



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

Analýza vybraných psychoaktivních alkaloidů kratomu v komerčně prodáváných produktech a jejich potenciálně škodlivý účinek na lidské zdraví

**Analysis of Selected Psychoactive Kratom Alkaloids in Commercial Available
Products and their Potential Harmful Effects on Human Health**

Diplomová práce

Studijní program: Civilní nouzové plánování

Autor diplomové práce: Bc. Barbora Měsíčková

Vedoucí diplomové práce: Ing. Tomáš Kratina, MBA

Kladno 2023

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Měsíčková** Jméno: **Barbora** Osobní číslo: **511048**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva**
Studijní program: **Civilní nouzové plánování**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Analýza vybraných psychoaktivních alkaloidů kratomu v komerčně prodávaných produktech a jejich potenciálně škodlivý účinek na lidské zdraví

Název diplomové práce anglicky:

Analysis of Selected Psychoactive Kratom Alkaloids in Commercial Products and Their Harmful Effects on Human Health

Pokyny pro vypracování:

Předmětem diplomové práce je analýza potenciálních zdravotních rizik spočívající v konzumaci komerčně dostupných produktů deklarující obsah rostliny *Mitragyna speciosa* (kratom). V teoretické části budou popsány obecné botanické vlastnosti rostliny a dvou hlavních psychoaktivních alkaloidů mitragynin a 7-hydroxy-mitragynin, jejich účinky na lidský organismus, metody detekce jejich přítomnosti v prodávaných produktech a aktuální právní stav spojený s prodejem výrobků obsahujících kratom. Dále budou vyhodnoceny možné interakce obou alkaloidů s vybranými návykovými látkami a léčivými, u kterých existuje předpoklad vyvolání synergického škodlivého účinku vůči lidskému organismu, včetně fatálních otrav. V praktické části bude provedena kvantitativní chemická analýza se zaměřením na zjištění přítomnosti alkaloidů mitragynin a 7-hydroxy-mitragynin v různých druzích prodávaných produktů na českém trhu a zjistit tak případnou míru škodlivosti. Na základě těchto výsledků bude provedena komparace s dostupnými studii týkající se toxicity alkaloidů u lidí. Výsledkem diplomové práce bude souhrn analýzy zdravotních rizik, které vyplývají z uvedené konzumace.

Seznam doporučené literatury:

- [1] KUREK, Joanna, Alkaloids: Their Importance in Nature and Human Life, ed. 1, London: IntechOpen, 2019, ISBN 978-1-78984-576-1
- [2] HENNINGFIELD, Jack E., Reginald V. FANT a Daniel W. WANG, The abuse potential of kratom according the 8 factors of the controlled substances act: implications for regulation and research, 2018, Psychopharmacology, 235(2), 0033-3158
- [3] TODD, D. A., J. J. KELLOGG, E. D. WALLACE, et al., Chemical composition and biological effects of kratom (*Mitragyna speciosa*): In vitro studies with implications for efficacy and drug interactions, 2020, Scientific Reports, 10(1), 2045-2322

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

Ing. Tomáš Kratina, MBA

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

Datum zadání diplomové práce: **19.09.2022**

Platnost zadání diplomové práce: **20.09.2024**

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem Analýza vybraných psychoaktivních alkaloidů kratomu v komerčně prodávaných produktech a jejich potenciálně škodlivý účinek na lidské zdraví vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů, které uvádím v seznamu bibliografických odkazů.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 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.

V Praze dne 15.05.2023



Bc. Barbora Měsíčková

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat svému školiteli Ing. Tomáši Kratinovi, MBA za skvělé vedení mé práce. I přes jeho vytíženost si na mne vždy a bez prodlení dokázal nalézt čas a v nesnázích mi poradit a dovést mě k dokončení této práce.

Chtěla bych také poděkovat Fakultě biomedicínského inženýrství ČVUT za vytvoření podmínek ke zpracování mé diplomové práce.

Dále bych chtěla poděkovat České zemědělské univerzitě v Praze za spolupráci a provedení chemické analýzy. Rovněž bych chtěla poděkovat Metrologické a zkušební laboratoři při Vysoké škole chemicko-technologické v Praze za provedení kvantitativní a kvalitativní analýzy.

Poděkování také patří mému manželovi Jakobovi a rodině za jejich trpělivost a podporu po celou dobu mého studia.

ABSTRAKT

Diplomová práce se zabývá kratomem, tedy rostlinou *Mitragyna Speciosa*, jejíž hlavními aktivními alkaloidy jsou mitragynin a 7-hydroxymitragynin, se zaměřením na jeho možné škodlivé účinky v lidském organismu. Z publikovaných odborných článků a studií bylo zjištěno, že konzumace kratomu má potenciál ke vzniku závislosti, obnáší zdravotní rizika jako například poškození jater nebo srdce a k předávkování s následkem smrti dochází převážně v kombinaci s jinými aktivními látkami. Za zjištěním skutečného složení kratomových produktů prodáváných na českém trhu byly v rámci diplomové práce provedeny dvě chemické analýzy. Při samotném nákupu vzorků byla zjištěna drobná porušení ze strany prodejců produktů kratomu při uvádění svých produktů na trh. Komparací výsledků kvantitativní a kvalitativní analýzy vzorků kratomu vzájemně mezi sebou a komparací s výsledky zahraničních akademických publikací bylo zjištěno, že se obsahové procentuální zastoupení mitragyninu a 7-hydroxymitragyninu ve vzorcích kratomu významně neliší. Komparací výsledků chemické analýzy na přítomnost těžkých kovů se stanovenými maximálními přípustnými limity těchto prvků v potravinách nebo suplementech bylo zjištěno, že náhodně zakoupené kratomové produkty na českém trhu neobsahují toxická množství těžkých kovů. Na základě výsledků z kvalitativní analýzy byl sestaven farmakokinetický model a simulován vývoj koncentrace mitragyninu v lidském organismu v čase v závislosti na dávce.

Klíčová slova

Mitragyna Speciosa, kratom, mitragynin, 7-hydroxymitragynin, farmakokinetický model, zdravotní rizika, právní status

ABSTRACT

The thesis focuses on kratom, a plant known as *Mitragyna Speciosa*, whose main active alkaloids are mitragynine and 7-hydroxymitragynine, with a particular focus on its potential harmful effects on the human body. Based on published scientific articles and studies, it has been found that kratom consumption has the potential to lead to addiction, poses health risks such as liver or heart damage, and overdose resulting in death usually occurs in combination with other active substances. Two chemical analyses were carried out as part of the thesis to determine the actual composition of kratom products sold on the Czech market. Minor violations by kratom product sellers were identified during the sample purchase process. By comparing the results of the quantitative and qualitative analysis of kratom samples, as well as comparing them with the results of foreign academic publications, it was found that the percentage composition of mitragynine and 7-hydroxymitragynine in kratom samples did not differ significantly. The results of the chemical analysis on the presence of heavy metals were also compared with the maximum allowable limits of these elements in food or supplements, and it was found that randomly purchased kratom products on the Czech market did not contain toxic amounts of heavy metals. Based on the results of the qualitative analysis, a pharmacokinetic model was developed and the concentration of mitragynine in the human body over time was simulated based on dosage.

Keywords

Mitragyna Speciosa, Kratom, Mitragynine, 7-Hydroxymitragynine, Pharmacokinetic Model, Health Risks, Legal Status

Obsah

1	Úvod.....	1
2	Cíle práce a hypotézy	3
3	Přehled současného stavu.....	5
3.1	Mitragyna Speciosa	5
3.1.1	Historie	6
3.1.2	Konzumace a dávkování.....	7
3.1.3	Právní status v ČR.....	8
3.1.4	Právní status v jiných státech	10
3.1.5	Potenciál pro vznik závislosti.....	11
3.1.6	Prevalence užívání v ČR	15
3.2	Alkaloidy	16
3.2.1	Mitragynin.....	18
3.2.2	7-hydroxymitragynin.....	21
3.3	Účinky v lidském organismu.....	22
3.3.1	Interakce s receptory	23
3.3.2	Metabolismus alkaloidů mitragyninu a 7-hydroxymitragyninu	25
3.3.3	Farmakokinetika.....	26
3.3.4	Toxicita.....	28
3.4	Zdravotní rizika	29
3.4.1	Poškození jater	29
3.4.2	Poškození srdce	29
3.4.3	Poruchy štítné žlázy.....	30
3.5	Předávkování a kombinace s jinými návykovými látkami	30

3.5.1	Fentanyl	31
3.5.2	Heroin	31
3.5.3	Benzodiazepiny	32
3.5.4	Kokain.....	32
3.5.5	Kofein.....	33
3.6	Těžké kovy v kratomu	34
3.6.1	Rtuť.....	34
3.6.2	Olovo.....	35
3.6.3	Kadmium.....	36
3.6.4	Arsen	37
3.7	Způsoby detekce alkaloidů	37
4	Metodika.....	39
4.1	Nákup vzorků kratomu.....	39
4.2	Chemická analýza.....	39
4.2.1	Stanovení množství alkaloidů	39
4.2.2	Stanovení množství těžkých kovů a jiných prvků	40
4.3	Farmakokinetický model.....	41
5	Výsledky.....	43
5.1	Detaily k nákupu vzorků.....	43
5.2	Stanovené množství vybraných alkaloidů.....	49
5.3	Obsah těžkých kovů a jiných prvků	52
5.4	Modelování farmakokinetiky	55
6	Diskuze	60
6.1	Problematika uvádění kratomu na trh.....	60

6.2	Obsah vybraných alkaloidů	62
6.3	Obsah těžkých kovů a jiných prvků	63
6.4	Farmakokinetický model.....	64
7	Závěr	67
8	Seznam použitých zkratek.....	68
9	Seznam použité literatury	69
10	Seznam použitých obrázků	85
11	Seznam použitých tabulek.....	86
12	Seznam příloh	87

1 ÚVOD

Rostliny mají na planetě svou nezastupitelnou roli. Kromě toho, že vytváří kyslík procesem fotosyntézy a jsou zdrojem potravy pro člověka i zvířata, jsou pro člověka významné i kvůli svým léčebným účinkům. K tomu, aby rostlina člověku pomohla a nikoliv mu ublížila, je však zapotřebí znát o rostlině, respektive o jejích biologicky aktivních složkách, nezbytné informace a znát vlastnosti těchto aktivních složek, zejména týkající se jejich interakce a dalšího osudu v organismu. Jedna z podstatných informací, zvláště s ohledem na lidské zdraví, je složení rostliny z hlediska obsažených alkaloidů. I ty nejedovatější, resp. nejtoxičtější rostliny mohou být ve správných rukách a správným způsobem použity jako účinná terapeutika a mohou představovat přínos nejen pro lékařskou vědu. Lidstvo až pomocí empirie a zkušeností postupně poznávalo vlastnosti rostlin z hlediska jejich účinků. V moderní době je již možné pomocí separačních a analytických metod přesně stanovit, o jaký rostlinný materiál se jedná, a co konkrétně obsahuje. Rovněž je možné požadovanou látku izolovat i stanovit její biologický účinek na člověka.

Stále však existují rostliny, které nemáme dostatečně probádané a nejsme schopni k nim zaujmout jednoznačné stanovisko. Mezi tyto rostliny bezpochyby patří *Mitragyna Speciosa*, mezi lidmi známá spíše jako kratom. Kratom je stále nedostatečně prozkoumanou přírodní směsí jak v Česku, tak ve světě, a to i přesto, že je lidmi užíván pravděpodobně již několik staletí. Nejde však jen o to, po jakou dobu je lidmi kratom užíván, ale i v jakém množství se momentálně dostává na český trh a jaká je po něm poptávka. Nejen velká poptávka po tomto produktu, ale i nedostatek informací o něm, se staly východisky pro zpracování této závěrečné práce.

Teoretická část této práce je zaměřena na obecný popis rostliny *Mitragyna Speciosa* a alkaloidů v ní obsažených, způsoby užívání kratomu, jeho dávkování

a v neposlední řadě se práce zabývá jeho účinky na organismus, což je spojeno se zjišťováním farmakokinetických vlastností jeho alkaloidů, toxicity, škodlivosti a potenciálu pro vznik závislosti. Stručně budou popsány těžké kovy, které mohou být příměsí kratomového prášku a budou uvedeny jejich stanovené limity v potravinách a suplementech. Rovněž budou stručně popsány některé další návykové látky, které mohou mít při společné konzumaci s kratomem synergický efekt. K ucelenému přehledu je třeba uvést i právní úpravu při uvádění kratomu na trh v České republice (dále jen "ČR") a jiných státech. Dále budou v teoretické části práce popsány způsoby detekce alkaloidů se zaměřením na alkaloidy mitragynin a 7-hydroxy-mitragynin (dále jen "7-OH-M").

V praktické části práce bude popsán samotný nákup vzorků kratomu s jejich následnými provedenými chemickými analýzami. V prvním případě bude provedena kvalitativní a kvantitativní analýza ke stanovení procentuálního zastoupení alkaloidů mitragyninu a 7-OH-M v pěti nakoupených vzorcích kratomu, která bude provedena ve spolupráci s Metrologickou a zkušební laboratoří při Vysoké škole chemicko-technologické v Praze. Výsledky této analýzy budou komparovány s publikovanými studiemi týkající se alkaloidů mitragyninu a 7-OH-M. Druhá chemická analýza bude zaměřena na obsah těžkých kovů a dalších vybraných prvků ve stejných pěti vzorcích kratomu, která bude provedena na České zemědělské univerzitě v Praze pomocí optické emisní spektrometrie. Rovněž tyto výsledky budou komparovány, v tomto případě s maximálními přípustnými limity těchto prvků v potravinách nebo suplementech, které jsou stanoveny příslušnými hygienickými normami. Dále bude součástí praktické části sestavení farmakokinetického modelu a simulace vývoje koncentrace mitragyninu v lidském organismu v čase v závislosti na podané dávce. Jako vstupní data pro simulaci budou použity výsledky kvantitativní a kvalitativní chemické analýzy.

2 CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY

Diplomová práce si klade za cíl vytvořit analýzu účinků kratomu na lidský organismus a vyvodit z nich možná zdravotní rizika. Pro komplexnější zhodnocení účinků budou v této diplomové práci provedeny dvě chemické analýzy (ve spolupráci s Vysokou školou chemicko-technologickou v Praze a Českou zemědělskou univerzitou v Praze) pěti variabilních dosud legálně dostupných a zakoupených vzorků, u kterých výrobce deklaruje, že obsahují rostlinu *Mitragyina Speciosa*:

- 1) kvalitativní a kvantitativní analýza směřující ke stanovení přítomnosti alkaloidů mitragyninu a 7-OH-M v zakoupených vzorcích,
- 2) chemická analýza provedená za účelem zjištění přítomnosti těžkých kovů v zakoupených vzorcích.

Cílem chemických analýz bude stanovit přítomnost obou jmenovaných skupin chemických látek a jejich směsí a poté vyvodit závěry z hlediska zdravotních rizik. V závislosti na výsledcích analýz a závěrů dostupných studií bude potvrzení či vyvrácení následujících hypotéz:

- 1) Procentuální zastoupení alkaloidů v pěti zakoupených vzorcích kratomu se významně neliší.**
- 2) Jednotlivé produkty kratomu prodávané na českém trhu v sobě obsahují průměrné zastoupení alkaloidů mitragyninu a 7-OH-M uvedené v jiných akademických publikacích.**

3) V žádném z 5 náhodně vybraných vzorků kratomu nebudou zjištěna zdraví škodlivá množství těžkých kovů.

Dalším cílem této diplomové práce bude **sestavit farmakokinetický model a simulovat vývoj koncentrace mitragyninu v lidském organismu v čase.** Vstupními daty budou výsledky z kvalitativní chemické analýzy.

Vzorky kratomu, které budou podrobeny chemickým analýzám, budou zakoupeny na českém trhu. Cílem této práce bude i zjistit, zdali jsou kratomové produkty prodávány v souladu s právními normami ČR. V závislosti na výsledku průzkumu trhu při nákupu těchto vzorků, bude vyvrácení či potvrzení následující hypotézy:

4) Při nákupu vzorků nebudou zjištěna žádná porušení právních předpisů ze strany prodejců při uvádění kratomových produktů na český trh.

3 PŘEHLED SOUČASNÉHO STAVU

Diplomová práce se zabývá rostlinou *Mitragyna Speciosa* a produktem s názvem kratom, historií jeho užívání a jeho účinky v lidském organismu. Dále budou stručně popsány alkaloidy s podrobnějším zaměřením na konkrétní dva majoritní alkaloidy obsažené v rostlině *Mitragyna speciosa*, a to mitragynin a 7-H-OM. Jelikož je regulace prodeje kratomu v ČR aktuálně hojně diskutované téma, což je očekávané vzhledem ke zvyšující se konzumaci kratomu a tlaku asociací a organizací dovážející a prodávající látku v ČR, bude část práce zaměřena i na jeho právní status v ČR a v zahraničí.

3.1 *Mitragyna Speciosa*

Mitragyna speciosa, je rostlina z čeledi *Rubiaceae* (česky mořenovitě). Jedná se tropický strom, který je rozšířen v oblasti jihovýchodní Asie, především na území Thajska, Indonésie, Myanmaru a Filipín. Jedná se o endemicky se vyskytující rostlinu, obdobně jako např. *Erythroxylum coca*. Strom dorůstá výšky 4 až 9 metrů. Některé rostliny *Mitragyny speciosy* však mohou dorůst až do výšky 15 až 30 metrů, a to v závislosti na podmínkách, ve kterých rostou (podnebí, půda, ...). Této rostlině se nejlépe daří ve vlhkém slunečném prostředí tropického typu. Dále je pro rostlinu ideální, pokud je vystavena střednímu až značnému slunečnímu záření a když je chráněna před silným větrem [1].

Tvar jejich listů je špičatý a listy bývají přes 18 centimetrů dlouhé a 10 centimetrů široké. V období sucha listy opadávají a v období dešťů se vytváří nové [1]. Pro rostlinu *Mitragyna speciosa* existuje několik názvů, přičemž název "kratom", pocházející z Thajska, je nejrozšířenější. Mimo tohoto názvu používají Thajci dále názvy jako Katawan, Kratawm, Tawn, Krypton, Kakuam. Oproti tomu je v Malajsii kratom nazýván Ketum, Kutum, Bia nebo Biak [2].

3.1.1 Historie

Počátky užívání kratomu nejsou jednoznačně známy. Předpokládá se, že se kratom užívá v jihovýchodní Asii již po staletí. První popis medicinském využití kratomu byla ve vědecké literatuře v roce 1836, kde bylo popsáno užití listů kratomu obyvateli Malajsie jako náhražky opiátů, konkrétně morfinu [3]. Lidé, kteří byli závislí na morfinanových alkaloidech, užívali kratom i přesto, že byl považován za slabší náhražku opiátů a měl kratší účinky působení. Výhodou pro uživatele byla však levnější cena a jeho dostupnost bez lékařského předpisu [4].

Další informace o rostlině pochází z roku 1839 od nizozemského botanika Pietera Willema Korthalse, který popsal medicinské vlastnosti kratomu v knize "Over het geslacht *Nepenthes*". Tento nizozemský botanik rovněž poprvé pojmenoval rodový název rostliny "*Mitragyna*". Tento název byl zvolen z důvodu, že listy rostliny připomínají svým tvarem biskupskou mitru [5].

