

Souhrn informací pro posouzení rizik v souvislosti s látkami mitragynin a 7-hydroxymitragynin

1 Souhrn

Kratom je běžné označení pro *Mitragyna speciosa* Korth, strom pocházející z jihovýchodní Asie. Domorodé obyvatelstvo používá listy kratomu již po staletí jako bylinný lék k léčbě různých zdravotních potíží, zejména bolesti a snížení abstinence příznaků u závislosti na opiátech. Další důvod ke konzumaci je zvýšení energie a snížení únavy a to především u manuálně pracujících. Nižší dávky mají stimulační účinky, zatímco vyšší dávky mají účinky podobné opiátům. Kratom se užívá téměř výhradně perorálně, obvykle žvýkáním listů, požitím prášku z listů nebo pitím kratomového čaje nebo suspenzí jemně mletého listu. V kratomu bylo identifikováno více jak 40 alkaloidů, nicméně biologické účinky byly studovány jen u některých z nich: mitragynin, 7-hydroxymitragynin, corynantheidin a speciociliatin.¹

Obecně je kratom považován za poměrně bezpečnou přírodní drogu, akutní toxicita je velmi nízká. Úmrtí u potkanů byla pozorována až při dávce 200 mg/kg extraktu kratomových alkaloidů.² Nicméně kratom je DEA zařazen mezi tzv. „Drugs of Concern list“.

Užívání kratomu přináší řadu benefitů jako je zvládání abstinence příznaků při závislosti na opiátech, hypertenze, únavy, vykazuje také imunostimulační a protizánětlivé účinky³. Popsán je také vliv na hladinu kortikosteroidů, což přináší anxiolytický a antidepressivní efekt.⁴ Účinky antinocicepční byly popsány v řadě studií a připisují se vazbě aktivních látek kratomu na μ -opioidní receptory.⁵⁻⁷

Nicméně užití kratomu také sebou nese určitá rizika, která jsou spojená jak s excesivním užíváním kratomu a následným vznikem závislosti, tak i určitou toxicitou, která je dána především ovlivněním jaterních enzymů a kardiotoxicitou.⁸

2 Chemické a fyzikální vlastnosti, postupy a použité prekurzory pro výrobu nebo extrakci

2.1 Background

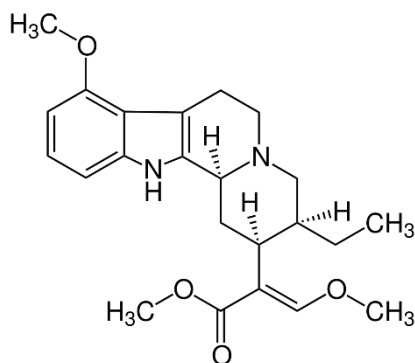
2.2 Názvy a chemická struktura

Mitragynin

methyl-(16E)-9,17-dimethoxy-16,17-didehydro-20 β -korynan-16-karboxylát

CAS Registry Number®

4098-40-2

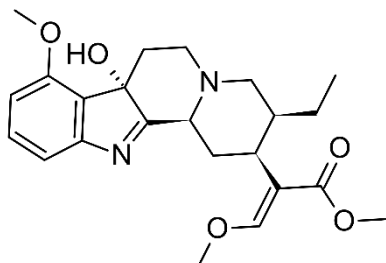


7-hydroxymitragynin

Methyl (2E)-2-[(2S,3S,7aS,12bS)-3-ethyl-7a-hydroxy-8-methoxy-1,2,3,4,6,7,7a,12b-oktahydroindolo[2,3-a]quinolizin-2-yl]-3-methoxyprop-2-enoát

CAS Registry Number®

174418-82-7



2.3 Fyzikální vlastnosti

Mitragynin je bílý amorfní prášek, který je rozpustný v alkoholu, chloroformu a kyselině octové.⁹

2.4 Metody a chemické prekurzory používané pro výrobu nebo extrakci

Čisté alkaloidy mitragynin a 7-hydroxymitragynin jsou komerčně dostupné především jako analytické standardy. Čistý mitragynin lze získat extrakcí mletých listů kratomu pomocí petroletheru a následnou chromatografií a krystalizací ve formě mitragynin pikrátu.¹⁰

2.5 Metody identifikace a analýzy

Alkaloidy v kratomu lze analyzovat pomocí separačních technik ve spojení s vhodným detektorem. Prakticky se nejvíce využívá kapalinová chromatografie s hmotnostním detektorem, ale jsou publikovány i možnosti s využitím plynové chromatografie.¹¹

2.6 Režimy dávkování

Z řady studií vyplývá, že nejčastější dávka je v rozmezí 2-6 gramů, což je ovlivněno jak druhem kratomu a tak záměrem uživatele, zda chce spíše lehce stimulující efekt (nižší dávka) nebo spíše relaxační (vyšší dávka)¹²

3 Legální použití

3.1 Lékařské použití

Řada studií ukazuje možné využití kratomu k léčbě závislosti na opiátech a léčbě bolesti. Studie z roku 2008 odkazuje na úspěšnou samoléčbu chronické bolesti a zvládnání syndromu odnětí u opiátů¹³

Ve studii v roce 2021 byla potvrzena hypotéza, že kratomové alkaloidy by mohly vést k nižší závislosti při zachování analgetického účinku než při administraci morfinu. Experiment s extraktem kratomu, čistým mitragyninem, analogem mitragyninu (mitragynin pseudoindoxyl) ukázal zlepšení syndromu odnětí po aplikaci morfinu, zároveň se ukázalo, že tyto alkaloidy vedou k výrazně nižší závislosti než u morfinu.¹⁴

