GHAFAR, Sam Wai JEAN, Nurul Haslinda HUSSAIN, Norfarahana JAPRI a et al. Herbal monograph methodology for identification of *M. speciosa* (Korth.) Havil. leaves [online]. 2015, 256–262. [cit. 2024-05-31]. Dostupné z: <https://www.phytojournal.com/archives/2015/vol4issue4/PartD/3-6-37.pdf>

- [169] PHILIPP, Anika A., Markus R. MEYER, Dirk K. WISSENBACH, Armin A. WEBER, Siegfried W. ZOERNTLEIN a et al. Monitoring of kratom or Krypton intake in urine using GC-MS in clinical and forensic toxicology. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* [online]. 2011, **400**(1), 127–135. [cit. 2024-03-29]. ISSN 1618-2650. Dostupné z: doi:10.1007/s00216-010-4464-3
- [170] PAPSUN, Donna M., Ayako CHAN-HOSOKAWA, Laura FRIEDERICH, Justin BROWER, Kristopher GRAF a Barry LOGAN. The Trouble With Kratom: Analytical and Interpretative Issues Involving Mitragynine. *Journal of Analytical Toxicology* [online]. 2019, **43**(8), 615–629. ISSN 1945-2403. Dostupné z: doi:10.1093/jat/bkz064
- [171] LIMSUWANCHOTE, Supattra, Waraporn PUTALUN, Hiroyuki TANAKA, Satoshi MORIMOTO, Niwat KEAWPRADUB a Juraithip WUNGSINTAWEEKUL. Development of an immunochromatographic strip incorporating anti-mitragynine monoclonal antibody conjugated to colloidal gold for kratom alkaloids detection. *Drug Testing and Analysis* [online]. 2018, **10**(7), 1168–1175. [cit. 2024-04-17]. ISSN 1942-7603, 1942-7611. Dostupné z: doi:10.1002/dta.2354
- [172] LIMSUWANCHOTE, Supattra, Juraithip WUNGSINTAWEEKUL, Gorawit YUSAKUL, Jing-Yan HAN, Kaori SASAKI-TABATA a et al. Preparation of a monoclonal antibody against notoginsenoside R1, a distinctive saponin from *Panax notoginseng*, and its application to indirect competitive ELISA. *Planta Medica* [online]. 2014, **80**(4), 337–342. ISSN 1439-0221. Dostupné z: doi:10.1055/s-0033-1360394
- [173] LEE, Mei Jin, Surash RAMANATHAN, Sharif Mahsufi MANSOR a Soo Choon TAN. Development of an ELISA for detection of mitragynine and its metabolites in human urine. *Analytical Biochemistry* [online]. 2020, **599**, 113733. [cit. 2024-04-17]. ISSN 00032697. Dostupné z: doi:10.1016/j.ab.2020.113733
- [174] LE, David, Melissa M. GOGGIN a Gregory C. JANIS. Analysis of mitragynine and metabolites in human urine for detecting the use of the psychoactive plant kratom. *Journal of Analytical Toxicology* [online]. 2012, **36**(9), 616–625. [cit. 2024-04-17]. ISSN 1945-2403. Dostupné z: doi:10.1093/jat/bks073
- [175] ASSANANGKORNCHAI, Sawitri, Anocha MUEKTHONG, Nisan SAM-ANGSRI a Uriwan PATTANASATTAYAWONG. The Use of *Mitragynine speciosa* (“Krathom”), an Addictive Plant, in Thailand. *Substance Use & Misuse* [online]. 2007, **42**(14), 2145–2157. [cit. 2024-05-20]. ISSN 1082-6084, 1532-2491. Dostupné z: doi:10.1080/10826080701205869
- [176] SCHIMMEL, Jonathan, Elise AMIOKA, Karilynn ROCKHILL, Colleen M. HAYNES, Joshua C. BLACK, Richard C. DART a Janetta L. IWANICKI. Prevalence and description of kratom (*Mitragyna speciosa*) use in the United States: a cross-sectional study. *Addiction (Abingdon, England)* [online]. 2021, **116**(1), 176–181. [cit. 2024-05-26]. ISSN 1360-0443. Dostupné z: doi:10.1111/add.15082
- [177] CORAZZA, Ornella, Pierluigi SIMONATO, John CORKERY, Giuseppina TRINCAS a Fabrizio SCHIFANO. „Legal highs”: safe and legal „heavens”? A study on the diffusion, knowledge and risk awareness of novel psychoactive drugs among students in the UK. *Rivista Di Psichiatria* [online]. 2014, **49**(2), 89–94. [cit. 2024-05-24]. ISSN 2038-2502. Dostupné z: doi:10.1708/1461.16147

Přílohy

Příloha 1: Výňatek ze stanoviska SZPI k problematice kratomu [109]

Postupy SZPI při posuzování kratomu a jeho produktů

Kratom je běžně nabízen jako sběratelský předmět nebo předmět pro výzkumné, studijní či vědecké účely. Pokud je produkt zařazen do jedné z výše uvedených „nepotravinářských“, kategorií a zároveň jsou popisovány a vyzdvihovány účinky srovnatelné s požitím kávy či alkoholických nápojů, je možné, že tyto případy bude SZPI klasifikovat jako nabízení potravin, ovšem označené zavádějícím způsobem (tj. porušení článku 7 odstavce 1 písmene a) nařízení (EU) č. 1169/2011, o poskytování informací o potravinách spotřebitelům – „Informace o potravinách nesmějí být zavádějící, zejména pokud jde o charakteristiky potravin a zvláště o její povahu, totožnost, vlastnosti, složení, množství, trvanlivost, zemi původu nebo místo provenience, způsob výroby nebo získání.“

Sběratelský předmět je definován § 90 odst. 1 písm. b) *zákona č. 235/2004 Sb., o dani z přidané hodnoty* a rozumí se jím zboží uvedené v příloze č. 4 tohoto zákona.