V jihovýchodní Asii byl kratom historicky užíván pro své léčivé účinky. Užíval se například na léčbu horeček, diabetu, průjmu, dále proti bolesti anebo se jím obkládaly rány pro urychlení hojení a snížení bolesti [1]. Kratom nebyl však užíván jen pro medicínské účely a pro své opioidní účinky. V Thajsku byl užíván i jako substitut amfetaminu [1]. Dále byl ve státech severní Malajsie a v jižní části Thajska hojně užíván mezi manuálně pracujícími dělníky, kteří ho užívali pro potlačení únavy. Jednalo se například o rybáře, farmáře a další muže, vykonávající podobné fyzicky náročnější profese, kteří konzumací kratomu zvyšovali svou fyzickou odolnost a rovněž odbourávali stres. Dělníci látku žvýkali nebo také konzumovali jako prášek, kdy do tohoto prášku přidávali sůl, aby zabránili zácpě [6]. Tito muži se stávali na užívání kratomu závislí, nicméně tato závislost jim byla tolerována, jelikož byla důležitá spíše jejich pracovní výkonnost. Až v roce 1943 bylo thajskou vládou přikázáno vykácet všechny

rostliny mitragyny a bylo zakázáno nové rostliny nadále vysazovat a pěstovat [6]. Následně až v roce 2016 thajská Office of the Narcotics Control Board provedla výzkum, kdy bylo povoleno v okrese Surat Thanis Ban Na San vypěstovat přes 1500 rostlin kratomu a následně byly listy z těchto rostlin pod odbornou kontrolou konzumovány. Toto povolení vzniklo za účelem výzkumu pro dekriminizaci kratomu v Thajsku, která oficiálně proběhla roku 2021 a nyní je kratom v Thajsku opět po několika desítkách let legální [7].

3.1.2 Konzumace a dávkování

Do ČR se kratom dováží nejčastěji v podobě rozemleté sušiny listů, tedy ve formě prášku. Konzumenti preferují rozmíchání kratomového prášku v džusu či v jiném sladkém nápoji, nejčastěji kolového typu, který následně vypijí. Mixování se sladkými nápoji je při konzumaci kratomu vhodné z důvodu přehlušení hořké chuti samotného kratomového prášku. Do nápoje se pro snazší uvolnění rostlinných alkaloidů může přidávat i vitamín C, například ve formě vymačkané citronové šťávy [1].

Další známé způsoby konzumace kratomu spočívají ve žvýkání čerstvě utržených listů. Tento druh konzumace je však typický v zemích, odkud kratom původně pochází. Kratom lze také kouřit, kdy jsou sušené a podrcené listy přidávány do tabáku [8].

Velikost užití dávky záleží na tížených efektech, kterých chce uživatel dosáhnout. Při užití větší dávky, odpovídající 10-25 gramů sušených drcených listů, nastávají u uživatele efekty podobající se účinkům opioidů, tedy pocíťování klidu, euforie a snových stavů [5].

Naopak při užití menší dávky kratomu (5 gramů nebo méně) se zhruba do 10 minut dostávají povzbuzující účinky, euforie, bdělost, tedy efekty podobající se účinkům stimulačních látek [5].

3.1.3 Právní status v ČR

Kratom v současné době (květen 2023) v ČR není zařazen na seznam návykových látek (nařízení vlády č. 463/2013 Sb., o seznamech návykových látek). To znamená, že k zacházení s ním není zapotřebí žádné povolení a není nezákonné s ním jakkoliv nakládat. Jelikož však není doložena historie konzumace této rostliny ve významné míře před rokem 1997, není uznán jako potravina. Státní zemědělská a potravinářská inspekce (dále jen "SZPI") vyloženě uvádí: *„Před uvedením na trh rostliny Mitragyna speciosa (a/nebo výrobků z této rostliny získaných), musí být její bezpečnost posouzena Evropským úřadem pro bezpečnost potravin v rámci procesu autorizace (schválení) nové potravin, případně notifikace tradiční potravin ze třetí země, dle nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2015/2283 o nových potravinách“* [9]. Z toho vyplývá, že kratom nepodléhá kontrole ani jako potravina, ani jako omamná nebo psychotropní návyková látka. Nejčastěji bývá kratom v ČR nabízen na internetu. Prodejci si jsou vědomi, že by se prodejem kratomu jako potravin vystavili porušení nařízení. Z tohoto důvodu je kratom velmi často nabízen jako sběratelský předmět [9]. Ilustrativním příkladem může být nabídka jednoho českého internetového obchodu na obrázku č. 1, kde popis je očividně myšlen s notnou dávkou nadsázky.



DOMŮ › GREEN › BALI GREEN

Bali Green

70,00 Kč – 2000,00 Kč

Velikost balení

10 g

VYČISTIT

70,00 Kč

-

1

+

PŘIDAT DO KOŠÍKU

Kategorie: Bali, Green

Popis Další informace

Bali Green v žádném případě neslouží ke konzumaci v jakékoli podobě, ale jedná o sběratelský předmět např. pro dekorativní účely.

Bali Green patří do skupiny zelených kratomů. Nenechte se ale mýlit názvem, Bali Green nepochází z tohoto ostrova, jeho pojmenování je jím pouze inspirované. Z Indonésie přivážíme Bali Green ve formě prášku.

Jeho barva je dána rychlým procesem sušení této rostliny. Při něm ustanou biochemické procesy dohájící v umírajících listech a zelená barva přetrvá. Bali Green je tak ideálním dekorativním či sběratelským doplňkem pro všechny milovníky studených barev.

Jedním z důvodů, proč je kratom mimo sběratelské kruhy vyhledávanou rostlinou je množství obsažených alkaloidů. Účinnými látkami kratomu jsou indolové alkaloidy mitragyn, 7-OH-mitragyn a mitragynin pseudoindoxyl. Celkem bylo v laboratorích zjištěno přes 40 různých látek včetně 25 dalších alkaloidů. Jejich konkrétní hladina se liší u každého z nich, a to v závislosti na metodě zpracování a oblasti, kde daný strom roste. Nenechte se ale mýlit názvem, Bali Green nepochází z tohoto ostrova, jeho pojmenování je jím pouze inspirované. Aromatem nejvíce připomíná čaj matcha, díky čemuž dostává jeho dekorativní funkce další rozměr, jelikož vám tak provoní místnost, ve které je vystaven.

Produkt není v České Republice schválen jako potravina, neneseme zodpovědnost za škody způsobené nesprávným užitím.

Obrázek 1: Nabídka kratomu jako sběratelského předmětu v internetovém obchodě [10]

Přičemž sběratelskými předměty se dle přílohy č. 4 k zákonu č. 235/2004 Sb., o dani z přidané hodnoty rozumí:

- „Poštovní známky, výplatní známky nebo kolky, obálky frankované a opatřené poštovním razítkem prvního dne emise známky, poštovní ceniny a obdobné frankované či nefrankované předměty, pokud nejsou zákonným platidlem ani nejsou zamýšleny k použití jako zákonné platidlo.

- Sbírkový a sběratelský předmět zoologického, botanického, mineralogického, anatomického historického, archeologického, paleontologického, etnografického nebo numismatického zájmu.“ [11]

Kromě sběratelského předmětu bývá kratom prodejci nabízen i jako předmět pro výzkumné, studijní či vědecké účely [9].

SZPI však posuzuje i způsob, jakým je nabízen kratom jako sběratelský předmět. V momentě, kdy prodejce nazve kratom sběratelským předmětem, ale v popisu uvádí např. účinky srovnatelné s kávou nebo jiným nápojem, tedy uvádí účinky související s konzumací, či bude součástí popisu produktu návod k požití, nebo bude v popisu odkazovat na potravinářskou legislativu, může se dle SZPI prodejce dopustit porušení článku 7 odst. 1 písm. a) nařízení (EU) č. 1169/2011, což znamená, že se dopustil přestupku uvedeného v zákoně č. 110/1997 Sb., o potravinách a tabákových výrobcích (dále jen "ZOPTV"). V tomto případě se jedná o přestupek dle § 17 odst. 2 písm. b) ZOPTV: „*Provozovatel potravinářského podniku se dále dopustí přestupku tím, že v rozporu s přímo použitelnými předpisy Evropské unie upravujícími požadavky na potraviny uvádí na trh potravinu klamavě označenou nebo opatřenou zavádějícími informacemi anebo ji nabízí klamavým způsobem*“ [12]. Za tento přestupek může být uložena pokuta až do výše 50 milionů Kč [12].

3.1.4 Právní status v jiných státech

Regulace či úplný zákaz kratomu se liší nejen napříč celým světem, ale i napříč evropskými zeměmi. Nicméně *Mitragyna Speciosa* ani žádný z alkaloidů, které rostlina obsahuje, nejsou uvedeny v žádném seznamu protidrogových úmluv Organizace spojených národů. Dle Evropského monitorovacího centra pro drogy a drogové závislosti (dále jen "EMCDDA") jsou však *Mitragyna speciosa* nebo její alkaloidy hlášeny jako kontrolované v nejméně dvanácti zemích, a to v Lotyšsku, Litvě, Polsku, Dánsku, Estonsku, Francii, Itálii, Portugalsku, Rumunsku, Švédsku, Finsku a Turecku [5].

Některé země zařadili *Mitragyna Speciosa* nebo mitragynin na seznam zakázaných látek a kratom kontrolují a jeho nakládání s ním postihují podle vlastního protidrogového zákona platného ve svém státě. Jedná se o státy jako Myanmar, Malajsi, Austrálii nebo Nový Zéland [5].

Ve Slovenské republice je kratom zakázán od prosince roku 2021, kdy byl zařazen na seznam zakázaných psychotropních látek v příloze č. 1 zákona č.139/1998 Z. z., Zákon o omamných látkach, psychotropných látkach a prípravkoch.

Napříč státy v USA se regulace či zákaz kratomu rovněž liší. Americký federální úřad pro kontrolu potravin a léčiv (dále jen "FDA") se ke kratomu staví jako k látce, která ovlivňuje stejné opiodní nervové receptory jako morfin, a z toho důvodu varuje uživatele před rizikem vzniku závislosti a zneužívání. Spotřebitele varuje, aby neužívali kratom nebo jeho alkaloidy mitragynin a 7-OH-M v jakékoliv podobě a nabádá k dalšímu výzkumu této látky [13].

Obecně je kratom v západních státech častěji užíván jako rekreační droga než jako náhražka opiátů. Tedy je konzumován za účelem navození stimulačních účinků. Z tohoto důvodu bývá zařazován k tzv. "legal high" [14]. Legal highs jsou nazývány nové psychoaktivní substance, které mají podobné účinky jako tradiční drogy, nicméně nemusí být okamžitě vzhledem k jejich vzniku zařazeny na seznam zakázaných omamných a psychotropních látek [15].

3.1.5 Potenciál pro vznik závislosti

Užívání kratomu vyvolává omamné i stimulační účinky. Pro tyto účinky bývá kratom lidmi zneužíván jako náhražka opiátů nebo jako tzv. "legal high" a uživateli bývá užíván systematicky a dlouhodobě [16]. Tento způsob užívání návykových látek obecně vede nejméně k psychickým závislostem, kdy si

uživatel, který před fyzickou prací nebo sportovním výkonem užívá jakoukoliv povzbuzující látku, již těžko zvyká na vyvíjení úsilí k dosažení podobného výkonu bez předchozího "povzbuzení". Rovněž lidé, kteří například trpí úzkostnou nespavostí a kratom před spánkem užívají ve vyšších dávkách pro navození jeho sedativních účinků, si poté jen těžko zvykají na usínání bez něj.

Silná a poměrně rychle vznikající závislost na kratomu je z výše uvedených důvodů, pro které je kratom užíván, jedním z hlavních zdravotních rizik souvisejících s jeho užíváním [16].

Mezinárodní klasifikace nemocí 10 (dále jen "MKN-10") definovaná Světovou zdravotnickou organizací vysvětluje závislost jako „skupinu fyziologických, behaviorálních a kognitivních fenoménů, v nichž užívání nějaké látky nebo třídy látek má u daného jedince mnohem větší přednost před jiným jednáním, kterého si kdysi cenil více. Centrální popisnou charakteristikou syndromu závislosti je touha (často silná, někdy přemáhající) brát psychoaktivní látky (které mohou, avšak nemusí být lékařsky předepsány), alkohol nebo tabák. Návrat k užívání látky po období abstinence často vede k rychlejšímu znovuobjevení jiných rysů syndromu, než je tomu u jedinců, u nichž se závislost nevyskytuje“ [17].

Dle této klasifikace mluvíme o závislosti v případě, že se u nemocného v posledních dvanácti měsících projeví tři a více z níže uvedených jevů:

- 1) silná touha užívat látku (tzv. "craving" = bažení);
- 2) problémy se sebeovládáním při užívání látky;
- 3) somatický odvykací stav: látka je užívána za účelem zmenšit příznaky, které byly vyvolány předchozím užíváním návykové látky.;
- 4) zvyšující se tolerance: vyžadování vyšších dávek látky za účelem dosažení stejného účinku, který byl původně vyvolán dávkou nižší;

- 5) zanedbávání jiných zájmů a aktivit ve prospěch užívání látky, včetně času stráveného získáváním látky;
- 6) pokračování v užívání návykové látky i přes prokazatelně škodlivé fyzické, psychické i sociální následky [17].

Aktuálně je již MKN-10 Světovou zdravotnickou organizací revidována a od 1. ledna 2022 je v platnosti MKN-11. ČR v době vzniku této práce ještě neimplementovala MKN-11 a stále postupuje dle klasifikace MKN-10. V MKN-11 je uvedena definice poruch způsobených užíváním látek a návykovým chováním jako duševní a behaviorální poruchy, které se vyvíjejí v důsledku užívání převážně psychoaktivních látek, včetně léků, nebo určitým opakujícím se chováním, které je pro jedince odměňující a posilující [18].

Český psychiatr Nešpor vysvětluje návykové chování jako stav, kdy při provádění určité činnosti dochází k nepřekonatelné touze po jejím opakování, k poruchám prožívání reality a dále dochází k abstinenčním příznakům v případě, že není možné činnost opakovat. Mezi abstinenčními příznaky se řadí například nervozita, hysterie, agresivita, závratě, nevolnost, zažívací potíže, pocení, návaly horka a jiné [17].

Vnímání závislosti je obecně mezi lidmi velmi individuální. Konkrétně na kratomu si lze vybudovat závislost během týdne či měsíce a někteří se nemusí stát závislými ani po dvou měsících každodenní konzumace této drogy. Rozdíly nastávají i ve vnímání abstinenčních příznaků. Jednotliví uživatelé odvykání prožívat jinak [16].

Dlouhodobé užívání kratomu vede k toleranci na látku, a proto musí uživatelé postupem času zvyšovat dávku kratomu, aby dosáhli podobného efektu, jako když s kratomem začínali [2].

Abstinenční příznaky jsou u lidí relativně mírné a typicky ustoupí do týdne. Mezi tyto příznaky patří slabost, letargie, bolest svalů a kloubů, nadměrné pocení, neklid, poruchy spánku, nevolnost, třes a halucinace [5]. Ačkoliv bylo výše zmíněno, že abstinенční příznaky typicky ustoupí do týdne, jejich trvání se může lišit podle toho, jak dlouho a v jaké intenzitě byl kratom užíván. Podle provedených průzkumů v USA a Malajsii se abstinенční obtíže objevují do 12 až 48 hodin od poslední dávky a obvykle vymizí do tří dnů [19].

Na fakt, že se už i lidé v ČR léčí se závislostí na kratomu, upozorňuje několik českých psychiatrů. Jedna případová studie byla prezentována na 62. česko-slovenské psychofarmakologické konferenci týmem z Psychiatrické nemocnice Kosmonosy, kdy popsali vznik závislosti u muže, ročník narození 1978, který byl v minulosti léčen se závislostí na heroinu. Po 6 letech abstinence mu byl kamarádem představen kratom, jakožto legální látka pro zvládnutí výrazné pracovní zátěže. Po pravidelném užívání a postupném zvyšování dávek popisoval muž účinky podobné opioidům s vyšší euforizací. Ve studii není uvedena doba užívání ani množství dávky, ale poté, co se muž rozhodl kratom vysadit, se u něj objevily odvykací příznaky podobné opioidovému abstinенčnímu stavu. K překonání těchto příznaků muž opět začal užívat heroin a následně suboxone a opět vyhledal léčbu v adiktologicko-toxikologické ambulanci v psychiatrické nemocnici [20].

Jelikož je kratom volně prodejný a mohou si ho bez problému zakoupit i děti a mladiství, je třeba zmínit, že se závislost u dětí a dospívajících vytváří podstatně rychleji. Rovněž má tato riziková skupina nižší toleranci a zkušenost s užíváním návykových látek, proto je u nich vyšší riziko těžkých otrav [17]. Následně u dětí a dospívajících, kteří zneužívají, nebo jsou již závislí na návykových látkách, dochází k zřetelnému zaostávání v psychosociálním vývoji [17].

Dle Evropské školní studie o alkoholu a jiných drogách provedené napříč evropskými zeměmi v roce 2019 sice vyplývá, že v ČR v posledních letech klesá míra kouření, pití alkoholu a užívání nelegálních drog dospívajícími, nicméně stále zůstává ČR mezi zbylými evropskými zeměmi na předních příčkách ve spojitosti s užíváním návykových látek (cigaret, alkoholu, psychotropních látek, hypnotik,..) mládeží a patří k nejohroženějším v Evropě. V užívání konopných látek je dokonce na 1. místě. Dále je v ČR ve srovnání s ostatními evropskými zeměmi vysoká subjektivně vnímaná dostupnost návykových látek, tedy dospívající v ČR nepocítují větší obtíže při obstarávání si návykových látek [21].

Nutno zdůraznit, že tuto snadnou dostupnost shledávají mladiství u látek, jejichž prodej je jim z důvodu věku zakázán (alkohol, cigarety,..), nebo je i jejich přechovávání a tedy i samotné obstarávání si těchto látek (marihuana, pervitin, extáze,..) nelegální.

3.1.6 Prevalence užívání v ČR

Oproti jiným návykovým látkám se v ČR nevedly statistiky užívání kratomu u české populace. První průzkum provedlo Národní monitorovací středisko pro drogy a závislosti za rok 2021 u mladistvých a výsledky uveřejnilo ve Zprávě o nelegálních drogách v ČR 2022. Dle této zprávy užití kratomu v posledních 12 měsících uvedlo celkem 2 % dospívajících ze základních škol, z celkového množství dotázaných se jednalo o 2,5 % chlapců a 1,6 % dívek. Na středních školách uvedlo 4,2 % žáků užití kratomu v posledních 12 měsících [22]. Tyto data jsou za rok 2021. Rok 2021 byl vůbec první rok, kdy byl proveden průzkum na prevalenci užívání kratomu v ČR.

Užíváním kratomu v ČR studenty se zabývala ve svých studiích studentka oboru adiktologie 1. Lékařské Fakulty Univerzity Karlovy. Z výsledků online

dotazníkového šetření provedeného v průběhu ledna 2021 mezi 197 respondenty bylo zjištěno, že kratom někdy v průběhu života užilo celkem 21,8 % dotázaných, přičemž v posledních 12 měsících ho užilo 18,3 % a v posledních 30 dnech 11,2 % dotázaných. Zkušenosti uváděli častěji muži. Pravidelné užívání uvedlo celkem 5,1 % respondentů, v tom 4,1 % alespoň jednou týdně a 1 % denně [23].