3.2 Průmyslové, komerční a vědecké využití

Kratom ve formě mletého prášku listů je nabízen v řadě států legálně v obchodech s etnobotanickým sortimentem. V posledních letech však nárůst zájmu o kratom vedl k založení řady internetových obchodů a společností, studie z roku 2020 uvádí 663 internetových prodejců v anglickém jazyce.¹⁵ V ČR je kratom nabízen například na následujících internetových portálech:

<https://shamind.cz/>

<https://kratompower.cz/>

<https://natureboost.cz/>

<https://www.kralkratomu.cz/>

<https://www.herbal-store.cz/>

<https://www.kryptonit-kratom.cz/>

<https://kratomboss.cz/>

<https://kratomworld.cz/>

<https://kratomkratom.cz/>

<https://zivotavyziva.cz/>

<https://www.magicherbs.cz/>

<https://www.limenclothing.cz/>

<https://kratomdudes.com/>

<https://kratomboss.cz/>

<https://www.kratomlife.cz/>

<https://www.top-kratom.cz/>

<https://kratom.cz/>

<https://www.kacko-kratom.cz/>

<https://www.rajkratomu.cz/>

<https://cbdsvet.cz/>

<https://www.kratomit.cz/>

<https://www.kratomlove.cz/>

<https://www.kratomuj.cz/>

4 Farmakologické a toxikologické vlastnosti

4.1 Farmakodynamika

Hlavní farmakologicky účinnou látkou v listech kratomu je indolový alkaloid mitragynin, který tvoří až dvě třetiny obsahu alkaloidů. 7-hydroxymitragynin tvoří asi 1 % obsahu alkaloidů a vzniká rovněž metabolismem mitragyninu v organismu. Mitragynin a 7-hydroxymitragynin působí jako částeční agonisté na μ -opioidním receptoru (MOR), přičemž 7-hydroxymitragynin je asi 9krát účinnější než mitragynin. Aktivace μ -opioidního receptoru je považována za zodpovědnou za většinu jejich farmakologických účinků. Kratomové alkaloidy jsou netradičními agonisty MOR v tom smyslu, že aktivují MOR spřažený s G-proteinem, ale nikoliv dráhu beta-arrestinu. To má za následek mnohem menší respirační depresi nebo fyzickou závislost. Kratomové alkaloidy působí také jako antagonisté na kappa- a delta-opioidních receptorech, ale s menší intenzitou. Mitragynin se také váže na alfa1- a alfa2-adrenergní receptory, 5-HT1A a 5-HT2A serotoninové subtypy receptorů a také dopaminový receptor D1. Vazby na tyto receptory má zřejmě stimulační, sympatomimetický efekt, který v malých dávkách převažuje nad sedací způsobenou vazbou na MOR.¹⁶

Eliminace/half-life:

U potkanů byla objevena bifázická eliminace po intravenózním podání.¹⁷

Inhibice jaterních cytochromů:

Poloviční maximální inhibiční koncentrace (IC50): Mitragyna speciosa má inhibiční účinky na CYP3A4, CYP2D6 a CYP1A2, s hodnotami (IC50) 0,78, 0,636 a 39 μ g/ml. a slabou inhibici pro CYP2C19.¹⁸

4.2 Psychologické a behaviorální účinky

Mitragynin a 7-hydroxymitragynin mají u hlodavců různé behaviorální účinky po perorálním nebo intraperitoneálním podání. Extrapolace těchto zjištění na člověka je však komplikovaná kvůli možným druhovým rozdílům ve farmakokinetice, zejména v perorální biologické dostupnosti. Většina studií se zaměřuje na účinky podobné opioidům, včetně analgezie, zpomalení gastrointestinálního traktu a rozvoj abstinenčních příznaků podobných opioidům po opakovaném podávání naloxonu.

V experimentu dlouhodobé expozice mitragyninem v kontrolované studii s potkany byl podáván potkanům mitragynin v dávce 1,5 a 10mg/kg po dobu 28 dní. EEG aktivita byla opakovaně měřena v prefrontálním kortexu, neokortexu a hipokampu. Opakovaná expozice mitragyninem zvýšila delta vlny na úkor alfa v obou kortikálních oblastech. Dále se snížil podíl delta vln v hipokampu. Tyto nálezy naznačují, že akutní a chronická expozice mitragyninem může mít účinky na aktivitu EEG, což implikuje možné poruchy funkce učení a paměti.¹⁹

Z velké studie v letech 2019-2020 bylo vyhodnoceno 7381 dotazníků uživatelů kratomu. Z kompletních a validních dotazníků (5152) vyplynulo, že uživatelé jsou ze 73 % vysokoškolsky vzdělání. Důvody užití byly u 53,89 % úzkost, 31,98% deprese, 13,41% PTSD a 16,43% ADHD.²⁰

4.3 Bezpečná a účinná farmakologie

Přestože účinné látky mitragynin a metabolit 7-hydroxymitragynin jsou agonisté μ -opioidních receptorů, nebyly pozorovány nežádoucí účinky, jako je deprese dýchání, kóma, plicní edém a přímé úmrtí (případy úmrtí v kombinaci s dalšími léčivy a aktivními látkami jsou popsány v kapitole toxikologie). Jako největší rizika lze uvést kombinace s alkoholem, dalšími psychoaktivními látkami a také nežádoucí interakce s jinými léčivy, především z důvodu ovlivnění jaterních enzymů.²¹