Podle legislativy ČR **není kratom schváleným výživovým doplňkem** nebo **potravinou** a smí být tedy prodáván pouze pro **sběratelské** a **laboratorní** účely.

V jakých případech bude SZPI považovat Kratom za potravinu?

Při posuzování nabízeného produktu se SZPI zaměřuje mj. na některé z následujících důkazů či indicií:

a) Návod k použití produktu vybízející ke konzumaci

V případě, kdy bude sice rostlina *Mitragyna speciosa* (Kratom) nebo produkty z ní vyrobené nabízena jako nepotravinářské zboží, ale současně bude součástí této nabídky „návod k použití“ ve smyslu konzumace, je možné, že tyto případy budou vyhodnoceny jako prodej potravin. U prodeje prostřednictvím internetu by za prodej potravin byly rovněž považovány případy, kdy jsou tyto informace poskytovány interaktivním odkazem (např. v e-shopu) na zdroje, které tyto informace uvádějí, přímo z webových stránek nebo profilů na sociálních sítích, kde k prodeji tohoto zboží dochází.

b) Recenze uživatelů, ve kterých je uváděna konzumace

Pokud jsou v recenzích uživatelů při nabízení k prodeji (např. v e-shopu nebo na sociálních sítích) nebo při propagaci (např. v tištěné nebo internetové reklamě) obsaženy jakékoliv informace, ze kterých by spotřebitel mohl důvodně předpokládat, že je možné daný výrobek konzumovat, pak je možné nabízení takového výrobku (ve spojení s dalšími indiciemi) považovat za potravinu.

c) Forma produktu při jeho nabízení

Pokud budou nabízeny např. želatinové kapsle, které budou obsahovat prášek nebo extrakt z rostliny *Myragina speciosa* nebo dokonce čajové sáčky s obsahem prášku nebo extraktu z této rostliny, případně pokud bude Kratom nabízen ve spojitosti s nápoji nebo v nápojích samotných (označen na obalu jako „Kratomový nápoj“ apod.), lze důvodně předpokládat, že je člověk bude konzumovat a uvádění této formy výrobku jako nepotravinářského zboží je zavádějící a účelové.

d) Odkazy v nabídce produktu nebo při propagaci na potravinářskou legislativu

Případy, kdy bude Kratom nabízen jako nepotravinářské zboží a zároveň bude uveden odkaz na potravinářskou legislativu (nejčastěji se jedná o *nařízení (ES) č. 1924/2006 o výživových a zdravotních tvrzeních při označování potravin*), může být SZPI tato skutečnost považována za jednu z indicií nabízení potravin označené zavádějícím způsobem.

e) Informace o účincích v souvislosti s konzumací

V případě, kdy bude rostlina *Mitragyna speciosa* (Kratom) nebo produkty z ní vyrobené nabízena jako nepotravinářské zboží, ale zároveň bude součástí této nabídky informace o účincích na člověka, je možné tyto případy vyhodnotit jako jednu z indicií pro prodej potravin. U prodeje prostřednictvím internetu by za prodej potravin byly rovněž považovány případy, kdy jsou tyto informace poskytovány interaktivním odkazem (např. v e-shopu) na zdroje, které tyto informace uvádějí, přímo z webových stránek nebo profilů na sociálních sítích, kde k prodeji tohoto zboží dochází.

V jakých případech nebude SZPI považovat Kratom za potravinu?

SZPI zpravidla nepovažuje Kratom za potravinu v případě, že bude nabízen k prodeji nebo propagován níže uvedeným způsobem:

a) Výrobek bude na obalu a rovněž v nabídce (např. v e-shopu nebo na sociálních sítích) nebo při propagaci (např. v rámci reklamních webových stránek) jednoznačně označen jako nepotravinářské zboží, např. formulací: „výrobek není potravinou – v žádném případě neslouží ke konzumaci samostatně ani ve směsi s jinými látkami“.

b) U výrobku by mělo být uvedeno (na obalu, v nabídce i při propagaci), do jaké kategorie je zařazen (kosmetika, čisticí prostředek apod.) a jaký je návod k použití takového výrobku (z logiky věci musí být jiný než konzumace).

c) Součástí nabídky výrobku nebude žádný „návod k použití“ ve smyslu konzumace. Při nabízení k prodeji nebo při propagaci nebudou uváděny žádné informace, ze kterých by spotřebitel mohl důvodně předpokládat, že je možné daný výrobek konzumovat. To znamená, že není možné uvádět žádné návody na konzumaci ani odkazovat na konzumaci v historii či v jiných zemích. Není možné při nabízení k prodeji nebo při propagaci ani odkazovat na jiné informační zdroje, které obsahují jakoukoliv informaci o konzumaci tohoto výrobku.

d) V recenzích uživatelů při nabízení k prodeji (např. v e-shopu nebo na sociálních sítích) nebo při propagaci (např. v tištěné nebo internetové reklamě) nejsou obsaženy jakékoliv informace, ze kterých by spotřebitel mohl důvodně předpokládat, že je možné daný výrobek konzumovat.

e) V nabídkách nebo reklamních sděleních. Nejsou uvedeny účinky výrobku, při jejichž popisu je zjevné, že vyplývají z konzumace výrobku nebo jsou přímo uváděny ve spojitosti s konzumací výrobku.