Druhá ze studií se týkala informovanosti o kratomu. V průběhu ledna 2021 byli prostřednictvím online dotazníku dotazováni na informovanost o kratomu vysokoškolští studenti, přičemž více než polovina dotázaných studentů (52,9 %) již někdy o kratomu slyšela. Informace týkající se očekávaných žádoucích či nežádoucích účinků měla téměř polovina respondentů (48,6 %, respektive 44,3 %). Možné formy užívání kratomu znalo 40 % studentů a v dávkování se orientovalo pouze 17,1 %. Možné riziko vzniku závislosti si uvědomovalo pouze 10 % studentů [23].

3.2 Alkaloidy

Alkaloidy jsou uhlovodíkové sloučeniny zásaditého charakteru, které mohou mít podobu heterocyklickou (alifatickou) nebo exocyklickou (neuzavřený řetězec) a ve své chemické struktuře vždy obsahují jeden nebo více atomů dusíku [4]. Název „alkaloidy“ je odvozen od alkalických vlastností těchto látek, díky kterým mají schopnost tvořit soli s kyselinami [24]. Alkaloidy vznikají vlivem metabolických procesů. Jejich význam v rostlinách není dosud zcela upřesněn, avšak odborná veřejnost se shoduje na skutečnosti, že plní obrannou funkci rostlin [3].

Kromě rostlin jsou v méně významném množství alkaloidy obsaženy i v organismech živočichů, především obojživelníků (např. mlok skvrnitý a jeho steroidní alkaloidy samandarin a samandaron) a některých ryb (úhoř říční a jeho ichtyochemotoxin nebo ryba fugu a tetrodotoxin) nebo jsou součástí obranných

mechanismů sekretů vylučovaných na povrch kůže u ropuch a žab (šípové žáby a jejich batrachotoxiny) [25]. Dále jsou obsaženy v houbách, například alkaloid muskarin, který je obsažen v muchomůrce červené [25]. Koncentrace přítomných alkaloidů a jejich typ závisí i na ročním období, výživě, stáří rostliny a na dalších faktorech [26].

Mezi heterocyklické alkaloidy patří například alkaloidy tropanové (atropin, kokain), pyridinové (nikotin), steroidní (solandin), ischolinové (morfin, kodein), purinové (kofein) a indolové (psilocybin, **mitragynin**) [25]. Neheterocyklické alkaloidy nejsou tolik rozsáhlou skupinou jako heterocyklické a patří mezi ně například amfetamin, meskalin, efedrin [27].

V lidském těle vyvolávají alkaloidy specifické odezvy, např. protizánětlivost, analgetické účinky, lokální anestezie a dále jsou popsány řady biologických aktivit, například protinádorová funkce, cholinergní, antioxiadační, antivirová, antibakteriální funkce atd. Z důvodu těchto vlastností mají alkaloidy široké využití ve farmacii a medicíně a jsou neustále zkoumány a testovány pro jejich další možné praktické využití [24]. Nelze však hovořit pouze o pozitivních účincích na lidský organismus, je třeba zmínit i jejich škodlivé projevy. Mnoho alkaloidů je toxinů, které v lidském těle vyvolávají v lehčích případech například halucinace, tachykardie a v horším případě mohou otravy těmito toxiny vést až ke smrti [24].

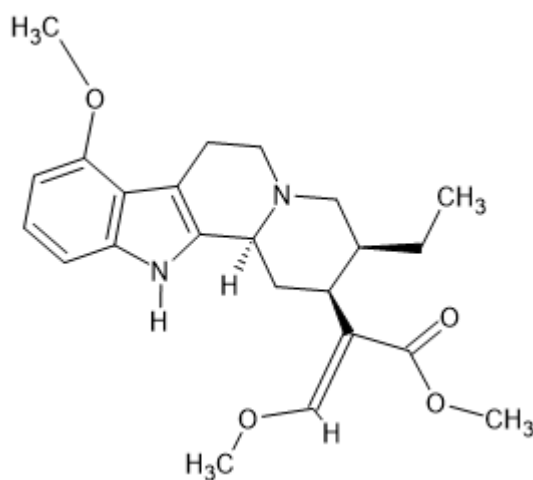
Listy kratomu obsahují přes 25 různých alkaloidů a dalších fytochemických složek. Odborná literatura se shoduje na skutečnosti, že celkový podíl všech alkaloidů v rostlině *Mitragyna Speciosa* se pohybuje v rozmezí 0,5 - 1,5 % hmotnostního obsahu [1]. Některé z těchto alkaloidů mají přímý účinek vůči centrálnímu nervovému systému prostřednictvím opioidních receptorů a 5-HT_{2A} receptorů, a jejich působení na člověka má několik rozdílných

fyziologických a behaviorálních efektů. Majoritní zastoupení má alkaloid mitragynin, který představuje průměrné zastoupení 66,2 % hmotnostního obsahu alkaloidů v rostlině mitragyny, a 7-OH-M, jehož alkaloidové hmotnostní zastoupení v rostlině je 2 %. Kromě těchto biologicky aktivních alkaloidů mají v rostlině významné zastoupení i tři indolové alkaloidy. Jedná se o paynanthein se zastoupením 8,6 %, speciogynin s 6,6 % a speciociliatin s 1 % celkového alkaloidového obsahu [28].

Oproti mitragyninu a 7-OH-M není o těchto alkaloidech známo, že by působily psychoaktivně [3], avšak není vyloučeno, že mohou mít synergický účinek v doprovodu složek psychoaktivních. Touto různorodostí obsažených alkaloidů se z kratomu stala dosud zřejmě unikátní substance, která v malých dávkách působí stimulačně a ve větších dávkách se jeho účinky podobají účinkům opioidů [3].

3.2.1 Mitragynin

Mitragynin, chemický sumární vzorec $C_{23}H_{30}N_2O_4$, byl prvním alkaloidem, který byl izolovaný z kratomu již v roce 1921 [29]. Na obrázku č. 2 je znázorněna molekulová struktura mitragyninu.



Obrázek 2: Molekulová struktura mitragyninu (zdroj: zpracováno autorem v ChemSketch na podkladě dat z PubChem [30])

Mitragynin patří do skupiny heterocyklických alkaloidů, konkrétně mezi monoterpenové indolové alkaloidy. Tato skupina představuje alkaloidy vycházející z tryptofanu a monoterpenové jednotky [24].

Monoterpenové indolové alkaloidy představují s největší pravděpodobností hlavní skupinu alkaloidů, zahrnující dosud 3000 objevených substancí, které se vyskytují pouze v 8 čeledích. Nejznámější z těchto čeledí je například *Apocynaceae* (česky toješťovité), dále čeleď *Loganiaceae* (logániovité) a *Rubiaceae* (mořenovité) [24]. Biologické účinky monoterpenových indolových alkaloidů jsou provázeny významnou toxicitou. Kromě mitragyninu sem patří například ibogain, strychnin nebo reserpin [24].

Mitragynin je hydrofobní a lipofilní, slabě zásaditý a špatně rozpustný ve vodě. Naopak v kyselém prostředí je jeho rozpustnost dobrá. Zároveň má vysokou permeabilitu. [31]

Je známo jen velice málo klinických studií o biologických účincích obou majoritních alkaloidů kratomu na člověka. Z výsledků provedeného testování na myších modelech vyplývá, že orální aplikace mitragyninu je mnohem více potentní (2,1 mg/kg) než v případě subkutánní aplikace (podkožní aplikace vpichem - 106 mg/kg) [32].

Ze studie analgetických účinků mitragyninu, při které bylo testováno podání mitragyninu myším s nefunkčním μ -opioid receptorem, κ -opioid receptorem a δ -opioid receptorem a také myším, kterým byl podán včetně mitragyninu i naloxon, který je opioidní antagonist na μ -receptorech, κ -receptorech a σ -receptorech s nižším účinkem na receptory δ a ω vyplývá, že v případě myši s nefunkčním μ -opioid receptorem a myši s naloxonem došlo k výraznému utlumení analgetického účinku. Zbylé dvě skupiny myši měly analgetický účinek nezměněný [32]. O naloxonu je známo, že působí kompetitivně a je v medicíně

používán k léčbě předávkování opioidy a k odvrácení nežádoucích účinků opioidů [33]. Z toho plyne, že mitragynin, i když sám není opioid, tak jeho analgetický účinek je způsoben vazbou výhradně na μ -opioidní receptor a v případě podání naloxonu je mitragynin vyvážen z příslušných receptorů a je ukončena jeho odezva.

K výše uvedené studii je vhodné vysvětlit, že μ -opioid receptory jsou receptory v neuronových membránách, na které se váží opioidy. Aktivací těchto receptorů opioidy se moduluje chování iontových kanálků při stimulaci bolestivým podnětem. Výsledné vnímání bolesti může být utlumeno, ale často bývá tento efekt provázen vedlejšími účinky, z nichž nejčastější je útlum dechového centra. Snahou při vývoji nových léků je se vyhnout těmto vedlejším účinkům pomocí různých strategií. Těmito strategiemi můžou být například pouze částečná aktivace receptoru, omezení se pouze na periferní části těla místo centrálního nervového systému nebo aktivace pouze v kyselém prostředí. Další strategií je využití různého mediátora v signálových drahách. V případě μ -opioid receptorů se jedná o dva možné mediátory, G-protein a β -arrestin-2. Dráha využívající druhý zmíněný mediátor je terapeuticky méně účinná než první, a navíc je zde riziko zmiňovaného útlumu respiračního centra. Využitím prvně zmíněného G-proteinu však k útlumu respiračního centra nedochází a terapeutický účinek je několikanásobně vyšší. Mitragynin patří právě k těm agonistům, kteří aktivují signálovou dráhu na μ -opioid receptoru zprostředkovanou G-proteinem [34].

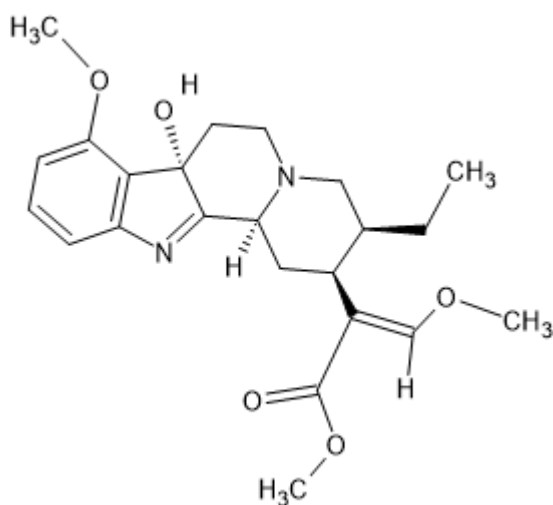
Z hlediska metabolismu v organismu bylo zjištěno, že dochází v těle k metabolizaci mitragyninu na 7-OH-M, který působí spíše sedativními účinky [32].

Existuje tak paralela mezi mitragyninem a kodeinem. Ten se také v těle přeměňuje na morfin, který má pak analgetické účinky. Kodein je považován za relativně bezpečný oproti klasickým opioidům, co se týče způsobení respiračního útlumu. První preklinické studie naznačují, že mitragynin je ještě bezpečnější než kodein, tedy k respiračnímu útlumu v případě mitragyninu dochází jen velmi zřídka [32].

3.2.2 7-hydroxymitragynin

7-hydroxymitragynin, chemický sumární vzorec $C_{23}H_{30}N_2O_5$, je stejně jako mitragynin indolový alkaloid vyskytující se v rostlině *Mitragyna speciosa*. Je 40x potentnější než mitragynin a 10x více antinocitivní než morfium (působící proti vedení bolestivých podnětů). V těle má 7-OH-M dlouhý poločas odbourávání (1 den). Hlavní metabolická dráha vede pravděpodobně skrze játra. 7-OH-M je i jeden z metabolitů mitragyninu, který v těle vzniká monooxidací [35].

Jak již bylo uvedeno v kapitole 3.2.1, 7-OH-M vzniká v těle metabolizací alkaloidu mitragyninu. Více informací k tomuto procesu se lze dočíst v kapitole 3.3.2 Metabolismus alkaloidů mitragyninu a 7-OH-M. Na obrázku č. 3 je znázorněna molekulová struktura 7-OH-M.



Obrázek 3: Molekulová struktura 7-OH-M (zdroj: zpracováno autorem v ChemSketch na podkladě dat z PubChem [36])

3.3 Účinky v lidském organismu

Jak již bylo uvedeno v kapitole Konzumace a dávkování, účinky na lidský organismus se liší v závislosti na užití dávce. Užíváním kratomu ve velkých dávkách, odpovídajících 10-25 gramů sušených drcených listů, vznikají u člověka závratě, pocení, nevolnosti a poklesy nálady (tzv. disforie). Tyto účinky však brzy přejdou do pocíťování klidu, euforie a snových stavů. Uvádí se, že tyto stavy trvají až šest hodin [5]. Dále je u člověka zaznamenána tzv. mióza zornic (zúžení) [5].

Naopak při užití menší dávky kratomu (5 gramů nebo méně) se zhruba do 10 minut dostavují povzbuzující účinky, euforie, bdělost, družnost a někdy i zvýšená sexuální touha. Tyto stavy trvají hodinu až hodinu a půl. Zornice jsou obvykle normální nebo jen mírně zúžené. Dále se může dostavit červenání pokožky, převážně tváří [5]. Kromě množství užití dávky jsou účinky ovlivněny i synergickými efekty způsobenými dalšími užitými látkami. Pro své sedativní účinky bývá kratom užíván spolu s kapkami na kašel. Kapky na kašel obsahují morfinanové alkaloidy nebo jejich analoga na bázi kodeinu, případně jiných obdobně působících substancí. Dochází tedy k synergickému účinku působení dvou CNS sedativních alkaloidů kodeinu a 7-OH-M na lidský organismus [8]. Kromě tohoto způsobu umocňování sedativních účinků obou alkaloidů vmícháváním prášku do sirupu na kašel, bývají do nápoje s kratomovým práškem přidávány například farmaceutické preparáty na spaní [8]. Velmi populárním nápojem v Thajsku, převážně mezi mladou muslimskou mládeží, se stal drink zvaný "4x100". Tento nápoj je složen ze 4 ingrediencí. Jedná se o odvar z listů kratomu, kolový nápoj, sirup proti kašli s obsahem kodeinu nebo diphenhydraminu. Čtvrtou ingrediencí může být cokoliv dalšího, co si konzument zvolí a na co je zvyklý. Nejčastěji přimíchávají nápoj s obsahem alkoholu, antidepresiva, anxiolytika nebo analgetika. S těmito příměsemi je

konzumován za účelem navození sedativních účinků. Mezi mladými muslimy se stal populární zejména z důvodu, že jeho vypití navozuje účinky podobné alkoholu, který mají v jejich náboženské kultuře zakázaný. Navíc většina z těchto ingrediencí je v zemi běžně dostupná a není nijak zakázaná a nepodléhá kontrole [37].

Existuje i několik málo klinických studií provedených na lidech, kdy při jednom experimentu bylo člověkem užito orálně 50 miligramů mitragyninu s následným sledováním účinků na organismus [5]. Tento experiment byl prováděn za účelem zjištění změny motorických funkcí po užití kratomu. U testovaného člověka byla po užití výše zmíněné dávky mitragyninu zjištěna ztráta motorické koordinace (pozitivní Rombergův test), třes končetin a obličeje a závratě [5].

3.3.1 Interakce s receptory

Na působení alkaloidů mitragyninu a 7-OH-M je několik rozdílných názorů vyplývajících z výzkumů. Dle Matsumoto (2005) se mitragynin i 7-OH-mitragynin chovají jako agonisté, kdy mitragynin působí primárně na μ a δ receptor a 7-OH-M působí spíše na μ a κ receptor [38].

Odlišné názory, vyplývající rovněž z výzkumů a naměřených dat, tvrdí, že mitragynin a 7-OH-M nepůsobí jednoduše jako agonisté, ale jejich účinky se liší v závislosti na receptoru [39]. Oba z těchto alkaloidů jsou tzv. parciální agonisté a parciální antagonisté opioidních receptorů. Na μ -receptory působí jako agonisté a na δ -receptory jako konkurenční antagonisté, přičemž účinky na κ -receptor jsou zanedbatelné [39].

Obecně se však výzkumy shodují, že mitragynin i 7-OH-M působí na μ -opioid receptory [35].

Kromě analgetických účinků může působit mitragynin i jako antidepresivum [39]. Několika studii bylo totiž ukázáno, že několik atypických antidepresiv se váže také na μ -opioid receptory a působí agonisticky, jako např. tianeptin. Dle výsledků jedno z výzkumu bylo potvrzeno, že mitragynin i 7-OH-M nevykazuje žádnou vazbou na β -arrestin-2. Byla zjištěna však silná vazba na G-proteinovou signálovou dráhu. Výzkumem byly zkoumány i účinky dalších alkaloidů obsažených v rostlině *Mitragynina speciosa*, jmenovitě paynanthien, peciogynin a speciociliatin, kdy se tyto alkaloidy chovají na μ -opioidy antagonisticky. Výsledný efekt požití kratomu je tedy souhrou agonistů a antagonistů na daném receptoru [39].

Opioidní receptory však nejsou jediným místem, kam směřují účinky alkaloidů rostliny *Mitragyna Speciosa*. Tato jiná vazební místa jsou příčinou i jiných neopioidních efektů. Alkaloidy speciogynin a paynanthein, podobně jako mitragynin, mají specifické metabolity, které dokáží utlumit receptor 5-HT_{2A}R, který je často spojován s vyšším rizikem kardiovaskulárních onemocnění. Tím, že alkaloidy kratomu tlumí jeho činnost, riziko výskytu kardiovaskulárních onemocnění se tímto snižuje [40].

Další neopioidní receptory, které byly zkoumány, jsou adrenergní receptory α -1A,B,D a α -2A,B. Ve studii byla zkoumána afinita corynantheidinu, 9-hydroxycorynantheidinu, mitragyninu, 7-OH-M, a speciociliatinu na jednotlivých adrenergních a opioidních receptorech. Hodnota afinity naměřená u corynantheidinu byla několikanásobně vyšší než u mitragyninu, v případě α -1D dokonce 131 násobně. Naopak mitragynin má vyšší afinitu u opioidních receptorů než corynantheidin. Hodnota afinity mitragyninu u μ -opioidních a κ -opioidních receptorů byla přibližně stejná, i když některé studie naznačují, že se mitragynin na κ -receptory neváže. Alkaloid 7-OH-M má výrazně vyšší afinitu právě na μ -opioidním receptoru. Na adrenergních

receptorech působil mitragynin částečně agonistickým efektem na α -1A,D receptorech a částečně antagonistickým efektem na α -1A,B,D,2C receptorech. Antagonistický efekt α -1 je vhodný k potlačení ztuhlosti bránice způsobené fentanylem [41].