4.4 Farmakokinetika

Alkaloidy jsou při užití kratomového prášku vstřebávány z GIT v závislosti na individuálním stavu intoxikovaného (na lačno, po jídle). První efekt je nejčastěji pozorován po 5-10 minutách po užití a trvá nejvíce 6 hodin. Ve studii na zvířatech má mitragynin pouze nízkou orální biologická dostupnost 3 %.¹⁷ Předběžná farmakokinetická analýza mitragyninu u potkanů ukazuje dobu do dosažení maximální koncentrace 1,2-1,8 h, poločas eliminace 3,85-9,43 h a distribuční objem 37,9-89,5 l/kg.²²⁻²³ Studie na 10 mužských dobrovolnících z roku 2015 (Trakulsrichai et al)²⁴ uvádí poločas eliminace 3,5h a studie z roku 2018 (Henningfielk et al) 2,5h.²⁵

4.5 Toxikologie

Velká studie z let 2011-2017 se opírala o údaje hlášené v USA pracovišti NPDS (National Poison Data Centre). Statisticky zpracovaná data ukázala, že celkem bylo v uvedených letech evidováno 1807 intoxikací kratomem, z toho 65% bylo spojeno pouze s užitím kratomu, 35% byly vedle kratomu identifikovány i jiné psychoaktivní a léčivé látky. Popisované nežádoucí účinky byly například: agitace nebo naopak ospalost a letargie, nevolnost, halucinace, bolesti hlavy, tachykardie, hypertenze.²⁶

Kardiotoxicita

Kardiotoxické účinky jsou připisovány inhibicí kalciových kanálů.²⁷ Účinkům kratomu z pohledu kardiotoxicity se věnuje aktuální review z roku 2021. Nejčastější projevy jsou tachykardie a hypertenze. Několik málo *in vitro* studií zjistilo, že mitragynin způsobuje prodloužení QTc intervalu a zvýšené riziko torsades de pointes. Aktuální studie u dlouhodobých uživatelů kratomu však vede spíše ke zjištění, že sice dochází ke zvýšení QTc intervalů, ale ne k prodloužení QTc intervalu nebo torsades de pointes.²⁸ Další studie na transgenních buňkách hERG-HEK293 ukázala, že kratomové alkaloidy mohou vést k supresi napětí draselných kanálů, které hrají kritickou roli v repolarizaci akčního potenciálu v srdečním svalu.²⁹

Hepatotoxicita

Poškození jater způsobené užíváním léků (DILI – drug Induced Liver Injury) patří mezi nejčastější případy akutního poškození a selhání jater. V průzkumu DILI v USA bylo ve studii z roku 2021 nalezeno 11 případů ze 404 evidovaných ve spojení s užitím kratomu a to v letech 2003-2019. Všechny případy splňovaly kritéria DILI (bilirubin ≥ 2.5 mg/dL; hladiny ALT a AST 5x nebo Alkp 2x nad horní mezí

hodnotou)³⁰. Ukazuje se, že poškození jater je kumulativního charakteru a zahrnuje hepatomegalie, cholestázu a žloutenku.³¹

Případové studie intoxikace:

- 24 letý muž s historií abúzu alkoholu a depresí byl nalezen bez známek života s pravděpodobnou respirací zvratků. Toxikologie prokázala užití Venlafaxinu, difenylhydraminu, mirtazapinu, alkoholu a mitragyninu. Hodnoty mitragyninu byly v krvi 0,23 mg/L (periferní) a 0,19 mg/L (centrální).³²
- Muž ve středním věku s anamnézou obezity (BMI 35) byl nalezen mrtev v posteli. Z výpovědi svědků vyplývá, že zemřelý považoval zakoupený kratom mnohem silnější než předchozí zásilky. Pitva ukázala edém plic, bronchopneumonii, patologické změny na srdci. Toxikologie prokázala přítomnost zopiclonu, citalopramu, lamotriginu a mitragyninu (1,06 mg/L) a 7-hydroxymitragyninu 0,15 mg/L.³³
- Muž ve věku 20 let byl nalezen zemřelý ve svém pokoji pod matrací. Prohledáním osobních dat v PC bylo zjištěno, že muž užíval kratom k léčbě nespavosti a zároveň užíval stimulant propylhexedrin, který izoloval z dostupného léčivého přípravku s Benzedrex®. Toxikologický rozbor krevního vzorku ukázal hladiny propylhexedrinu 1,74 mg/L a mitragyninu 0,39 mg/L.³⁴
- Případová studie devíti intoxikací z roku 2011 uvádí přítomnost O-desmethyldramadolu v post mortem vzorcích krve vedle mitragyninu. Předpokládá se, že příčina úmrtí byl přídatek potentního agonisty O-desmethyldramadolu do mletých lisitů kratomu prodáváných jako Krypton. Koncentrace O-desmethyldramadolu byly v rozpětí 0,4-4,3 µg/g a mitragyninu 0,02-0,18 µg/g. Všechny případy měly v krvi také přítomnost dalších léčiv, převážně z kategorie benzodiazepinů, hypnotik, ale také alkoholu a THC.³⁵
- Poškození jater při dlouhodobém denním užívání kratomu bylo popsáno u 58 letého muže. Tříměsíční užívání 1 lžičky kratomu při současné medikaci quetiapinem (100 mg denně) a setralinem (50 mg denně) vedlo ke vzniku žloutenky. Po vysazení kratomu use stav pacienta zlepšil. V této případové studii nebyla kontraindikace těchto léků, případná kontaminace plísňemi, které působí hepatotoxicky, blíže diskutována.³⁶
- Souběžná intoxikace kratomu a durmanu u 64 letého muže. V moči byly nalezeny vysoké koncentrace mitragyninu 167 ± 15 ng/ml. Moč byla také pozitivní na THC, oxykodon a tricyklická antidepresiva.³⁷
- 26-letý muž byl převezen na urgentní příjem se srdečním selháním. Intoxikovaný neměl žádnou předchozí anamnézu užívání léčiv na předpis, pouze 24 hodin před kolapsem užil blíže nespecifikované množství kratomu. Léčba založená na kontrole acidobasické rovnováhy (hydrogenuhličitanem sodným) a antagonistou opiodních receptorů naloxonem vedla k částečnému zlepšení stavu. Výrazné zlepšení bylo pozorováno až po aplikaci intralipidové terapie. Nicméně po 12h pacient umírá na opakované srdeční selhání. Následná toxikologie prokázala pouze přítomnost kodeinu, který pacient užíval ve standardních dávkách terapeuticky. Tento příklad, přestože skončil fatálně, ukazuje vhodnou intralipidovou terapii při intoxikaci lipofilními látkami.³⁸

4.6 Potenciál ke zneužívání a závislosti

Velmi recentní studie publikovaná začátkem roku 2022 porovnávala množství dopaminu (DA) a metabolitů 3,4-dihydroxyfenyloctové kyseliny (DOPAC) a homovanilínové kyseliny (HVA) v prefrontálním kortexu (PFC), nucleus accumbens (NAc) a caudate putamen (CPu) v mozku potkanů při intraperitoneálním podání mitragyninu (10 mg/kg), morfinu (10 mg/kg) a metamfetaminu (10 mg/kg). Měření mikrodialyzátů prokázala u mitragyninu oproti metamfetaminu a morfinu pouze zvýšení DPAC, nikoli DA. Tato zjištění naznačují silný a prodloužený účinek mitragyninu na syntézu/metabolismus DA, ale ne na extracelulární aktivitu DA, což může omezit riziko závislosti na mitragyninu, na rozdíl od morfinu a metamfetaminu.³⁹ Nicméně řada studií popisuje vznik syndromu odnětí při delším a pravidelném užívání kratomu.^{13, 40-41}

5 Rozsah a vzorce užívání, dostupnost a potenciál pro šíření

5.1 Informace ze záchytů

Vzhledem k legalitě kratomu v ČR, nejsou data k dispozici, nicméně odhad objemu dovozu kratomu do ČR je v řádech jednotek tun ročně.

5.2 Informace ze shromážděných vzorků

Pracoviště BAFA VŠCHT Praha pravidelně analyzuje vzorky kratomu a porovnává obsahy dvou hlavních alkaloidů mitragyninu a 7-hydroxymitragyninu. Průměrný obsah mitragyninu v mletém prášku listů z kratomových vzorků získaných v ČR se pohybuje okolo 16 mg/g a 7-hydroxymitragyninu okolo 0,05 mg/g.

5.3 Informace z biologických vzorků

5.4 Informace z výzkumných studií

Kratom je součástí značného množství klinických studií. V review z roku 2021 vyplývá, že bylo v té době celkem 57 studií z toho 18 klinických. Především byly založeny na kontrolu bolesti, syndrom odnětí a rozdělení na chronické a akutní užívání kratomu.⁴²

Více o probíhajících klinických studiích lze nalézt na stránce

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04392011>

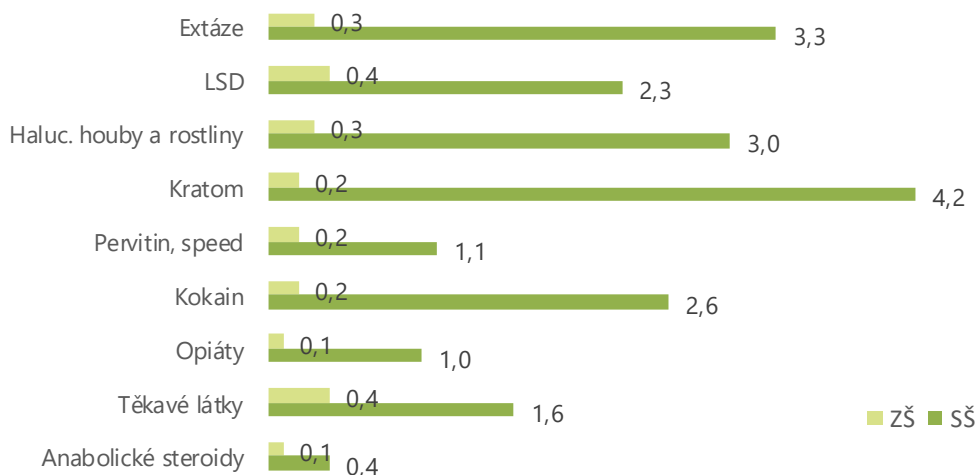
Studie z roku 2021 se zaměřila na průzkum sdílených videí se zkušeností s kratomem (self-reported experience) na Youtube. Celkem bylo nalezeno 500 videí s téměř 20 miliony shlédnutí. Většina videí odkazovala na samoléčbu různých obtíží s pomocí kratomu (léčba závislosti, bolesti, úzkosti, deprese) méně pak na využití účinků jako je zvýšení energie, nálady a nootropní efekt.⁴³

V listopadu až prosinci 2020 realizovalo Centrum sociálních služeb Praha (Pražské centrum primární prevence) další vlnu každoročního průzkumu zaměřeného na rizikové chování žáků 2. stupně ZŠ a SŠ v Praze. Výzkumný soubor tvořilo 9793 respondentů ve věku 11–21 let, z toho 49,9 % tvořili chlapci. Šetření probíhalo stejně jako v předchozích letech prostřednictvím on-line dotazníku (CAWI) v průběhu vyučování. Celkem 41,8 % žáků navštěvovalo 6. až 9. ročník ZŠ, 17,4 % studentů víceleté gymnázium, 40,8 % studovalo na SŠ.