3.3.2 Metabolismus alkaloidů mitragyninu a 7-hydroxymitragyninu

Dle několika provedených studií se mitragynin metabolizuje hlavně v játrech [42], [43]. K identifikaci enzymů odpovědných za metabolismus mitragyninu v lidském těle byla provedena studie, kdy do lidských jaterních mikrosomů byl vpraven mitragynin a sledován jeho rozpad na metabolity. Po 60 minutách bylo nalezeno celkem 13 metabolitů. Mezi těmito metabolity byl i 7-OH-M vzniklý monooxidací. Hlavní metabolická dráha však byla demetylace indolu (Met5), která přispívala z 36 % k celkovému metabolismu. Na základě svých výsledků autoři studie usoudili, že dominantním enzymem katalyzující metabolismus mitragyninu je CYP3A4. Z toho vyplývá zásadní interakce s drogami inhibujícími tento enzym, které by mohly zpomalit metabolismus mitragyninu. Naopak podpora aktivity enzymu CYP3A4 by mohla zrychlit jeho metabolismus [35].

Metabolity vzniklé demetylací nemají žádný nebo pouze minimální vliv na analgetický účinek. Hlavním přispěvatelem k analgetickým účinkům kratomu je 7-OH-M, který v těle metabolizuje z mitragyninu. Chemicky se jedná o oxidaci, kdy oxidační činidlo (PIFA, Oxone) narušuje dvojnou vazbu na indolové molekule. Podobným způsobem dochází v těle k oxidaci pomocí enzymů CYP. Samotný 7-OH-M je pak již odolný vůči další oxidaci v játrech nebo krevní plazmě. Nejúčinnější enzym ze skupiny CYP je enzym CYP3A, který je během 60 minut schopen přeměnit 98 % mitragyninu. U ostatních měřených enzymů (CYP2C19, 2C9, 1A2, and 2D6) k rozkladu již téměř nedochází [32].

Z uvedených informací tedy vyplývá, že 7-OH-M je aktivní metabolit mitragyninu. To vysvětluje, proč v případě užití většího množství kratomu dochází spíše k sedativním účinkům.

3.3.3 Farmakokinetika

Farmakokinetika kratomu, tedy jeho pohyb v organismu, byla sledována převážně pouze na laboratorních zvířatech. V současné době je publikovaný pouze jeden výzkum provedený na člověku, přičemž se veškeré studie zaměřily na majoritní alkaloid kratomu, a to mitragynin. Aktivní působení mitragyninu v organismu po orální a intravenózní aplikaci mitragyninu krysám je vyjádřeno biologickým poločasem eliminace ($t_{1/2}$), kdy hodnota této veličiny byla naměřena od 3,9 až 9,4 hodin [44]. Tímto poločasem se rozumí čas potřebný k tomu, aby se koncentrace látky v plazmě snížila na polovinu počáteční hodnoty. Přičemž látka se obecně z organismu vyloučí za zhruba 5 poločasů [44].

U člověka byl poločas eliminace mitragyninu naměřen v hodnotách $23,24 \pm 6,07$ hodin, kdy toto měření bylo provedeno na 10 zdravých mužích při orálním podání 60 ml "kratomového čaje" o koncentraci mitragyninu 0,10 až 0,19 mg/ml [42]. Tato hodnota poločasu eliminace je velmi vysoká. Dále bylo zjištěno, že eliminace mitragyninu z organismu probíhá lineárně. Z těchto důvodů by měl být kratom dobrý kandidát pro substituci opiátů při odvykání. Ačkoli je poločas eliminace takto vysoký, maximální doba (T_{max}), která udává dobu k dosažení maximální koncentrace látky v plazmě, byla v případě výše uvedeného měření $0,83 \pm 0,35$ hodin. Distribuční objem byl zjištěn rovněž vysoký, kdy dosáhl hodnot $38,04 \pm 24,32$ l/kg [42].

I při měření na krysách byl zjištěn velmi vysoký distribuční objem, a to od 37,9 o 89,5 l/kg [44]. Distribuční objem vyjadřuje poměr mezi podanou jednorázovou dávkou sledované látky a koncentrací této látky v čase 0. Tento

parametr má však omezený fyziologický význam, neboť vychází z předpokladu rovnoměrného rozložení látky v organismu [45]. V případě, že distribuční objem dosahuje velmi vysokých hodnot, bývá to známka toho, že se látka váže ve vysokém procentu ve tkáních, namísto vazby na bílkoviny v plazmě. Proto je jeho plazmatická koncentrace nízká a distribuční objem dosahuje vysokých hodnot. Z hodnot distribučního objemu lze tedy usuzovat o způsobu distribuce léčiva v organismu. Pokud vyjádříme distribuční objem v procentuální hmotnosti těla (distribuční objem v litrech/ hmotnost těla v kilogramech), lze dle uvedených hodnot v tabulce č. 1 usuzovat o zmíněném způsobu distribuce léčiva v organismu [46].

Tabulka 1: Způsob distribuce léčiva v organismu v závislosti na distribučním objemu [46]

Hodnota distribučního objemu v % hmotnosti těla [%]	Způsob distribuce léčiva v organismu
< 5	Léčivo se pravděpodobně vyskytuje pouze v krevním řečišti.
> 5 a < 20	Léčivo se s velkou pravděpodobností distribuuje do extracelulární tekutiny.
> 60	Léčivo se může vyskytovat i v buňkách, distribuuje se intracelulárně.

Z toho vyplývá, že se mitragynin v organismu distribuuje intracelulárně a váže se na buněčné struktury.

Další důležitou farmakokinetickou veličinou je eliminační schopnost, tzv. "Clearance". Tento parametr vyjadřuje množství plazmy nebo krve, které se úplně očistí od sledované látky za jednotku času, a to všemi eliminačními cestami [45]. Běžně používanou jednotkou clearance je poměr objemu na čase

ve vztahu k tělesné hmotnosti. V případě výše zmíněné studie na lidech byla zjištěna hodnota eliminační schopnosti $98,1 \pm 51,34$ l/h/kg [42]. Při pokusech na krysách se v případě orální aplikace eliminační schopnost pohybuje okolo hodnoty 7 ± 3 l/h/kg [47]. V případě intravenózní aplikace jsou tyto hodnoty mnohem menší. Byly naměřeny hodnoty $0,29 \pm 0,27$ l/h/kg [47]. Je však nutno si uvědomit, že v případě intravenózní aplikace je při pokusech aplikována zhruba 10x nižší dávka než v případě aplikace orální [47].

Další výstup, který přineslo měření farmakokinetických veličin na člověku, je, že u všech pozorovaných mužů byl zaznamenán zvyšující se krevní tlak a srdeční tep [42]. Tento efekt se však dostavil až 8 hodin po požití kratomu. S porovnáním zjištěného T_{max} 0,83 hodin, tedy v přepočtu zhruba 50 minut, se tento efekt dostavuje se značným zpožděním a nebyl doposud vysvětlen [42].

3.3.4 Toxicita

Ke stanovení toxicity kratomu bylo provedeno několik studií, které se zaměřují primárně na oba majoritní alkaloidy, tedy mitragynin a 7-OH-M. Pro účely této diplomové práce nás ohledně toxicity zajímá hlavně tzv. letální dávka 50 (dále jen "LD₅₀"). Jedná se o dávku toxické látky (v našem případě mitragyninu a 7-OH-M), která v případě vpravení do organismu způsobí úhyn 50 % testovaných jedinců do 24 hodin od expozice [48]. Nejčastěji se tyto pokusy provádí na myších a potkanech.

V případě intravenózní aplikace u myší byla zjištěna hodnota LD₅₀ u mitragyninu 27,8 mg/kg a 7-OH-M 24,7 mg/kg [49]. V případě orální aplikace u myší byla zjištěna LD₅₀ mitragyninu v hodnotě 547,7 mg/kg [49]. Jiná studie na myších však uvádí zjištěnou LD₅₀ po orální aplikaci už při dávce 200 mg/kg [50]. Zdravotní příznaky v průběhu úhynu myší se podobaly selhávání dechových funkcí [49]. I v případě ostatních studií vykazovaly organismy

testovaných jedinců při akutním předávkování symptomy podobné předávkování morfinem, tedy respirační nedostatečnost [51].

3.4 Zdravotní rizika

Dlouhodobé užívání kratomu může vést k chronickému předávkování, které se projevuje různými dopady a představuje různá zdravotní rizika. Při dlouhodobém užívání kratomu docházelo k případům poškození jater, neurologická poškození spojená se záchvaty, srdeční poškození, problémy se štítnou žlázou, zhoršování paměti, ztráta hmotnosti a bolest svalů a kloubů [52].

3.4.1 Poškození jater

Studie na zvířatech ukázaly, že při stonásobných a vyšších obvyklých dávkách mitragyninu pro člověka umírala testovaná zvířata po několika dnech nebo týdnech v souvislosti s jinými příčinami než na respirační nedostatečnost. Například při orálním podávání 100 mg/kg mitragyninu myším po dobu 28 dní bylo zaznamenáno zvýšení hmotnosti jejich jater [53].

Další studie na krysách, kterým byl podáván kratom až v dávkách 1000 mg/kg, prokázala zvýšení hladiny aminotransferázy, triglyceridů a cholesterolu a histopatologicky pak játra vykazovala střední destrukci, zejména na jejich polygonálních lalůčcích [54]. U lidí může po dlouhodobém užívání kratomu docházet ke žloutnutí pokožky, což bývá znakem jaterního poškození [54].

3.4.2 Poškození srdce

Užívání kratomu může způsobit kardiotoxicitu a může vést ke vzniku arytmií. Za účelem zjištění kardiotoxicity kratomu byly zkoumány lidské kardiomyocyty, kdy ve výsledku bylo zjištěno, že mitragynin významně prodlužuje trvání akčního potenciálu a vyvolává arytmií typu Torsade de Pointes, což je porucha

rytmu známá jako komorová tachykardie. K tomuto dochází prostřednictvím inhibice náhlého zpoždění draslíkového proudu (K⁺) v lidských kardiomyocytech [55].

3.4.3 Poruchy štítné žlázy

Na podkladě případu pacienta, který po 4 měsících užívání kratomu přibral zhruba 27 kilogramů, stal se apatickým a v obličeji mu vznikl myxedém, vzniklo podezření, že má užívání kratomu přímý vliv na funkci štítné žlázy. Následnou studií bylo zjištěno, že vysoká dávka mitragyninu může snížit odezvu štítné žlázy na hormon, který štítnou žlázu stimuluje, tedy má potenciálně potlačující efekt na funkci štítné žlázy [56].

3.5 Předávkování a kombinace s jinými návykovými látkami

Dle výsledků z různých center pro zkoumání užívání drog a sbírání statistik po celém světě bylo potvrzeno spousty případů, kdy došlo k předávkování kratodem nebo i úmrtím, při kterých byla potvrzena přítomnost mitragyninu v těle mrtvého [57]. Například mezi červencem 2016 a prosincem 2017 bylo hlášeno v USA celkem 152 úmrtí spojených s kratodem, což tvoří 0,56 % ze všech úmrtí na následky předávkování, jak zvěřejnilo Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (News from the centers for Disease Control and Prevention) [57]. Rozmezí hodnot koncentrace mitragyninu, které byly zjištěny v krvi předávkovaných po smrti, je značně široké, a to 5,6 – 29 000 ng/ml [58].

U většiny těchto úmrtí byla nalezena i jiná návyková látka, nejčastěji se jednalo o fentanyl a jeho ekvivalenty (65,1 %), dále pak heroin (32,9 %), benzodiazepiny (22,4 %), předepsané opioidy (19,7 %) a kokain (18,4 %) [58].

3.5.1 Fentanyl

Jedná se o opioid syntetizovaný již v 60. letech minulého století, který slouží v medicíně jako silné analgetikum [59]. Podobně jako kratom působí primárně jako agonista na μ -opioidní receptor. Je přibližně 100x potentnější než morfin, proniká skrze buněčné membrány a rychle se dostává do tkáně. Jeho poločas eliminace je přibližně 219 minut. Často je užíván ve formě náplastí, kdy absorpce kůží může trvat až 12 hodin po odstranění náplasti. Dále může být podán jako nosní sprej s vysokou biodostupností (89 %), maximální koncentrace je dosažena řádově v několika minutách a trvání efektu je 1-2 hodiny. Orální podání se vyznačuje nižší biodostupností (50 %), ale nerychlejším nástupem účinků (5 minut) a déle trvajícím účinkem (2-3 hodiny) [59].

Analgetický účinek fentanylu je vyvolán při podání dávky 0,3-0,7 ng/ml. Střední letální dávka LD₅₀ je rovna 62 mg/kg [60], přičemž v případech úmrtí byla naměřeno množství fentanylu v séru 3-383 ng/ml [59].

3.5.2 Heroin

Heroin (diacetylmorfin) je polosyntetický derivát morfinu. Jedná o opioid se analgetickým účinkem. Podobně jako fentanyl má i heroin lipofilní charakter, takže jednoduše proniká skrze buněčné membrány, což umožňuje intenzivnější a rychlejší nástup analgetických i omamných účinků než v případě morfinu [61]. Je však velmi rychle metabolizován a pokud je podán intravenózně, je po 10 - 40 minutách prakticky nedetekovatelný. Poločas eliminace se pohybuje v rozsahu 1,3 – 7,8 minut a střední eliminační schopnost 128 - 1939 l/h, což je více než průměrný tok krve. Nejběžnějšími metabolity jsou 6-monoacetylmorfin a morfin [62]. Odhadovaná minimální smrtelná dávka v přepočtu na 70 kilogramového člověka je 200 mg [61]. LD₅₀ heroinu při intravenózní

aplikací u myši byla naměřena v hodnotě 23,7 mg/kg [49], což je hodnota velmi blízká hodnotám LD₅₀ mitragyninu (27,8 mg/kg) a 7-OH-M (24,7 mg/kg).

3.5.3 Benzodiazepiny

Jedná se o skupinu látek, které se v medicíně používají k léčbě úzkosti se sedativními a hypnotickými účinky. Nahradily tak dříve používané barbituráty, protože se jednalo o bezpečnější alternativu, především s ohledem na respirační útlum [63]. Na rozdíl od předchozích látek, benzodiazepiny působí na GABA_A receptor. To však jen umocňuje efekt respiračního útlumu, neboť GABA_A receptor ovlivňuje amplitudu a frekvenci dechu, zatímco μ -opioid receptor ovlivňuje citlivost na koncentrace kyslíku a oxidu uhličitého [63]. Samostatně užití benzodiazepiny se nepovažují za látky, které by při předávkování mohly způsobit smrt [63].

3.5.4 Kokain

Kokain (methylester benzoylekgoninu), je polosyntetická návyková látka obsahující tropanový alkaloid ekgonin, který se nachází v listech rostliny *Erythroxylum coca* (kokainovník) s endemickým výskytem v Andsko-amazonské oblasti Jižní Ameriky [64].

Oproti jiným lokálním anestetikům je kokain inhibitorem zpětného vychytávání neurotransmiterů noradrenalinu, dopaminu a serotoninu. Je dobře vstřebatelný intravenózně, intranazálně nebo kouřením [65]. Jsou známé případy úmrtí po užití kokainu, ke kterým dochází z několika příčin, z nichž nejčastější je nadměrná stimulace centrálního nervového systému, srdeční arytmie, excitované delirium, atd. Při dlouhodobém užívání se euforie mění na stavy úzkosti, paranoiu, halucinace či panické ataky, které mohou vést k sebevraždám nebo agresivitě vůči druhým [64].

Letální dávky kokainu se liší způsobem užití. Při perorální aplikaci je LD₅₀ v rozmezí 0,5 – 1,0 g, zatímco při intravenózní aplikaci je LD₅₀ pouhých 0,03 g [65]. Zvyklý organismus závislých jedinců však může tolerovat i 5 gramů denně. Typické množství pro jednu dávku kokainu bývá 0,1 až 0,2 gramů, přičemž je nutno vzít v potaz, že tzv. "čistota" látky se při nákupu drogy na ulici značně liší. Může se pohybovat v jakémkoliv rozmezí. Dle zprávy EMCDDA za rok 2022 se čistota zachyceného kokainu pohybovala v rozmezí 31-80 % [65].

Kokain je v ČR považován za omamnou látku v příloze č. 1 k Nařízení vlády č. 463/2013 Sb. o seznamech návykových látek v souladu s § 44c odst. 1 zákona č. 167/1998 Sb., o návykových látkách ve znění pozdějších předpisů a jeho přechovávání bez příslušeného oprávnění je zakázané.

3.5.5 Kofein

Kofein se dle základního členění řadí do skupiny pseudoalkaloidů, přičemž má ve své molekule cyklus purinu, takže se jedná o purinový alkaloid. V čistém stavu je kofein bílý krystalický prášek bez zápachu [66].

Nejčastějším vstupem do organismu je vstup ústy, tedy orálně. V trávicím traktu je vstřebán poměrně rychle a do krevního řečiště se dostává během 30-40 minut. Metabolizuje v játrech zhruba na 25 různých látek. Poločas eliminace kofeinu v organismu se pohybuje průměrně kolem 4 hodin, ale tato hodnota může v závislosti na organismu být až 24 hodin [67].

Nejběžnějším zdrojem kofeinu je kávovník. Dále se vyskytuje v kolovníku, kakaovníku, guaraně a čajovníku. Jedná se o stimulant, mezi jehož účinky na organismus patří stimulace centrální nervové soustavy, zrychlení tepu, rozšíření tepen. Rovněž zvyšuje vylučování vápníku a zrychluje metabolismus tuků [66]. Při vyšších dávkách může způsobovat úzkost, neklid, nespavost,

poruchy myšlení a řeči. Při užití 1,2 gramů kofeinu a více nastávají v organismu toxické efekty. Dávka 10-12 gramů kofeinu se dá považovat za dávku letální [67]. Pro představu je třeba uvést přibližný obsah kofeinu v nejběžnějších nápojích. V průměrném šálku kávy typu espresso 30 ml je obsaženo zhruba 63 mg kofeinu. Šálek kávy typu americano 360 ml obsahuje zhruba 150 mg kofeinu. Šálek černého čaje o stejném objemu jako šálek americana v sobě obsahuje cca. 47 mg kofeinu. V běžně dostupných kofeinových tabletách bývá obsaženo 200 mg kofeinu na tabletu [67].

Otrava kofeinem při požití káv nebo čajů je vzácná, jelikož by člověk musel vypít zhruba 75-100 šálků kávy v krátkém časovém úseku. Častěji dochází k předávkování kofeinem v případě užití většího množství kofeinových tablet nebo doplňků stravy s obsahem kofeinu [67].

3.6 Těžké kovy v kratomu

Jelikož kratom není veden jako potravinu a na českém trhu je prodáván jako sběratelský předmět, není podrobován žádné kontrole ani z hlediska poměrného množství zastoupených alkaloidů, ani dalších prvků. Často je zmiňováno, že v kratomu mohou být obsaženy těžké kovy, bakterie, plísně, které mohou mít škodlivé účinky na lidský organismus. Na tuto skutečnost se diplomová práce zaměřuje ve své praktické části.

3.6.1 Rtuť

Rtuť (Hg) je chemický prvek, který je stříbřité barvy, za normální teploty kapalný, zařazený mezi přechodné kovy. Je používán jako součást baterií, teploměrů, či dezinfekčních prostředků [66]. Do prostředí se dostává i emisemi

ze spalování odpadu a černého uhlí a také z některých průmyslových výroby, například pražením ocelku během výroby železa [68].