Užití konopných látek v posledních 12 měsících uvedlo 19,6 % dospívajících (18,5 % chlapců a 20,7 % dívek). Opakované užívání konopných látek v posledních 12 měsících uvádělo 9,5 %, denní nebo téměř denní užívání 2,0 % dotázaných. Zkušenost s užitím jiných nelegálních drog v posledních 12 měsících uvedlo celkem 6,7 % dospívajících (3,4 % žáků ZŠ a 11,6 % studentů SŠ) – zkušenost s užitím

extáze a halucinogenních hub uvedlo 1,6 % dotázaných, 1,4 % uvedla užití kokainu a LSD. Rozdíly mezi chlapci a dívkami byly minimální. Poprvé byly v rámci studie sledovány zkušenosti dospívajících s kratomem – užití kratomu v posledních 12 měsících uvedla celkem 2,0 % dospívajících (2,5 % chlapců a 1,6 % dívek) – graf 5-1.

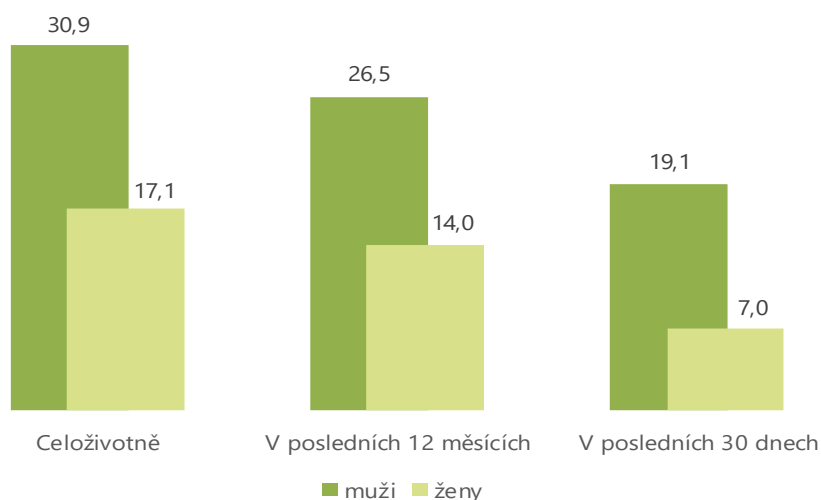
graf 5-1: Prevalence užívání vybraných nelegálních drog v posledních 12 měsících mezi žáky ZŠ a SŠ v Praze v r. 2021, v %



Zdroj: Centrum sociálních služeb Praha (2022)

Vostřelová (2021) ve své práci sledovala míru a vzorce užívání kratomu mezi studenty VŠ. Sběr dat probíhal prostřednictvím online dotazníku v průběhu ledna 2021. Výzkumný soubor tvořilo celkem 197 studentů (129 žen a 68 mužů). Kratom užilo někdy v životě celkem 21,8 % dotázaných, v posledních 12 měsících 18,3 % a v posledních 30 dnech 11,2 %. Z genderového hlediska uváděli zkušenosti častěji muži - Figure 2-1. Pravidelné užívání uvedlo celkem 5,1 % respondentů, v tom 4,1 % alespoň 1x týdně a 1,0 % denně.

graf 5-2: Prevalence užití psychoaktivní látky kratom mezi studenty VŠ podle pohlaví, v %



Zdroj: Vostřelová et al. (2021)

6 Zdravotní rizika

6.1 Zdravotní rizika v souvislosti s akutní intoxikací

Riziko akutní intoxikace je často dán interakcí s dalšími léčivými a alkoholem. Především se jedná o kombinace s dalšími opiáty a tlumivými látkami. Případně s léčivými, které podléhají jaternímu metabolismu pomocí enzymu CYP2D6. Různé alkaloidy kratomu interagují s různými subtypy jaterních cytochromů.²¹

Mitraginine — CYP2D6 (potent), CYP2C19 (moderate), CYP3A4 (moderate)

7-hydroxymitragynine — CYP2C19 (moderate)

Corynantheidine — CYP2D6 (Potent Inhibitor), CYP3A4 (moderate)

Paynantheine — CYP2D6 (moderate), CYP3A4 (moderate)

Speciociliatine — CYP2C19 (moderate)

Speciogynine — CYP2C19 (moderate)

Za období 01. 01. 2020 – 10. 12. 2021 je v evidenci Toxikologického informačního střediska celkem 18 konzultovaných případů intoxikace kratomem, které vyžadovali aspoň lékařské vyšetření nebo hospitalizaci. Symptomy, které byly přítomny: tachykardie, zvracení, bolest břicha, průjem, třes, poruchy vize, alergické reakce, panické ataky, ale také poruchy vědomí, kolapsové stavy (po požití extraktu), křeče, poškození jater, ikterus (jeden případ skončil dokonce transplantací jater).

6.2 Zdravotní rizika v souvislosti s dlouhodobým užíváním

Dlouhodobé užívání je spojeno především s kumulativním poškozením jater³¹ a rizikem vzniku závislosti, které bylo pospáno i u novorozence matky užívající kratom.⁴⁴

7 Sociální rizika

7.1 Rizika na individuální úrovni

Studie z roku 2015 se zaměřila na vliv užívání kratomu u 293 respondentů v Malajsii na jejich sociální život. Studie nezjistila významný negativní vliv na sociální fungování u dlouhodobých chronických uživatelů kratomu v prostředí sociálního kontextu Malajsie.⁴⁵ Ke stejnému závěru došla i studie z roku 2019 na 150 uživatelích kratomu.⁴⁶

7.2 Možné dopady na přímé sociální prostředí

7.3 Možné dopady na společnost jako celek

Užívání kratomu má dlouho tradici v některých zemích jihovýchodní Asie. Zvýšená obliba kratomu v západních zemích sebou přináší určitá rizika, která jsou spojená s jiným sociálním kontextem užívání kratomu. Primární důvod užití pak nemusí být jako podpůrný prostředek při zvládnutí těžké práce a pro léčbu závislosti na opiátech, ale především doplňková droga k alkoholu a tabáku.

Jako kritické se také jeví mikrobiální kontaminace kratomu nebo záměrné přidání syntetických látek do kratomu ke zvýšení jeho účinku.⁴⁷

7.4 Společenské náklady

7.5 Možné dopady související s kulturním kontextem, například marginalizace

Odhad počtu uživatelů kratomu v USA se pohybuje okolo 10-16 milionů, nicméně hodnota může být značně podhodnocená.⁴⁸

7.6 Možné odvolání na konkrétní skupiny obyvatel v rámci obecné populace

7.7 Zapojení zločineckých skupin do výroby, distribuce a obchodu

Kratom jako legální látka není zapojen do zločineckých struktur.

8 Další relevantní informace

8.1 Informace o restriktivních opatřeních

Kratom je pravděpodobně nelegální v následujících zemích, údaje je však nutné ověřit:⁴⁹⁻⁵⁰

USA: Alabama, Arkansas, Indiana, Rhode Island, Vermont, Wisconsin

Argentina, Austrálie, Bělorusko, Bulharsko, Chorvatsko, Dánsko, Estonsko, Finsko, Německo, Irsko, Indonésie, Izrael, Itálie, Lotyšsko, Litva, Lucembursko, Moldávie, Polsko, Portugalsko, Malajsie, Nový Zéland, Rumunsko, Slovinsko, Singapur, Švédsko, Švýcarsko, Spojené Arabské Emiráty, UK.

Závěrem je k restriktivním opatřením třeba doplnit, že FDA a ani WHO v současné chvíli nedoporučují zařazení kratomu na seznam omamných a psychotropních látek, nicméně je kratom považován za látku vhodnou zřetele a dalšího výzkumu.⁵¹

9 Reference

1. Chear, N. J.; León, F.; Sharma, A.; Kanumuri, S. R. R.; Zwolinski, G.; Abboud, K. A.; Singh, D.; Restrepo, L. F.; Patel, A.; Hiranita, T.; Ramanathan, S.; Hampson, A. J.; McMahon, L. R.; McCurdy, C. R., Exploring the Chemistry of Alkaloids from Malaysian *Mitragyna speciosa* (Kratom) and the Role of Oxindoles on Human Opioid Receptors. *J Nat Prod* **2021**, *84* (4), 1034-1043.
2. Azizi, J.; Ismail, S.; Mordi, M. N.; Ramanathan, S.; Said, M. I. M.; Mansor, S. M., In Vitro and in Vivo Effects of Three Different *Mitragyna speciosa* Korth Leaf Extracts on Phase II Drug Metabolizing Enzymes—Glutathione Transferases (GSTs). *Molecules* **2010**, *15* (1), 432-441.
3. Shaik Mossadeq, W. M.; Sulaiman, M. R.; Tengku Mohamad, T. A.; Chiong, H. S.; Zakaria, Z. A.; Jabit, M. L.; Baharuldin, M. T.; Israf, D. A., Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Mitragyna speciosa* Korth methanolic extract. *Med Princ Pract* **2009**, *18* (5), 378-84.