Rtuť je prvkem, u něhož je z toxikologického hlediska významná forma vazby v potravinách. Rtuť, včetně jejích sloučenin, je pro člověka vysoce toxická. I relativně nízké dávky mohou u člověka vážně poškodit vývoj a nervový systém. Smrtelná dávka při požití rtuti je pouze 1 gram [66]. Dále jsou s rtutí spojovány i s možné škodlivé účinky na reprodukční systém. Rtuť v anorganické formě je v trávicím traktu vstřebávána pouze nepatrně, ale je ukládána v ledvinách, kde způsobuje poruchy funkce [66]. Oproti tomu organické sloučeniny rtuti jsou trávicím traktem téměř kompletně vstřebány a jsou rozváděny krví po celém lidském těle. Organická rtuť má vysoce bioakumulační potenciál a do těla se dostává nejen vdechováním a trávicím traktem, ale také přes pokožku [69].

Přípustné mezní hodnoty pro obsah rtuti v rybách jsou stanoveny příloze k Nařízení komise (EU) 2022/617, a sice podle druhu ryb v rozmezí 0,3 až 1,0 mg/kg [70]. V suplementech, tedy v doplňcích stravy, je výše uvedeným nařízením stanoven limit rtutě 0,1 mg/kg [70].

3.6.2 Olovo

Olovo (Pb) je chemický prvek modrobílé barvy řadící se mezi kovy. Do prostředí se dostává především zplodinami z průmyslových výroben [68]. Rovněž v půdě je obsažen ve vysoké míře, nicméně do rostlin se skrze jejich kořeny dostává jen minimálně. Jeho výskyt je spíše na povrchu rostlin ve formě prachu, proto bývá olovem nejvíce kontaminované ovoce a zelenina, které mají velký, chlupatý či voskový nebo drsný povrch, na kterém prach olova snadněji ulpí [69]. K předcházení zvýšeného příjmu olova do organismu je vhodné ovoce a zeleninu se zvýše zmíněným povrchem důkladně omýt nebo oloupat.

V živočišných potravinách se olovo nejčastěji vyskytuje v ledvinách a játrech, a to z důvodu kontaminovaných krmiv, které zvířata pozřou [71].

Akutní otrava olovem je vzácná, nicméně projevuje se bolestmi břicha, chudokrevností a zácpou. Z dlouhodobého hlediska se olovo hromadí v kostech, játrech a ledvinách, a tím je poškozují. Dále olovo způsobuje anémii. Ta je zapříčiněna snížením množství hemoglobinu v erytrocytech, které olovo způsobuje. Tím způsobuje i poškození periferního centrálního nervového systému, což má za následek poruchu hybnosti či poškození mozku [71].

Přípustné maximální limity olova v některých potravinách jsou stanoveny v příloze k Nařízení komise EU č. 2021/1317. U doplňků stravy je stanoven mezní limit 3,0 mg/kg [72]. U ovoce a zeleniny je limit stanoven dle jejich druhu a pohybuje se v rozmezí 0,1 až 0,2 mg/kg [72].

3.6.3 Kadmium

Kadmium (Cd) je chemický prvek bílostříbrné barvy. Jeho výskyt v přírodě je vzácný, nejčastěji se nachází jako příměs rud zinku nebo olova. V průmyslu je potřebný pro výrobu nikel-kadmiových akumulátorů, příp. nachází využití v elektroprůmyslu jako slitina s cínem a stříbrem sloužící k pájení kontaktů [68].

Co se týče jeho účinků na lidský organismus, tak se jedná o vysoce bioakumulativní těžký kov. Je karcinogenní, teratogenní (poškozující plod) a do těla se dostává vdechnutím nebo pozřením [73]. Vdechnutí cigaretového kouře má vysoký podíl na celkovém pronikání kadmia do lidského organismu. Kadmium má negativní vliv na kardiovaskulární systém, poškozují především ledviny a kostní tkáň [69].

Dle přílohy k Nařízení komise (EU) 2021/1323 je stanoven limit kadmia v doplňcích stravy na 3,0 mg/kg, ale to pouze v suplementech vyrobených

z mořských řas [74]. V ostatních typech doplňků je limit stanoven na 1,0 mg/kg [74]. Vyšší limitní hodnoty pro suplementy z mořských řas jsou odůvodněny tím, že řasy kadmium přirozeně akumulují. Pro potraviny se limitní hodnoty dle přílohy k výše uvedenému nařízení pohybují v hodnotách 0,05 mg/kg u masa, 0,1 mg/kg u obilovin a v rozmezí 0,02 – 0,2 mg/kg u zeleniny a ovoce v závislosti na jejich druhu [74].

3.6.4 Arsen

Arsen (As) je polokovový prvek, kovově šedé barvy, který se vyskytuje převážně ve sloučeninách. Nejčastěji ve sloučeninách s kyslíkem, železem a sírou nebo s uhlíkem a vodíkem [75]. Samotný kovový arsen není toxický, ale v těle se přeměňuje na toxické sloučeniny. Z toxikologického hlediska jsou nejvýznamnější sloučeniny oxid arsenitý nebo arsenovodík. Anorganické sloučeniny arsenu jsou mnohem více toxické než organické [76]. Z hlediska nebezpečnosti patří arsen mezi mutagenní a karcinogenní látky. Při dlouhodobému vystavení arsenu je zvýšené riziko vzniku karcinomu kůže, plic, jater a prostaty [76]. Nejvyšší koncentrace arsenu bývá obsažena v rýži, listové zelenině nebo mořských plodech [77].

V příloze Nařízení komise (EU) 2015/1006 jsou stanoveny maximální limity pro potraviny, ale anorganický arsen je limitován pouze v rýži a rýžových výrobcích (pufované chlebíčky, oplatky, ...) v hodnotách od 0,1 do 0,3 mg/kg [78].

3.7 Způsoby detekce alkaloidů

Existuje několik způsobů, jakými lze detekovat alkaloidy. Nejjednodušší způsob, který byl i jako první použit, byla papírová chromatografie [79]. Další metodou, která se užívá pro detekci alkaloidů, je tenkovrstvá chromatografie. Je založena na podobném principu jako metoda PC s rozdílem, že se detekce

provádí na desce tenké vrstvy okolo 250 μm , která bývá ze skla, hliníku nebo plastu [79].

Obecně je chromatografie souhrnné označení pro fyzikálně chemické metody využívající se k separaci analytu mezi pohyblivou (mobilní) a nepohyblivou (stacionární) fází. Pohyblivá fáze může být plynná nebo kapalná. Nepohyblivá fáze je zpravidla kapalná nebo pevná [79]. Podle skupenství mobilní fáze lze dělit chromatografii na plynovou a chromatografii kapalinovou. Kapalinová chromatografie (dále jen "LC") je metodou pro separaci složek vzorku unášených kapalnou pohyblivou fází, přičemž pohyblivou fází v tomto případě představuje rozpouštědlo. Samotný vzorek musí být rozpustný v tomto rozpouštědlu a není reaktivní, to znamená, že se nesmí nevratně vázat na nepohyblivou fází [79]. Na separaci alkaloidů bývá nejčastěji užita metoda vysokoúčinné kapalinové chromatografie (High Performance Liquid Chromatography - dále jen "HPLC") [80]. Tato metoda je založena na rozdělení analytů na základě jejich distribuce mezi nepohyblivou a pohyblivou fází, přičemž tyto fáze jsou kapalné. Tato chromatografická metoda se tedy využívá k separaci složek vzorku a následné identifikaci analytů. Pro multikomponentní analýzu složitých směsí organických látek je využíváno výše zmíněných chromatografických metod spojených s následnou hmotnostní spektrometrií (Mass Spectrometry – dále jen "MS") [81]. Metoda MS je podobně jako chromatografie separační technikou. Separace je však založena na interakci nabitých částic s elektrickým nebo magnetickým polem ve vakuu [79].

4 METODIKA

4.1 Nákup vzorků kratomu

Pro účely této diplomové práce bylo zakoupeno celkem 5 produktů kratomu. Těchto 5 vzorků bylo náhodně vybráno a zakoupeno na 3 různých místech, a sice 1 vzorek z automatu, 2 přes online inzerční web a 2 na e-shopu.

4.2 Chemická analýza

Všechny vzorky byly následně zaslány k provedení analýz v laboratoři na univerzitách Vysoké školy chemicko-technologické v Praze (dále jen "VŠCHT"), konkrétně v Metrologické a zkušební laboratoři a v laboratoři České zemědělské univerzity v Praze (dále jen "ČZU"). V případě Metrologické a zkušební laboratoře byla provedena kvalitativní a kvantitativní analýza dodaných pěti vzorků za pomoci kapalinové chromatografie a hmotnostní spektrometrie ke stanovení množství alkaloidů mitragyninu a 7-OH-M. V laboratoři ČZU byla provedena chemická analýza ke stanovení množství obsažených těžkých kovů a jiných prvků pomocí optické emisní spektrometrie.

4.2.1 Stanovení množství alkaloidů

Metrologická a zkušební laboratoř při VŠCHT funguje jako akreditované pracoviště, u kterého si lze objednat analýzu přítomnosti požadovaných látek, ať už se jedná o akademickou nebo komerční sféru. Laboratoř po analýze předá oficiální protokol s naměřenými výsledky a případně certifikát, že daná látka splňuje dané požadavky.

Do laboratoře byly zaslány vzorky po 5 gramech z každého balení. K analýze obsahu mitragyninu a 7-OH-M byl použit přístroj Agilent 6560 Ion Mobility Q-TOF LC/MS od firmy Agilent Technologies. Ten využívá vysokoúčinné kapalinové chromatografie v kombinaci s vysokorozlišovacím tandemovým

hmotnostním spektrometrem s analyzátozem doby letu a kvadrupólem (Q-TOF). Jako iontový zdroj je použit Agilent Jet Stream.

4.2.2 Stanovení množství těžkých kovů a jiných prvků

Pro stanovení množství těžkých kovů ve vzorcích kratomu byla oslovena ČZU. Ta má rozsáhlé zkušenosti s podobnými měřeními, nedávno publikovala podobnou studii na vybraných druzích tropického ovoce z Kamobdži [82].

Metoda měření je zahájena rozpuštěním vzorků v pH kyselém prostředí. Během toho jsou vzorky umístěny do teflonové nádoby s kyselinou dusičnou. Poté se nádoba uzavře a zahřeje na 120°C. Roztok je následně naředěn deionizovanou vodou a přefiltrován přes 0,45 μ m nylonový diskový filtr. Když je příprava dokončena, použije se optický emisní spektrometr s indukčně vázaným plazmatem, kde se sledují spektrální čáry odpovídající přítomnosti daného prvku. Zkoumané prvky a jejich odpovídající vlnové délky jsou uvedeny v tabulce č. 2.

Z každého vzorku kratomu byly následně odebrány další 3 vzorky, ve kterých bylo stanovováno množství výše uvedených prvků. Toto množství je vyjádřeno jako průměrná hodnota \pm standardní odchylka v mg/100g sušiny.

V diskuzní části budou komparovány tyto výsledky se stanovenými limity pro těžké kovy v potravinách a suplementech. Pro účely této diplomové práce bude pozornost věnována arsenu, olovu a kadmiu.

Tabulka 2: Vlnové délky analyzovaných prvků [82]

Prvek	Emitovaná vlnová délka [nm]	Prvek	Emitovaná vlnová délka [nm]
Antimon	206,8	Kobalt	237,9
Arsen	189,0	Křemík	251,6
Baryum	493,4	Mangan	259,4
Beryllium	234,9	Měď	327,4
Bor	209,0	Olovo	220,4
Draslík	766,5	Síra	180,7
Fosfor	177,5	Sodík	589,6
Hliník	396,2	Vanad	292,4
Hořčík	280,3	Vápník	396,8
Chrom	267,7	Zinek	202,5
Kadmium	226,5	Železo	259,9

4.3 Farmakokinetický model

Na základě výsledků chemické analýzy bude namodelována situace běžné dávky kratomu a vývoj koncentrace mitragyninu v krevní plazmě v čase. Vzhledem k nedostupnosti dostatečného množství experimentálních dat v literatuře a chybějící studii, která by se snažila vytvořit detailnější model působení v organismu, bude použit jednokompartmentový model.

Jedná se o nejjednodušší farmakokinetický model, který předpokládá, že účinná látka je rovnoměrně distribuovaná do tkání. Výsledný model tedy obsahuje jen jeden kompartment, do kterého je účinná látka přivedena s rychlostí

charakterizovanou *absorpční konstantou* k_a a vystupuje z kompartmentu úměrně *eliminační konstantě* k_e [83].

Hodnotu *eliminační konstanty* lze vypočítat jako podíl *clearance* C_L a *distribučního objemu* V_D [83].

$$k_e = \frac{C_L}{V_D} \quad (1)$$

A poté lze z této hodnoty získat i *poločas eliminace* $t_{\frac{1}{2}}$

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{k_e} \approx \frac{0,693}{k_e} \quad (2)$$

Samotný *eliminační děj* budeme předpokládat, že probíhá lineárně, což potvrzují i některé studie [42].

Absorpční konstanta poté úzce souvisí s *maximální koncentrací* C_{\max} a čase dosažení této koncentrace t_{\max} . Rovnice popisující výpočet C_{\max} a t_{\max} lze nalézt v literatuře [83].

Pro určení *absorpční konstanty*, ale budeme již vycházet ze znalosti času t_{\max} pro dosažení *maximální koncentrace* z dostupné studie [42]. Poté *iterativním způsobem* bude zpřesňována hodnota k_a tak, aby *koncentrační křivka* dosáhla maxima právě v čase t_{\max} .

5 VÝSLEDKY

Na základě metod popsaných v předchozí kapitole je níže popsán průběh nákupu vzorků kratomu se zaměřením na způsob prodeje tohoto produktu ze strany prodejců. V kapitolách 5.2 a 5.3 jsou uvedeny následné výsledky chemických analýz těchto jednotlivých zakoupených vzorků kratomu.

5.1 Detaily k nákupu vzorků

Pro účely této diplomové práce bylo zakoupeno 5 náhodně vybraných vzorků na 3 různých místech, tedy od 3 prodejců, a sice 1 vzorek byl nakoupen z automatu u benzínové čerpací stanice v Kladně, 2 přes online inzerční web Bazos.cz a 2 na e-shopu s kratomovými produkty, viz tabulka č. 3. V době zpracování této diplomové práce nebyl kratom ani žádný z jeho alkaloidů na seznamu návykových látek v Nařízení vlády č. 463/2013 Sb. Tyto nakoupené produkty mají různé názvy, jedná se však vždy o namletou sušinu rostliny *Mitragyna Speciosa*. E-shopy obecně rozlišují své produkty podle barev na bílý, zelený a červený kratom. To souvisí se stářím rostliny, ve kterém byly listy otrhány. Bílá barva značí mladou rostlinu, zelený středně starou a červená vyzrálou. Neznamená to však, že by kratom byl zbarven sytější danou barvou, jedná se spíše o zelenou barvu s odstínem bílé, příp. červené [84]. Takovéto rozdělení na výše uvedené barvy se však dočítáme pouze na e-shopech prodejců nebo internetových fórech. Ve vědeckých publikacích nebývá zmínka o barevných druzích kratomu. Pro účely této diplomové práce byly zakoupeny 2 vzorky bílého kratomu, 2 vzorky zeleného a 1 vzorek bez barevného určení.

Cena kratomu se pohybuje v rozmezí 400-1000 Kč / 100 gramů. Zakoupená balení, jejich velikosti a ceny jsou uvedeny v tabulce č. 3.

Tabulka 3: Přehledová tabulka zakoupených a analyzovaných vzorků (Zdroj: autorka DP).

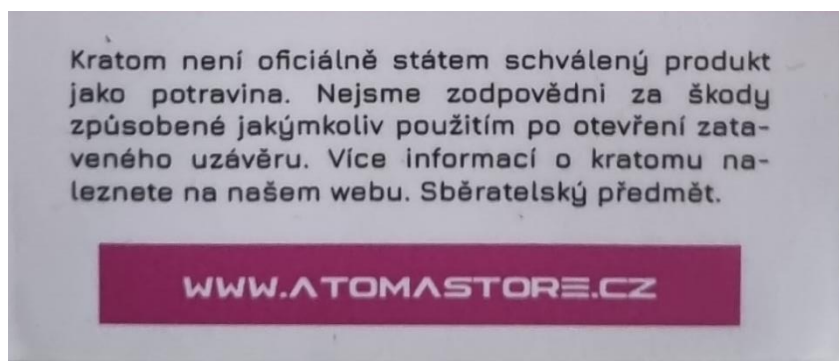
Číslo vzorku	Označení	Místo nákupu	Množství	Cena
1	Kratom Green Maeng Da	Automat (PrimaTank, Huťská, Kladno) od společnosti www.atomastore.cz	50 gramů	350 Kč (600 Kč/100 gramů)
2	White Tai	www.bazos.cz	50 gramů	200 Kč (400 Kč/100 gramů)
3	Maeng Da	www.bazos.cz	25 gramů	100 Kč (400 Kč/100 gramů)
4	Kratom Premium White Maeng Da	www.realkratom.cz	50 gramů + 15 gramů gratis	450 Kč (900 Kč/ 100 gramů)
5	Kratom Premium Green Entikong	www.realkratom.cz	25 gramů + 10 gramů gratis	250 Kč (1000 Kč/100 gramů)

Všechny vzorky kratomu byly od výrobce zabaleny v neprůhledných uzavíratelných sáčcích, v tzv. Doypack, přičemž vrchní část sáčku nad zipem byla ve všech případech svařena. Fotografie sáčků, včetně popisu na obalu jsou zobrazeny na obrázcích č. 4 až 11.



Obrázek 4: Vzorek kratomu č. 1 (zdroj: autorka DP)

Vzorek č. 1 vyfocený na obrázku č. 4 byl zakoupen dne 17. 07. 2022 v automatu společnosti Atoma Store u benzinové čerpací stanice PrimaTank v Kladně v ul. Hušská za 350 Kč za 50 gramů. V popisku na obalu je uvedeno, že "kratom není oficiálně státem schválený produkt jako potravinu", jak je uvedeno na obrázku č.5.



Obrázek 5: Detail popisku na balení vzorku č. 1 (Zdroj: autorka DP)

Na obrázku č. 6 je vyfotografován automat, kdy kromě Kratomu byly v automatu k zakoupení produkty s obsahem kanabidiolu (zkráceně "CBD"). V automatu šla uskutečnit platba mincemi, bankovkami i platební kartou.



Obrázek 6: Automat Atoma Store v Kladně (zdroj: autorka DP)

Vzorek č. 2 byl nakoupen prostřednictvím internetového portálu Bazos.cz od prodejce z Tábora v srpnu roku 2022 společně se vzorkem č. 3. Prodejcem byla fyzická osoba, nejednalo se o firmu zabývající se prodejem kratomových či jiných produktů. První vzorek byl nakoupen v množství 50 gramů za 200 Kč. Druhý vzorek v množství 25 gramů za 100 Kč. V popisu produktu bylo uvedeno pouze: „Prodám kratom v množství 25 gramů za 100 Kč nebo 50 gramů za 200 Kč, odrůdy White Tai a Maeng Da“. Jiný popis k produktu nebyl. Na obrázku č. 7 a 8 jsou vyfotografovány vzorky č. 2 a 3 v balení, ve kterém od prodejce dorazily.