4. Idayu, N. F.; Hidayat, M. T.; Moklas, M. A.; Sharida, F.; Raudzah, A. R.; Shamima, A. R.; Apriyani, E., Antidepressant-like effect of mitragynine isolated from *Mitragyna speciosa* Korth in mice model of depression. *Phytomedicine* **2011**, *18* (5), 402-7.
5. Matsumoto, K.; Hatori, Y.; Murayama, T.; Tashima, K.; Wongseripipatana, S.; Misawa, K.; Kitajima, M.; Takayama, H.; Horie, S., Involvement of mu-opioid receptors in antinociception and inhibition of gastrointestinal transit induced by 7-hydroxymitragynine, isolated from Thai herbal medicine *Mitragyna speciosa*. *Eur J Pharmacol* **2006**, *549* (1-3), 63-70.
6. Müller, E.; Hillemacher, T.; Müller, C. P., Kratom instrumentalization for severe pain self-treatment resulting in addiction - A case report of acute and chronic subjective effects. *Heliyon* **2020**, *6* (7), e04507.
7. Stolt, A. C.; Schröder, H.; Neurath, H.; Grecksch, G.; Höllt, V.; Meyer, M. R.; Maurer, H. H.; Ziebolz, N.; Havemann-Reinecke, U.; Becker, A., Behavioral and neurochemical characterization of kratom (*Mitragyna speciosa*) extract. *Psychopharmacology (Berl)* **2014**, *231* (1), 13-25.
8. Fluyau, D.; Revadigar, N., Biochemical Benefits, Diagnosis, and Clinical Risks Evaluation of Kratom. *Front Psychiatry* **2017**, *8*, 62.
9. Ulbricht, C.; Costa, D.; Dao, J.; Isaac, R.; LeBlanc, Y. C.; Rhoades, J.; Windsor, R. C., An evidence-based systematic review of kratom (*Mitragyna speciosa*) by the Natural Standard Research Collaboration. *J Diet Suppl* **2013**, *10* (2), 152-70.
10. Beng, G. T.; Hamdan, M. R.; Siddiqui, M. J.; Mordi, M.; Mansor, S., A simple and cost effective isolation and purification protocol of mitragynine from *mitragyna speciosa* korth (ketum) leaves. *Malaysian Journal of Analytical Sciences* **2011**, *15*, 54-60.
11. Casey, C.; Conley, T.; Heise, A.; Thomas, T.; Ayres, P., Quantitative and qualitative analysis of mitragynine in Kratom (*Mitragyna speciosa*) by GC-MS, LC-MS/MS and UPLC-PDA. *Journal of Regulatory Science* **2015**, *3*, 1.
12. Grundmann, O., Patterns of Kratom use and health impact in the US-Results from an online survey. *Drug Alcohol Depend* **2017**, *176*, 63-70.
13. Boyer, E. W.; Babu, K. M.; Adkins, J. E.; McCurdy, C. R.; Halpern, J. H., Self-treatment of opioid withdrawal using kratom (*Mitragynia speciosa* korth). *Addiction* **2008**, *103* (6), 1048-50.
14. Harun, N.; Kamaruzaman, N. A.; Mohamed Sofian, Z.; Hassan, Z., Mini review: Potential therapeutic values of mitragynine as an opioid substitution therapy. *Neurosci Lett* **2022**, *773*, 136500.
15. Williams, R. S.; Nikitin, D., The internet market for Kratom, an opioid alternative and variably legal recreational drug. *Int J Drug Policy* **2020**, *78*, 102715.
16. Kruegel, A. C.; Grundmann, O., The medicinal chemistry and neuropharmacology of kratom: A preliminary discussion of a promising medicinal plant and analysis of its potential for abuse. *Neuropharmacology* **2018**, *134*, 108-120.
17. Parthasarathy, S.; Ramanathan, S.; Ismail, S.; Adenan, M. I.; Mansor, S. M.; Murugaiyah, V., Determination of mitragynine in plasma with solid-phase extraction and rapid HPLC-UV analysis, and its application to a pharmacokinetic study in rat. *Analytical and bioanalytical chemistry* **2010**, *397* (5), 2023-30.
18. Kong, W. M.; Chik, Z.; Ramachandra, M.; Subramaniam, U.; Aziddin, R. E.; Mohamed, Z., Evaluation of the effects of *Mitragyna speciosa* alkaloid extract on cytochrome P450 enzymes using a high throughput assay. *Molecules* **2011**, *16* (9), 7344-56.
19. Suhaimi, F. W.; Hassan, Z.; Mansor, S. M.; Muller, C. P., The effects of chronic mitragynine (Kratom) exposure on the EEG in rats. *Neurosci Lett* **2021**, *745*, 135632.
20. Grundmann, O.; Veltri, C. A.; Morcos, S.; Smith, K. E.; Singh, D.; Corazza, O.; Cinosi, E.; Martinotti, G.; Walsh, Z.; Swogger, M. T., **2022**.
21. Kamble, S. H.; Sharma, A.; King, T. I.; Berthold, E. C.; Leon, F.; Meyer, P. K. L.; Kanumuri, S. R. R.; McMahon, L. R.; McCurdy, C. R.; Avery, B. A., Exploration of cytochrome P450 inhibition mediated drug-drug interaction potential of kratom alkaloids. *Toxicol Lett* **2020**, *319*, 148-154.
22. Janchawee, B.; Keawpradub, N.; Chittrakarn, S.; Praseththo, S.; Wararatananurak, P.; Sawangjareon, K., A high-performance liquid chromatographic method for determination of

mitragynine in serum and its application to a pharmacokinetic study in rats. *Biomedical chromatography : BMC* **2007**, 21 (2), 176-83.