Obrázek 7: Vzorek kratomu č. 2 (Zdroj: autorka DP)



Obrázek 8: Vzorek kratomu č. 3 (Zdroj: autorka DP)

Vzorek č. 4 a 5 byl zakoupen na internetových stránkách obchodu realkratom.cz, kterou provozuje firma Realk Syndikat s.r.o. Tyto produkty byly zakoupeny v září 2022 a bylo zakoupeno 50 gramů Kratom Premium White

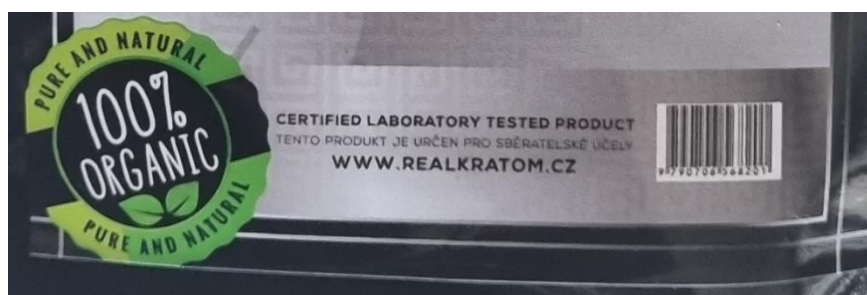
Maeng Da za 450 Kč a 25 gramů Kratom Premium Green Entikong za 250 Kč.
Fotografie lze vidět na obrázku č. 9 a 10.



Obrázek 9: Vzorek kratomu č. 4 (Zdroj: autorka DP)



Obrázek 10: Vzorek kratomu č. 5 (Zdroj: autorka DP)



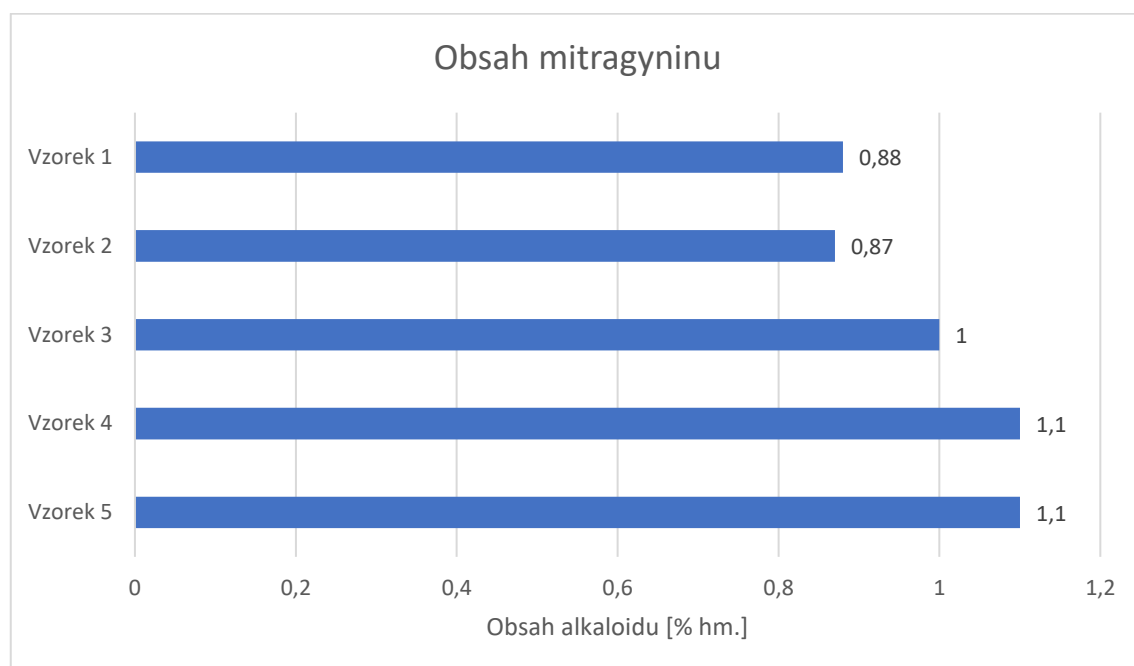
Obrázek 11: Detail popisku na balení u vzorku č. 4 a 5 (Zdroj: autorka DP)

Na předních stranách obalů vzorku č. 4 a 5 je uvedeno: „Tento produkt je určen pro sběratelské účely“, viz obrázek 11. Dále je nad tímto popisem napsáno, že je produkt testován certifikovanou laboratoří. Na stránkách prodejce jsou k dispozici k nahlédnutí certifikáty o provedeném testování na přítomnost těžkých kovů a na přítomnost koliformních bakterií, salmonely, stafylokoka

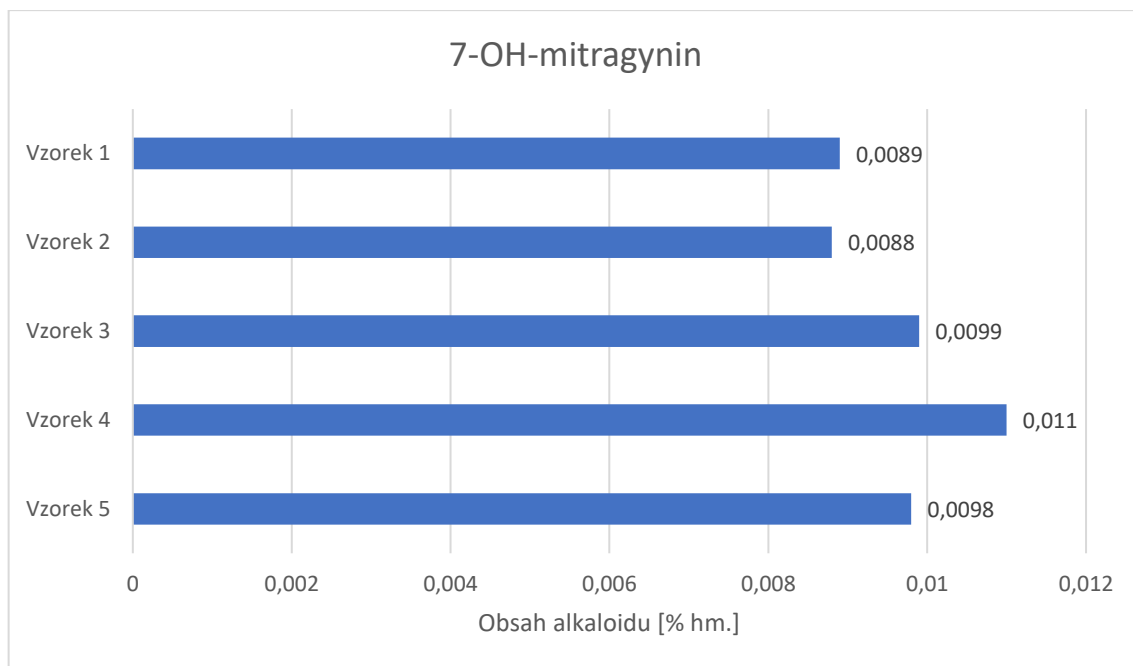
a plísňě. Tyto analýzy byly provedeny jednorázově u tří prodejcem vybraných vzorků kratomu.

5.2 Stanovené množství vybraných alkaloidů

Metrologickou laboratoří při VŠCHT byly ve všech pěti vzorcích stanoveny analyty mitragyninu a 7-OH-M v různých procentuálních zastoupení, která jsou uvedena v případě mitragyninu na obrázku č. 12 a v případě 7-OH-M č. 13.



Obrázek 12: Obsah mitragyninu v analyzovaných vzorcích (Zdroj: autorka DP dle výsledků analýzy)



Obrázek 13: Obsah 7-OH-M v analyzovaných vzorcích (Zdroj: autorka DP dle výsledků analýzy)

Měření jsou zatížena rozšířenou nejistotou, která se v případě mitragyninu pohybovala u jednotlivých vzorků v rozmezí 0,1 % - 0,11 % a v případě 7-OH-M v rozmezí 0,0016 % - 0,0020 %.

Protokoly o zkouškách jsou přílohou této diplomové práce.

Hodnoty v tabulce č. 4 představují průměrné množství obsažených alkaloidů mitragyninu a 7-OH-M, které se dostanou do organismu v závislosti na užití dávce kratomu. Na základě zprůměrovaných výsledků z chemické analýzy bude uvažován obsah 1 % hmotnostní mitragyninu a 0,1 % hmotnostní 7-OH-M. Spodní řádek představuje střední smrtnou dávku kratomu v případě orální aplikace u 70 kg člověka. Tato hodnota byla vypočítána z již známé hodnoty LD₅₀ v případě orální aplikace mitragyninu u krys, která představuje 200 mg/kg, přičemž hmotnost testovaných krys byla 225 ± 25 gramů [50]. Tyto hodnoty byly dosazeny do vzorce (3) pro přepočítání dávek mezi lidmi a zvířaty [88]:

$$LD_{50}^{\text{člověk}} = LD_{50}^{\text{Krysa}} \sqrt[3]{\frac{m_{\text{Krysa}}}{m_{\text{člověk}}}}, \quad (3)$$

kde $LD_{50}^{\text{člověk}}$ a LD_{50}^{Krysa} značí smrtelnou dávku pro 50 % lidí v mg/kg, resp. krys a $m_{\text{člověk}}$ a m_{Krysa} značí hmotnost člověka, resp. krysy [88].

Tabulka 4: Obsah mitragyninu a 7-OH-M v závislosti na dávce kratomu (Zdroj: autorka DP dle výsledků analýzy)

Užitá dávka kratomového prášku (g)	Obsah mitragyninu (g)	Obsah 7-OH-M (g)
5	0,05	0,005
6	0,06	0,006
7	0,07	0,007
8	0,08	0,008
9	0,09	0,009
10	0,1	0,01
11	0,11	0,011
12	0,12	0,012
13	0,13	0,013
14	0,14	0,014
15	0,15	0,015
207	$LD_{50} = 2,07$	0,207

5.3 Obsah těžkých kovů a jiných prvků

Pro měření obsahu těžkých kovů a jiných prvků byl každý z 5 vzorků rozdělen na 3 menší vzorky, tj. dohromady bylo provedeno 15 měření. Z těchto měření jsem pro každý vzorek kratomu vypočítala aritmetický průměr a směrodatnou odchylku a výsledky zanesla do tabulky č. 5 a č. 6. V některých případech je množství daného prvku menší, než je minimální množství měřitelné použitou metodou. V tom případě je u prvku uvedeno, že množství je menší než (<) detekční limit. Zároveň jsou výsledky zaokrouhleny na jedno desetinné místo, protože detekční limity se pohybují řádově v desetinách mg/kg.

V ojedinělých případech nastala situace, že ze tří měření daného vzorku vyšlo jedno z nich pod detekčním limitem nebo vyšlo nižší než referenční měření. V takovém případě se dané měření nezapočítávalo do celkové statistiky. To nastalo v případě vzorku č. 1 při měření niklu a olova, vzorku č. 2 při měření křemíku, vzorku č. 3 při měření chromu a křemíku, vzorku č. 4 při měření chromu a křemíku a vzorku č. 5 při měření manganu a křemíku.

Ve čtyřech případech byla dokonce naměřena pouze jedna hodnota, a sice u vzorku č. 3 v případě niklu, u vzorku č. 4 při měření olova a u vzorku č. 5 při měření obsahu sodíku a olova. U těchto statistik je jako směrodatná odchylka uvedena 0.

Tabulka 5: Obsah vybraných prvků v analyzovaných vzorcích kratomu I.

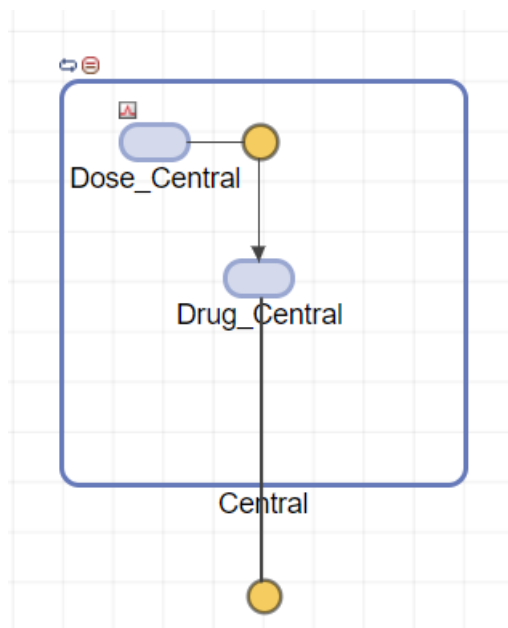
Prvek	Vzorek 1 [mg/kg]	Vzorek 2 [mg/kg]	Vzorek 3 [mg/kg]
Antimon	<0,8	<0,8	<0,8
Arsen	<0,7	<0,7	<0,7
Baryum	14,6 ± 2,5	57,8 ± 50,3	28,1 ± 26,4
Beryllium	<0,7	<0,7	<0,7
Bor	<0,7	<0,7	<0,7
Draslík	6926,2 ± 337,5	8476,6 ± 723,5	8025 ± 97,4
Fosfor	1450,3 ± 87,7	1672 ± 143,5	1651,8 ± 14,1
Hliník	227,8 ± 99,8	212,3 ± 20,6	306,7 ± 123,5
Hořčík	2251,3 ± 105,5	2395,6 ± 184	2353,1 ± 36,2
Chrom	<0,1	<0,1	<0,1
Kadmium	<0,02	<0,02	<0,02
Kobalt	<0,2	<0,2	<0,2
Křemík	82,6 ± 46,7	26,4 ± 8,4	53,4 ± 3,6
Mangan	1789,5 ± 97,9	1657,6 ± 129,8	1065,5 ± 12,8
Měď	16,2 ± 2,7	18,1 ± 3,3	15,4 ± 1,1
Nikl	0,4 ± 0,3	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0
Olovo	0,2 ± 0,1	<0,2	<0,2
Síra	1701,5 ± 108,1	1766,7 ± 157,3	1563,4 ± 18,1
Sodík	156,1 ± 133,4	48,6 ± 44,3	193,6 ± 218,4
Vanad	<0,1	<0,1	<0,1
Vápník	5954,6 ± 444,4	4667,8 ± 338,9	4196,6 ± 157
Zinek	19 ± 1,9	22,8 ± 9,9	17,7 ± 0,5
Železo	278,2 ± 3,6	241,8 ± 90,2	238,3 ± 172

Tabulka 6: Obsah vybraných prvků v analyzovaných vzorcích kratomu II.

Prvek	Vzorek 4 [mg/kg]	Vzorek 5 [mg/kg]
Antimon	<0,8	<0,8
Arsen	<0,7	<0,7
Baryum	17,5 ± 3,2	27,9 ± 19,3
Beryllium	<0,7	<0,7
Bor	<0,7	<0,7
Draslík	7226,8 ± 154,9	6255,9 ± 292,6
Fosfor	0,4 ± 0,2	0,1 ± 0,1
Hliník	181,1 ± 5	116,8 ± 3,5
Hořčík	2489,3 ± 35,1	2815,2 ± 144,7
Chrom	<0,1	<0,1
Kadmium	<0,02	<0,02
Kobalt	<0,2	<0,2
Křemík	47,2 ± 6,1	54,4 ± 6,8
Mangan	2489,3 ± 35,1	2815,2 ± 144,7
Měď	13,1 ± 0,8	11,7 ± 1,2
Nikl	0,4 ± 0,2	0,1 ± 0,1
Olovo	0,2 ± 0	0,5 ± 0
Síra	1827,7 ± 39,1	1810,8 ± 89,7
Sodík	75 ± 58	41,3 ± 0
Vanad	<0,1	<0,1
Vápník	4872,8 ± 88,6	5717,5 ± 277,4
Zinek	22,6 ± 1,6	15,8 ± 1,2
Železo	188,5 ± 4,7	110,5 ± 20,4

5.4 Modelování farmakokinetiky

V programu Matlab s rozšiřujícím modulem SimBiology byl vytvořen jednokompartmentový model z dostupné knihovny modelů. Jako „Dosing Type“ byl zvolen bolus a „Elimination Rate“ bylo zvoleno Linear {Clearance, Volume}. Takto definovaný model je znázorněn na obrázku č. 14.



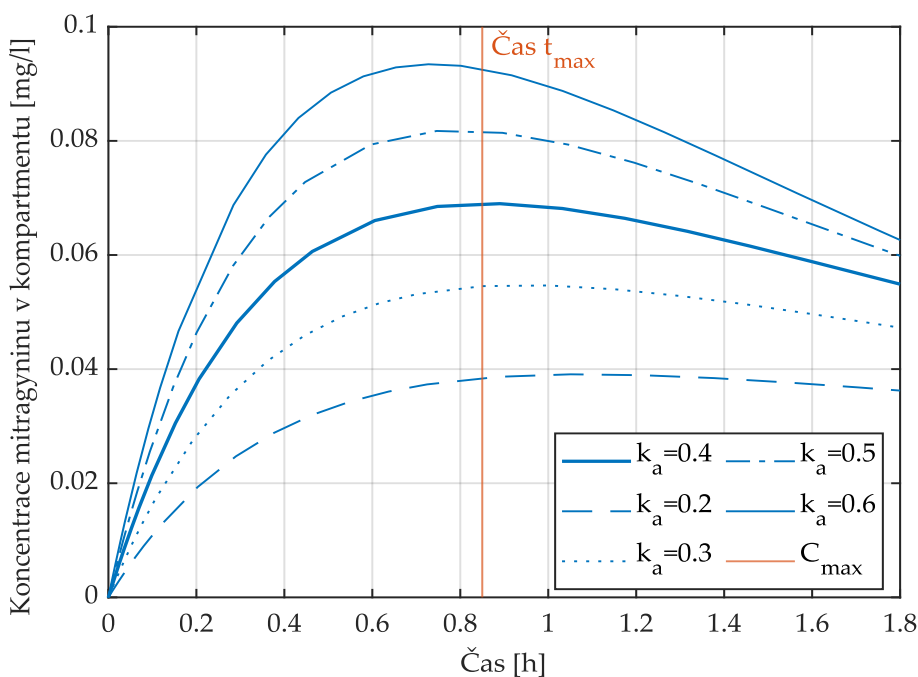
Obrázek 14: Jednokompartmentový model v SimBiology, Matlab (Zdroj: autorka DP)

Dose_Central značí vstupní dávku do kompartmentu, Drug Central reprezentuje samotný kompartment a žlutá kolečka značí reakce, tj. absorpce a eliminace. Výpočet eliminační konstanty byl načten spolu s modelem a požaduje znalost clearance a distribučního objemu. Hodnota clearance byla vypočítána ze znalosti C_L/F , kde F značí biodostupnost. Tato hodnota získána ze studie je rovna $98,1 \pm 51,3$ L/h kg [42]. Ze stejné studie pochází i hodnota V_d/F , která je rovna $38,0 \pm 24,3$ L/kg [42]. Rozpětí parametrů je značné, proto se v dalším omezím pouze na jejich střední hodnoty. Zároveň není známá hodnota biodostupnosti mitragyninu, jediná dostupná hodnota F je k nalezení ze studie

na myších $3,0 \pm 1,5$ % [85]. Jako hmotnost modelovaného subjektu bylo nastaveno 70 kg. Výpočet absolutní clearance a distribučního objemu kompartmentu je tedy v modelu nastaven jako vynásobení hodnot CL/F a V_d/F jejich biodostupností a hmotností. Následným dosazením do vztahu (1) získáme výslednou eliminační konstantu $k_e = 2,58 \text{ h}^{-1}$.

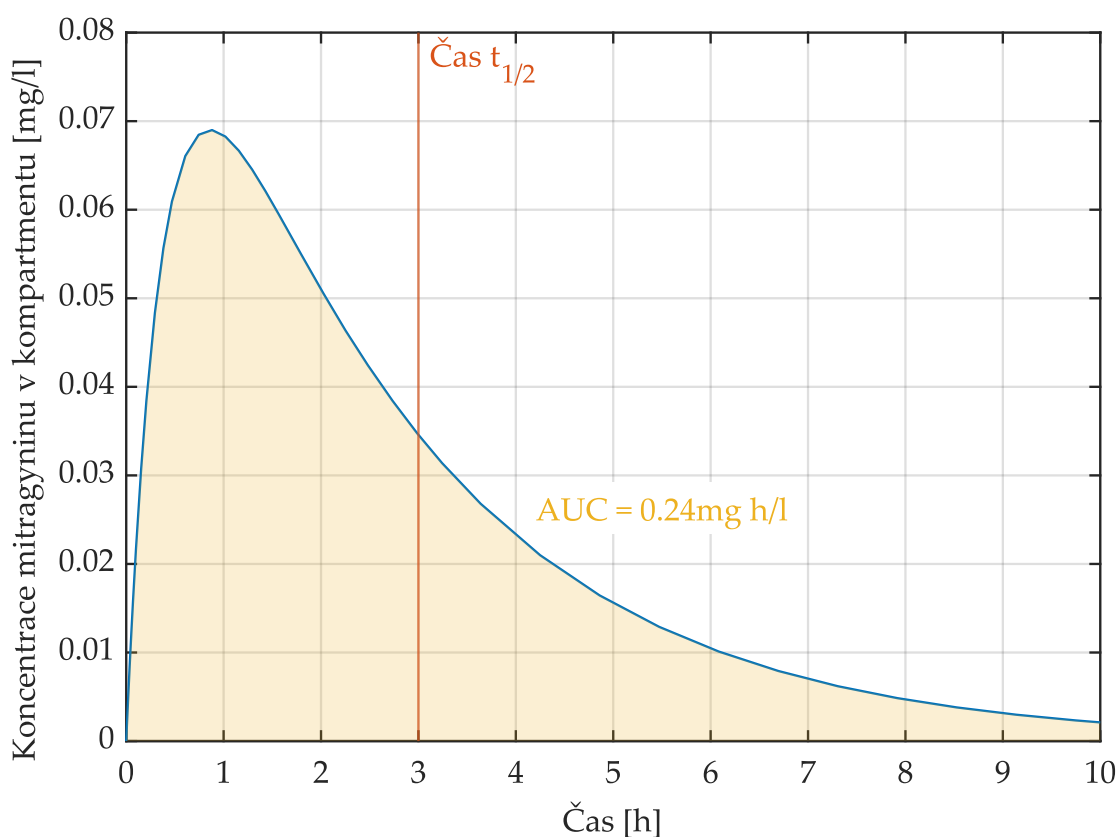
Dále bylo uvažováno, že běžná dávka kratomu je 5 gramů. Z výsledků chemické analýzy zakoupených vzorků plyne, že množství přijatého mitragyninu z této dávky kratomu je roven přibližně jedné setině této hodnoty, tj. 50 miligramů.

První krok k simulování časového vývoje koncentrace mitragyninu bylo stanovení absorpční konstanty. V obrázku č. 15 jsou vyneseny profily okolo času t_{\max} pro různé hodnoty absorpční konstanty k_e . Maximální koncentrace v čase $t=0,83 \text{ h}$ bylo dosaženo s hodnotou absorpční konstanty $k_e = 0,4 \text{ h}^{-1}$. Tato hodnota pak byla dále používána pro další simulace.



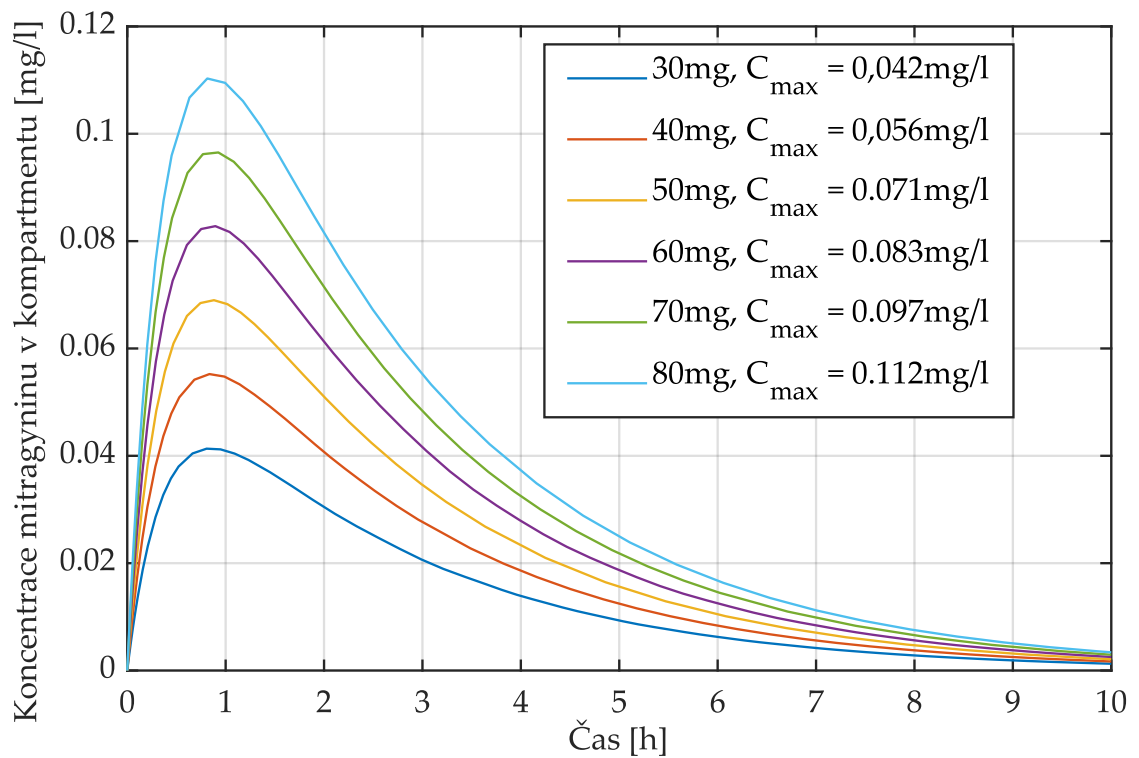
Obrázek 15: Model farmakokinetiky – t_{\max} (Zdroj: autorka DP)

Průběh koncentrace mitragyninu v kompartmentu po podání jedné dávky po dobu 10 hodin je vyobrazen na obr. 16. Pokles na polovinu hodnoty maximální koncentrace nastal 2,15 hodin po dosažení maxima, tj. téměř 3 hodiny po podání mitragyninu. Často sledovaným parametrem bývá plocha pod křivkou, která po numerické integraci pomocí trapézoidální metody vychází $AUC_{0 \rightarrow 24h} = 0,24 \text{ mg h/l}$. K stanovení její hodnoty byl simulován průběh po dobu 24 hodin.



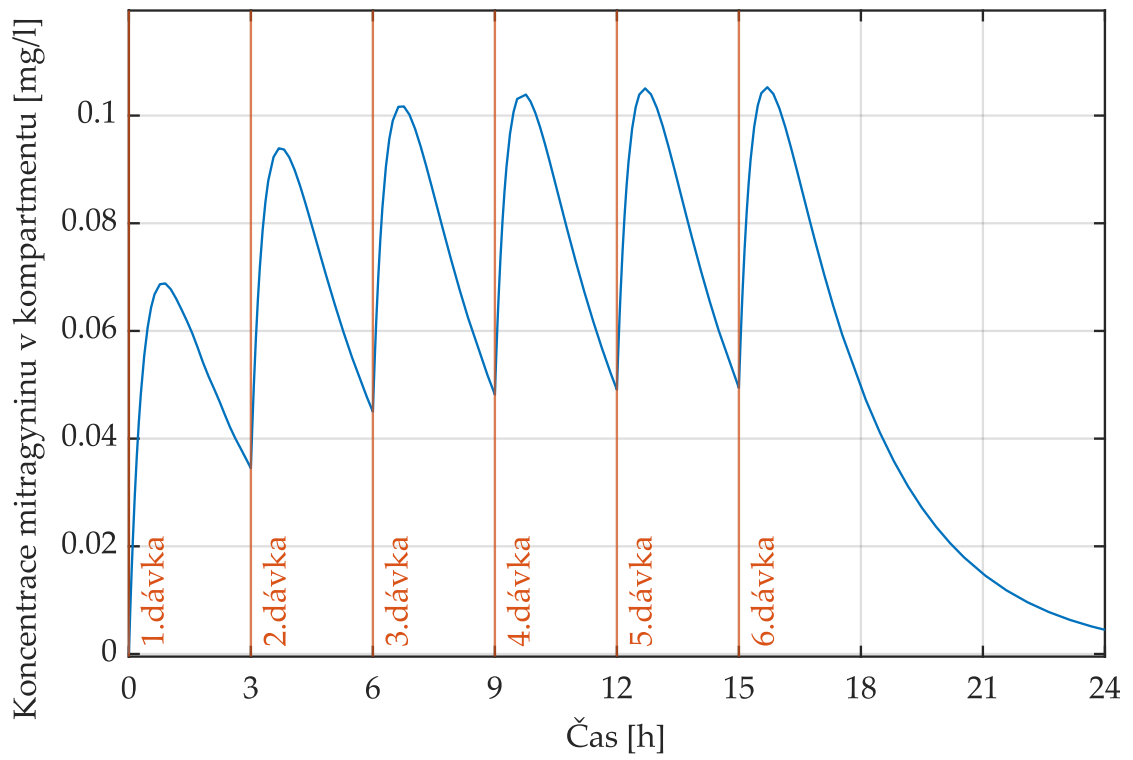
Obrázek 16: Model farmakokinetiky – poločas eliminace (Zdroj: autorka DP)

Dále byl studován vliv velikosti dávky na hodnotu maximální koncentrace. Ta je lineárně závislá na vstupní dávce s lineárním koeficientem 1,4. To je výrazný rozdíl oproti výsledkům z experimentu, kde tato hodnota je rovna 3,5 [42]. Na obrázku č. 17 jsou vykresleny časové průběhy koncentrace mitragyninu v závislosti na vstupní dávce.



Obrázek 17: Model farmakokinetiky - maximální koncentrace (Zdroj: autorka DP)

Na závěr byla provedena simulace opakovaného užití mitragyninu po 3 hodinách v celkem 6 dávkách. Z obrázku č. 18 je patrné, že opakovaným podáváním mitragyninu dochází již po 3. dávce k saturaci maximální hodnoty, a ta se již po dalších podáních nezvyšuje. V případě tedy, že jednotlivé dávky mají mezi dobou podání interval délky alespoň doby poklesu na $\frac{1}{2}$ maxima koncentrace, tak nelze dosáhnout výrazně vyšších hodnot.



Obrázek 18: Model farmakokinetiky: opakované užití mitragyninu (Zdroj: autorka DP)

6 DISKUZE

Kapitola je rozdělena na čtyři části, kdy v první části bude stručně diskutováno o možných porušení zákona ze strany prodejců související s uváděním produktu na trh, která byla zjištěna při nákupu vzorků. V druhé části bude diskutováno o obsaženém množství alkaloidů a o množství potenciálně nebezpečných příměsí. Ve třetí části bude diskutováno o možné synergii s jinými návykovými látkami, ke které může dojít užíváním kratomu v kombinaci s těmito látkami. Závěrečná část diskutuje samotný farmakokinetický model a jeho přesnost.

6.1 Problematika uvádění kratomu na trh

Popisek na obalu u vzorku č. 1, ve kterém je uvedeno, že "kratom není oficiálně státem schválený produkt jako potravinu", by se dalo spekulovat o možném porušení zákona. Tato formulace je na hranici porušení článku 7 odstavce 1 písmene a) nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 1169/2011, o poskytování informací o potravinách spotřebitelům, který zní: „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." SZPI na svých stránkách doporučuje prodejcům používat formulaci: „výrobek není potravinou – v žádném případě neslouží ke konzumaci samostatně ani ve směsi s jinými látkami“. V případě, že bude sice kratom nabízen jako nepotravinářské zboží, ale v popisu bude odkaz na potravinářské právní předpisy, SZPI může považovat toto nabízení jako nabízení potravin označené zavádějícím způsobem a může prodejce postihovat za přestupek dle § 17 odst. 2 písm. b) zákona č. 110/1997 Sb., o potravinách a tabákových výrobcích. Za tento přestupek může být uložena pokuta až do výše 50 milionů Kč (§ 17f písm. d)

ZOPTV). Formulace uvedená na vzorku č. 1 by se tedy dle výše uvedeného tvrzení SZPI dala považovat za odkazování na potravinářské právní předpisy.

U vzorku č. 2 a 3 naopak chybí jakýkoliv bližší popis produktu. Nedá se tedy říci, že by prodejce porušil výše uvedené nařízení EU, jako v případě prodejce vzorku č. 1. Prodejce v tomto případě nevystupuje jako podnikající subjekt a v současné době (únor 2023) již na internetovém portálu bazos.cz kratom neinzeruje. V případě, že by se jednalo o soustavnou činnost za účelem dosažení zisku, mohl by se prodejce dopustit nedovoleného podnikání bez živnostenského oprávnění. Pro účely této diplomové práce však není potřeba se touto problematikou dále zabývat.

Produkty od prodejce realkratom.cz (vzorek č. 4 a 5) jsou oproti předchozím třem vzorkům popsány v souladu s doporučeními SZPI, kdy je na balení uvedeno: „Tento produkt je určen pro sběratelské účely“.

Z výše uvedených skutečností lze vyvrátit hypotézu č. 4, tedy při nákupu vzorků byla zjištěna porušení právních předpisů ze strany prodejců při uvádění kratomových produktů na český trh.

Za účelem zjištění, zdali jsou prodejci dopouštějící se přestupku skutečně SZPI postihováni, byl prostřednictvím emailové korespondence vznešen dotaz, zda je k dispozici statistika přestupkových řízení vedených s prodejci kratomu, kteří porušili výše uvedené evropské nařízení. Od oddělení komunikace a médií SZPI byla obdržena tato odpověď: „SZPI nevede žádnou speciální statistiku, kolika provozovatelům potravinářských podniků byla uložena pokuta v souvislosti s výše uvedeným přestupkem konkrétně při uvádění Kratomu na trh jako potraviny.“ Zůstává tedy otázkou, zdali byly v minulosti vůbec uvaleny nějaké sankce na prodejce kratomu při porušení výše uvedeného zákona.

6.2 Obsah vybraných alkaloidů

V kapitole 5.2 Stanovené množství vybraných alkaloidů jsou uvedeny naměřené hodnoty obsahu mitragyninu a 7-OH-M pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie v kombinaci s vysokorozlišovacím tandemovým hmotnostním spektrometrem. Tyto alkaloidy byly vybrány, protože jsou hlavními účinnými složkami rostliny *Mitragyna speciosa* a prodejci na ně nejčastěji odkazují ve svých kratomových směsích. Obsah mitragyninu se příliš neliší napříč jednotlivými vzorky a pohybuje se kolem hodnoty 1 %. Tato hodnota je v souladu s tím, co uvádí literatura [1][28][86]. Z toho lze usuzovat, že všechny vzorky zakoupené pro účely této diplomové práce nejsou nijak „řaděny“ a jedná se skutečně o usušené listy rostliny *Mitragyna Speciosa*. Dále fakt, že se obsah mitragyninu neliší, naznačuje, že ani barva, podle které samotní prodejci dále rozlišují kratom, nehraje roli v obsahu tohoto hlavního alkaloidu.

Podobně ani v případě 7-OH-M se hodnoty neliší a pohybují se kolem hodnoty 0,1 %. Dle Pongluxe (1994) na kterého odkazují i současné publikace je celkový podíl na obsahu alkaloidů 66 % v případě mitragyninu a v případě 7-OH-M je zastoupení 1,6 % na celkovém podílu alkaloidů [87]. Z toho plyne, že by mělo být 7-OH-M přibližně 40x méně než mitragyninu, avšak v našem případě je jeho obsah pouze 10x menší. Oproti tomu Kikura-Hanajari (2009) uvádí, že se procentuální obsah 7-OH-M v rostlině *Mitragyna speciosa* pohybuje v rozmezí 0,01 - 0,04 % [28]. Do této škály již výsledky naší provedené kvantitativní analýzy spadají. Podobné výsledky, avšak s o něco nižším procentuálním obsahem 7-OH-M, naměřil ve své studii i Todd (2020), který v případě mitragyninu naměřil hmotnostní obsah v kratomu $1,145 \pm 0,74$ % a v případě 7-OH-M naměřil hmotnostní obsah $0,056 \pm 0,002$ % [86].

Z těchto závěrů lze jednoznačně říci, že hypotéza č. 1 byla provedenou chemickou analýzou a následnou komparací vzorků potvrzena. Tedy

procentuální zastoupení alkaloidů mitragyninu a 7-OH-M se v pěti zakoupených vzorcích kratomu významně neliší.

Hypotézu č. 2 lze potvrdit pouze částečně s ohledem na to, s jakou publikací jsou výsledky kvantitativní analýzy komparovány. Z hlediska obsaženého mitragyninu lze potvrdit, že jednotlivé produkty kratomu prodávané na českém trhu v sobě obsahují průměrné zastoupení alkaloidů mitragyninu konstatované v jiných akademických publikacích. V případě zjištěného hmotnostního obsahu 7-OH-M však dochází k částečnému vyvrácení hypotézy, kdy se jeho zjištěné obsažené hodnoty liší oproti hodnotám uváděných v odborné publikaci autorem Ponglux (1994). V případě komparace se studii Todda (2020) a Kikura-Hanajari (2009) však lze hypotézu potvrdit, neboť jejich naměřené výsledky s drobnými odchylkami korespondují s naměřenými výsledky v rámci této práce.

6.3 Obsah těžkých kovů a jiných prvků

Z těžkých kovů byla prokázána přítomnost arsenu, olova a kadmia. Rtuť použitou metodou nelze zjistit. V případech arsenu a kadmia bylo množství těžkých kovů pod detekčním limitem. Tyto detekční limity jsou zároveň i pod limity nařízení popsanych v kapitole 3.6 Těžké kovy. V případě olova je naměřené množství olova u třech vzorků nad detekčním limitem. Jedno měření dokonce naměřilo hodnotu téměř 0,5 mg/kg, což už je nad limitem pro zeleninu a ovoce. Pokud by se na kratom nahlíželo jako na doplněk stravy, tak je tato vyšší naměřená hodnota dle limitů pro suplementy v pořádku. V případě užití kratomu je třeba počítat s menším hmotnostním množstvím užití substance než v případě požití potravin. Pokud budeme zvažovat konzumaci kratomu v dávce 5-10 gramů, do organismu se dostane 0,0025 – 0,005 mg olova. Zeleninu a ovoce člověk pozře v mnohem větším hmotnostním množství, logicky tedy přijme více olova.