23. de Moraes, N. V.; Moretti, R. A.; Furr, E. B., 3rd; McCurdy, C. R.; Lanchote, V. L., Determination of mitragynine in rat plasma by LC-MS/MS: application to pharmacokinetics. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* **2009**, 877 (24), 2593-7.
24. Trakulsrichai, S.; Sathirakul, K.; Auparakkitanon, S.; Krongvorakul, J.; Sueajai, J.; Noumjad, N.; Sukasem, C.; Wananukul, W., Pharmacokinetics of mitragynine in man. *Drug Des Devel Ther* **2015**, 9, 2421-9.
25. Henningfield, J. E.; Fant, R. V.; Wang, D. W., The abuse potential of kratom according the 8 factors of the controlled substances act: implications for regulation and research. *Psychopharmacology (Berl)* **2018**, 235 (2), 573-589.
26. Post, S.; Spiller, H. A.; Chounthirath, T.; Smith, G. A., Kratom exposures reported to United States poison control centers: 2011–2017. *Clinical Toxicology* **2019**, 57 (10), 847-854.
27. Hassan, Z.; Muzaimi, M.; Navaratnam, V.; Yusoff, N. H. M.; Suhaimi, F. W.; Vadivelu, R.; Vicknasingam, B. K.; Amato, D.; von Hörsten, S.; Ismail, N. I. W.; Jayabalan, N.; Hazim, A. I.; Mansor, S. M.; Müller, C. P., From Kratom to mitragynine and its derivatives: Physiological and behavioural effects related to use, abuse, and addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **2013**, 37 (2), 138-151.
28. Leong Bin Abdullah, M. F. I.; Singh, D., The Adverse Cardiovascular Effects and Cardiotoxicity of Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.): A Comprehensive Review. *Frontiers in Pharmacology* **2021**, 12.
29. Lu, J.; Wei, H.; Wu, J.; Jamil, M. F. A.; Tan, M. L.; Adenan, M. I.; Wong, P.; Shim, W., Evaluation of the Cardiotoxicity of Mitragynine and Its Analogues Using Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *PLOS ONE* **2014**, 9 (12), e115648.
30. Ahmad, J.; Odin, J. A.; Hayashi, P. H.; Fontana, R. J.; Conjeevaram, H.; Avula, B.; Khan, I. A.; Barnhart, H.; Vuppalachchi, R.; Navarro, V. J.; Drug-Induced Liver Injury, N., Liver injury associated with kratom, a popular opioid-like product: Experience from the U.S. drug induced liver injury network and a review of the literature. *Drug Alcohol Depend* **2021**, 218, 108426.
31. Ahmad, J.; Odin, J. A.; Hayashi, P. H.; Fontana, R. J.; Conjeevaram, H.; Avula, B.; Khan, I. A.; Barnhart, H.; Vuppalachchi, R.; Navarro, V. J., Liver injury associated with kratom, a popular opioid-like product: Experience from the U.S. drug induced liver injury network and a review of the literature. *Drug Alcohol Depend* **2021**, 218, 108426.
32. McIntyre, I. M.; Trochta, A.; Stolberg, S.; Campman, S. C., Mitragynine 'Kratom' related fatality: a case report with postmortem concentrations. *J Anal Toxicol* **2015**, 39 (2), 152-5.
33. Karinen, R.; Fosen, J. T.; Rogde, S.; Vindenes, V., An accidental poisoning with mitragynine. *Forensic Sci Int* **2014**, 245, e29-32.
34. Holler, J. M.; Vorce, S. P.; McDonough-Bender, P. C.; Magluilo, J., Jr.; Solomon, C. J.; Levine, B., A drug toxicity death involving propylhexedrine and mitragynine. *J Anal Toxicol* **2011**, 35 (1), 54-9.
35. Kronstrand, R.; Roman, M.; Thelander, G.; Eriksson, A., Unintentional Fatal Intoxications with Mitragynine and O-Desmethyltramadol from the Herbal Blend Krypton. *Journal of Analytical Toxicology* **2011**, 35 (4), 242-247.
36. Dorman, C.; Wong, M.; Khan, A., Cholestatic hepatitis from prolonged kratom use: a case report. *Hepatology* **2015**, 61 (3), 1086-7.
37. Nelsen, J. L.; Lapoint, J.; Hodgman, M. J.; Aldous, K. M., Seizure and Coma Following Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth) Exposure. *Journal of Medical Toxicology* **2010**, 6 (4), 424-426.
38. Aggarwal, G.; Robertson, E.; McKinlay, J.; Walter, E., Death from Kratom toxicity and the possible role of intralipid. *J Intensive Care Soc* **2018**, 19 (1), 61-63.
39. Yusoff, N. H. M.; Hassan, Z.; Murugaiyah, V.; Muller, C. P., The effect of mitragynine on extracellular activity of brain dopamine and its metabolites. *Brain Res Bull* **2022**, 178, 1-8.
40. Adkins, J. E.; Boyer, E. W.; McCurdy, C. R., *Mitragyna speciosa*, a psychoactive tree from Southeast Asia with opioid activity. *Curr Top Med Chem* **2011**, 11 (9), 1165-75.

41. Assanangkornchai, S.; Muekthong, A.; Sam-Angsri, N.; Pattanasattayawong, U., The Use of *Mitragynine speciosa* ("Krathom"), an addictive plant, in Thailand. *Subst Use Misuse* **2007**, *42* (14), 2145-57.
42. Preveite, E.; Kuypers, K. P. C.; Theunissen, E. L.; Corazza, O.; Bersani, G.; Ramaekers, J. G., A systematic review of (pre)clinical studies on the therapeutic potential and safety profile of kratom in humans. *Human psychopharmacology* **2022**, *37* (1), e2805.
43. Preveite, E.; Hupli, A.; Marrinan, S.; Singh, D.; Udine, B. D.; Bersani, G.; Kuypers, K. P. C.; Ramaekers, J. G.; Corazza, O., Exploring the use of Kratom (*Mitragyna speciosa*) via the YouTube data tool: A novel netnographic analysis. *Emerging Trends in Drugs, Addictions, and Health* **2021**, *1*, 100007.
44. Mackay, L.; Abrahams, R., Novel case of maternal and neonatal kratom dependence and withdrawal. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* **2018**, *64* (2), 121-122.
45. Singh, D.; Müller, C. P.; Vicknasingam, B. K.; Mansor, S. M., Social Functioning of Kratom (*Mitragyna speciosa*) Users in Malaysia. *Journal of Psychoactive Drugs* **2015**, *47* (2), 125-131.
46. Leong Bin Abdullah, M.; Singh, D.; Narayanan, S.; Vicknasingam, B.; Rahim, A., Socio-demographic Characteristics, Kratom Use and Quality of Life (QoL) of Regular Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) Users. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences* **2019**, *15*, 4-9.
47. Veltri, C.; Grundmann, O., Current perspectives on the impact of Kratom use. *Subst Abuse Rehabil* **2019**, *10*, 23-31.
48. Covvey, J. R.; Vogel, S. M.; Peckham, A. M.; Evoy, K. E., Prevalence and characteristics of self-reported kratom use in a representative US general population sample. *J Addict Dis* **2020**, *38* (4), 506-513.
49. <https://kratomgeek.com/every-country-with-a-kratom-ban/>.
50. <https://www.kratomscience.eu/kratom-legality/>.
51. Pre-Review Report: Kratom (*Mitragyna speciosa*), mitragynine, and 7- hydroxymitragynine. *World Health Organization* **2021**.