Chemickou analýzou bylo tedy prokázáno, že kratom obsahuje těžké kovy, konkrétně arsen, olovo a kadmium, nicméně jejich obsažené množství ve zkoumaných pěti vzorcích kratomu není pro člověka škodlivé, pokud množství porovnáváme se stanovenými limity v potravinách a suplementech. Hypotéza č. 3 byla tedy potvrzena a v žádném z 5 náhodně vybraných vzorků kratomu nebyla zjištěna zdraví škodlivá množství těžkých kovů.

6.4 Farmakokinetický model

V rámci této diplomové práce byl sestaven farmakokinetický model mitragyninu v lidském organismu a simulována jeho koncentrace v organismu v závislosti na dávce. Tyto výsledky pomáhají predikovat koncentraci mitragyninu a od nich lze odvozovat účinky na lidský organismus. V této diplomové práci bylo zjištěno, že samotná konzumace kratomu by neměla být pro člověka životně nebezpečná. V případech předávkování byly v tělech mrtvých zjištěny koncentrace dalších návykových látek kromě samotného mitragyninu. Nejčastěji docházelo k úmrtím po užití kratomu s kombinací fentanylu, heroinu, kokainu, opioidů a benzodiazepinů, jak je uvedeno v teoretické části práce v kapitole 3.5 Předávkování a kombinace s jinými návykovými látkami. Je tedy předpoklad, že alkaloidy mitragynin a 7-OH-M mohou v organismu interagovat s výše uvedenými návykovými látkami, a že jsou jejich účinky synergicky ovlivněny. Tento předpoklad je založen nejen na tom, že mají v organismu podobné účinky, ale i na základě záznamů úmrtí způsobených intoxikací. V kombinaci s kofeinem může docházet k navození většího pocitu energie. S benzodiazepiny mohou být zesíleny sedativní účinky kratomu a člověk se snáz předávkuje. Vzhledem k tomu, že se alkaloidy obsažené v kratomu vážou na opioidní receptory, kombinace kratomu s jinými opioidy může zvýšit riziko předávkování a respirační insuficienci. Proto je velmi důležité, aby byl člověk opatrný při kombinování kratomu s jinými látkami, a i proto jsou

data z farmakokinetického modelu důležitá. Víme, že při užití dávky 5 gramů kratomu je dosaženo nejvyšší koncentrace v čase 0,83 hodin a k eliminaci dojde po 3 hodinách na polovinu koncentrace z maxima. Samozřejmě je nutno počítat s tím, že je každý člověk individuální a samotný model se může mírně lišit v závislosti na věku, pohlaví, hmotnosti, nemocích atd. Látky, se kterými nejčastěji dochází k intoxikaci v kombinaci s užitím kratomu, byly vyjmenovány v kapitole 3.5 Předávkování a kombinace s jinými návykovými látkami.

Samotný model, který byl použit pro simulaci koncentrace, je nejzákladnějším farmakokinetickým modelem. Jeho výsledky tak budou jen velmi orientační, avšak v současnosti je to jediný možný model, který lze z experimentálních výsledků sestavit. Model vychází z výsledků jediné studie provedené na lidech a v této studii byl malý vzorek konzumentů. Některé výsledky této studie jsou navíc velmi diskutabilní, především rozsahy hodnot některých parametrů ($T_{1/2} = 24 \pm 16$ h). Autoři studie tyto parametry nijak blíže nepopisovali, i když je z jejich grafů patrné, že pokles z maximální koncentrace na polovinu nastane za přibližně podobnou dobu jako v naší simulaci, tj. cca 3 hodiny. Zároveň je tato hodnota nekonzistentní s výsledkem ze vzorce (1) po dosažení hodnot z jejich studie. Dále ve studii figuroval jeden subjekt, jehož koncentrace mitragyninu výrazně převyšovala koncentraci u ostatních testovacích subjektů a tato koncentrace neklesla ani po 24 hodinách. Mimo jiné však studie dospěla k závěru, že pokles koncentrace je biexponenciální, což by znamenalo, že k modelování by bylo zapotřebí dvoukompartmentový model. Jak již bylo zmíněno výše, z důvodu nedostatku experimentálních dat nebylo možno takový model sestavit.

Dalším potenciálním krokem pro zlepšení přesnosti modelu je zahrnutí metabolismu a přeměny mitragyninu na 7-OH-M. Jak bylo rozebráno v teoretické části práce, je to právě 7-OH-M, kterému jsou přisuzovány výrazné

terapeutické účinky a studium farmakokinetiky tohoto metabolitu by pomohlo přinést další vhled do problematiky účinků kratomu.

Dále není prostudovaná interakce s ostatními alkaloidy v rámci celé směsi. Pro takovéto směsi je již nepraktické sestavovat takovýto farmakokinetický model, protože jeho složitost by výrazně narůstala s každou další objevenou interakcí. Modelování přírodních směsí však není ještě dobře prozkoumáno ani pro jednodušší nebo známější látky a detailní rozbor takovýchto přístupů daleko přesahuje rámec této diplomové práce.

Celkově však lze říci, že pomocí sestaveného farmakokinetického modelu lze odhadnout, jak rychle a jak účinně se mitragynin vstřebává, šíří a metabolizuje v organismu. V současné době (květen 2023) není v ČR rozhodnuto, jakým způsobem bude kratom regulován a zdali bude zařazen na seznam návykových látek v rámci Nařízení vlády č. 463/2013 Sb., o seznamech návykových látek. Ať bude, nebo nebude kratom v ČR zakázanou látkou, její uživatel by si měl být vědom účinků po jeho užití. Proto jsou informace, které nám farmakokinetický model přináší, důležité pro stanovení vhodné dávky kratomu, optimálního časování podání a pro odhad trvání účinků a možných vedlejších účinků. Jak již bylo uvedeno v kapitole 3.3 Účinky v lidském organismu, užívání kratomu má vliv na motorické funkce, kdy byla u testovaného člověka po užití kratomu zjištěna ztráta motorické koordinace (pozitivní Rombergův test), třes končetin a obličeje a závratě. Není proto vhodné, aby člověk po dobu účinků kratomu vykonával činnosti, které vyžadují motoriku, a při kterých by mohl ohrozit život nebo zdraví své nebo jiných lidí, zejména řízení motorového vozidla a podobně.

7 ZÁVĚR

Kratom je v ČR aktuální a hojně diskutované téma, které trápí nejen lékaře a adiktology, ale také vládu, která se momentálně zabývá jeho potenciální regulací. Tak jako naprostá většina studií týkajících se kratomu ve svých závěrech uvádí, že je třeba dalšího zkoumání této látky, závěr této práce nebude jiný. Kratom si určitě zaslouží další zkoumání, hlavně kvůli tomu, v jaké míře je užíván. V teoretické části práce byla stručně popsána rostlina *Mitragyna speciosa* a její dva majoritní alkaloidy mitragynin a 7-OH-M. Dále byly popsány způsoby konzumace kratomu a jeho dávkování, právní status kratomu v ČR a v jiných státech a také jeho prevalence užívání v ČR. Práce se rovněž věnovala účinkům výše zmíněných majoritních alkaloidů v lidském organismu, konkrétně jejich interakcí s receptory, jejich metabolismem a farmakokinetikou. Dále byly popsány zdravotní rizika spojené s užíváním kratomu a stručně popsány látky, které ve společném užívání s kratodem mohou vést k předávkování.

V praktické části práce byly provedeny dvě chemické analýzy kratomových produktů prodávaných na českém trhu, přičemž první z nich odhalila, že obsahové procentuální zastoupení mitragyninu a 7-OH-M v těchto produktech se významně neliší a neliší se ani vůči výsledkům publikovaných v jiných studiích. Druhá chemická analýza ukázala, že v kratomových produktech nebyla zjištěna přítomnost toxických množství těžkých kovů. Nicméně při nákupu vzorků kratomových produktů byla zjištěna drobná porušení ze strany prodejců při uvádění kratomových produktů na český trh. Na základě výsledků kvantitativní a kvalitativní chemické analýzy byl sestaven farmakokinetický model mitragyninu v lidském organismu a simulována jeho koncentrace v organismu v závislosti na užití dávce.

Lze tedy konstatovat, že byly splněny všechny cíle diplomové práce.

8 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

7-OH-M	7-hydroxymitragynin
Cl	Clearance, Eliminační schopnost
ČR	Česká republika
ČZU	Česká zemědělská univerzita v Praze
EMCDDA	Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogové závislosti
F	Biodostupnost
FDA	Federální úřad pro kontrolu potravin a léčiv (v USA)
HPLC	Vysokoučinná kapalinová chromatografie
LC	Kapalinová chromatografie
LD	Letální dávka
MKN	Mezinárodní klasifikace nemocí
MS	Hmotnostní spektrometrie
SZPI	Státní zemědělská a potravinářská inspekce
V _d	Distribuční objem
VŠCHT	Vysoká škola chemicko-technologická v Praze
ZOPTV	Zákon č. 110/1997 Sb., o potravinách a tabákových výrobcích

9 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] HASSAN, Zurina, Mustapha MUZAIMI, Visweswaran NAVARATNAM et al. From Kratom to mitragynine and its derivatives: Physiological and behavioural effects related to use, abuse, and addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [online]. 2013, **37**(2), 138-151 [cit. 2022-10-01]. ISSN 01497634. Dostupné z: doi:10.1016/j.neubiorev.2012.11.012
- [2] Kratom: Uses, Effect, Hazards and Abuse Potential. In: *Drugs.com* [online]. [cit. 2022-10-06]. Dostupné z: <https://www.drugs.com/illicit/kratom.html>
- [3] 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**(1), 41-46 [cit. 2022-10-01]. ISSN 03619230. Dostupné z: doi:10.1016/j.brainresbull.2016.05.004
- [4] VICKNASINGAM, Balasingam, Suresh NARAYANAN, Goh BENG a Sharif 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. 2022-10-01]. ISSN 09553959. Dostupné z: doi:10.1016/j.drugpo.2009.12.003

- [5] Kratom drug profile. In: *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)* [online]. Lisabon [cit. 2022-10-01]. Dostupné z: <https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/kratom>
- [6] SUWANLERT, Sangun. A study of kratom eaters in Thailand. *Bulletin on Narcotics*. 1975, **27**(3), 21-27.
- [7] Kratom now listed as legal herb. In: *Bangkok Post* [online]. Bangkok: Bangkok Post [cit. 2022-10-01]. Dostupné z: <https://www.bangkokpost.com/thailand/general/2169411/kratom-now-listed-as-legal-herb>
- [8] CHIRAS, Dan a Linda STUART-CHIRAS. *Kratom: Things You Need to Know to Use it Safely*. Independently Published, 2020. ISBN 979-8552247486.
- [9] Přístup SZPI k produktům získaných z rostliny *Mitragyna speciosa* nazývané též "Kratom". In: *Státní zemědělská a potravinářská inspekce* [online]. [cit. 2023-05-04]. Dostupné z: <https://www.szpi.gov.cz/clanek/nove-potraviny-pristup-szpi-k-produktum-ziskanych-z-rostliny-mitragyna-speciosa-nazyvane-tez-kratom.aspx>
- [10] Bali Green. In: *Kratomania: E-shop a informační blog o kratomu* [online]. [cit. 2022-08-01]. Dostupné z: <https://kratomania.cz/produkt/bali-green>
- [11] Příloha č. 4 k Zákonu č. 235/2004 Sb., Zákon o dani z přidané hodnoty.

- [12] *Zákon č. 110/1997 Sb., Zákon o potravinách a tabákových výrobcích a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů.*
- [13] FDA and Kratom. In: *Food and Drug Administration* [online]. [cit. 2023-01-31]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-kratom>
- [14] CINOSI, Eduardo, Giovanni MARTINOTTI, Pierluigi SIMONATO 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. 2022-10-01]. ISSN 2314-6133. Dostupné z: doi:10.1155/2015/968786
- [15] MRAVČÍK, Viktor, Roman PEŠEK, Michaela HORÁKOVÁ et al. *Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2010 [Annual Report on Drug Situation 2010 – Czech Republic]*. Praha: Úřad vlády České republiky, 2011. ISBN 978-80-7440-056-8.
- [16] HENNINGFIELD, Jack E., Reginald V. FANT a Daniel W. WANG. The abuse potential of kratom according the 8 factors of the controlled substances act: implications for regulation and research. *Psychopharmacology* [online]. 2018, **235**(2), 573-589 [cit. 2023-05-04]. ISSN 0033-3158. Dostupné z: doi:10.1007/s00213-017-4813-4
- [17] NEŠPOR, Karel. *Návykové chování a závislost: současné poznatky a perspektivy léčby*. 5., rozšířené vydání. Praha: Portál, 2018. ISBN 978-80-262-1357-4.

- [18] ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics: Disorders due to substance use or addictive behaviours. In: *WHO* [online]. [cit. 2023-05-04]. Dostupné z: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1602669465?view=G0>
- [19] OSBORN, O.C. How Long Does Withdrawal From Kratom Last?. In: *Verywellmind* [online]. [cit. 2022-08-08]. Dostupné z: <https://www.verywellmind.com/kratom-withdrawal-4586322>
- [20] VÁVROVÁ, P., P. MAJEWSKÁ, T. RAMBOUSEK, B. BŘOUŠKOVÁ a R. KOCH. Kratom a opioidy - riziko relapsu?. In: *68. česko-slovenská psychofarmakologická konference*. 2020.
- [21] Evropská školní studie o alkoholu a jiných drogách (ESPAD) 2019. In: *Drogy-info* [online]. [cit. 2022-10-20]. Dostupné z: <https://www.drogy-info.cz/article/blog/evropska-skolni-studie-o-alkoholu-a-jinych-drogach-espac-2019/>
- [22] *Zpráva o nelegálních drogách v České republice 2022*. Praha: Národní monitorovací středisko pro drogy a závislosti, Sekretariát Rady vlády pro koordinaci protidrogové politiky, Úřad vlády České republiky, 2022. ISSN ISBN 978-80-7440-306-4.
- [23] VOSTŘELOVÁ, Z., D. VAJDLOVÁ, J. VACEK a V. MRAVČÍK. Užívání a informovanost o kratomu: dotazníková šetření mezi vysokoškolskými studenty. *Adiktologie v preventivní a léčebné praxi* [online]. 2021, (032021) [cit. 2023-05-04]. Dostupné z: doi:10.35198/APLP/2021-003-0001

- [24] KUREK, Joanna, ed. *Alkaloids - Their Importance in Nature and Human Life* [online]. IntechOpen, 2019 [cit. 2023-05-04]. ISBN 978-1-78984-576-1. Dostupné z: doi:10.5772/intechopen.73336
- [25] CASARETT, Louis J. a John DOULL, Curtis D. KLAASSEN, Mary O. AMDUR. *Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons*. 4th ed. New York: Pergamon Press, 1991. ISBN 0-08-040291-7.
- [26] SPILKOVÁ, Jiřina, J. MARTIN, T. SIATKA, L. TŮMOVÁ a M. KAŠPAROVÁ. *Farmakognozie*. Vydání první. Praha: Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum, 2016. ISBN 978-80-246-3264-3.
- [27] CAMMACK, Richard, ed. *Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology* [online]. New York: Oxford University Press, 2008 [cit. 2023-05-04]. ISBN 9780198529170. Dostupné z: doi:10.1093/acref/9780198529170.001.0001
- [28] KIKURA-HANAJIRI, Ruri, M. KAWAMURA a T. MARUYAMA. Simultaneous analysis of mitragynine, 7-hydroxymitragynine, and other alkaloids in the psychotropic plant "kratom" (*Mitragyna speciosa*) by LC-ESI-MS. *Forensic Toxicol* [online]. 2009(27), 67-74 [cit. 2023-05-04]. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1007/s11419-009-0070-5
- [29] 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 [cit. 2023-05-05]. ISSN 00283908. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuropharm.2017.08.026

- [30] Mitragynine: Compound Summary. In: *National Library of Medicine: PubChem* [online]. [cit. 2023-05-05]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mitragynine>
- [31] RAMACHANDRAM, Dinesh Sangarran, Thenmoly DAMODARAN, Hadzliana ZAINAL, Vikneswaran MURUGAIYAH a Surash RAMANATHAN. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mitragynine, the principle alkaloid of *Mitragyna speciosa*: present knowledge and future directions in perspective of pain. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology* [online]. 2020, **31**(1) [cit. 2023-05-05]. ISSN 2191-0286. Dostupné z: [doi:10.1515/jbcpp-2019-0138](https://doi.org/10.1515/jbcpp-2019-0138)
- [32] KRUEGEL, Andrew C., Rajendra UPRETY, Steven G. GRINNELL et al. 7-Hydroxymitragynine Is an Active Metabolite of Mitragynine and a Key Mediator of Its Analgesic Effects. *ACS Central Science* [online]. 2019, **5**(6), 992-1001 [cit. 2022-09-18]. ISSN 2374-7943. Dostupné z: [doi:10.1021/acscentsci.9b00141](https://doi.org/10.1021/acscentsci.9b00141)
- [33] GIL-ALEGRE, Maria Esther, Monica Lareo BARONE a Ana Isabel TORRES-SUÁREZ. Extraction and determination by liquid chromatography and spectrophotometry of naloxone in microparticles for drug-addiction treatment. *Journal of Separation Science* [online]. 2005, **28**(16) [cit. 2023-05-05]. ISSN 1615-9306. Dostupné z: [doi:10.1002/jssc.200400068](https://doi.org/10.1002/jssc.200400068)
- [34] MAJUMDAR, Susruta a Lakshmi A. DEVI. Strategy for making safer opioids bolstered. *Nature* [online]. 2018, **553**(7688), 286-288 [cit. 2022-09-19]. ISSN 0028-0836. Dostupné z: [doi:10.1038/d41586-018-00045-1](https://doi.org/10.1038/d41586-018-00045-1)

- [35] KAMBLE, Shyam H., Abhisheak SHARMA, Tamara I. KING, Francisco LEÓN, Christopher R. MCCURDY a Bonnie A. AVERY. Metabolite profiling and identification of enzymes responsible for the metabolism of mitragynine, the major alkaloid of *Mitragyna speciosa* (kratom). *Xenobiotica* [online]. 2019, **49**(11) [cit. 2023-05-05]. ISSN 0049-8254. Dostupné z: doi:10.1080/00498254.2018.1552819
- [36] 7-Hydroxymitragynine: Compound Summary. In: *National Library of Medicine: PubChem* [online]. [cit. 2023-05-05]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7-Hydroxymitragynine>
- [37] TUNGTANANUWAT, Wichian a Somsong LAWANPRASERT. Fatal 4x100; home-made kratom juice cocktail. *Journal of Health Research*. 2010, **24**(1), 43-47.
- [38] MATSUMOTO, Kenjiro, Syunji HORIE, Hiromitsu TAKAYAMA, Hayato ISHIKAWA, Norio AIMI, Dhavadee PONGLUX, Toshihiko MURAYAMA a Kazuo WATANABE. Antinociception, tolerance and withdrawal symptoms induced by 7-hydroxymitragynine, an alkaloid from the Thai medicinal herb *Mitragyna speciosa*. *Life Sciences* [online]. 2005, **78**(1) [cit. 2023-05-05]. ISSN 00243205. Dostupné z: doi:10.1016/j.lfs.2004.10.086
- [39] KRUEGEL, Andrew C., Madalee M. GASSAWAY, Abhijeet KAPOOR, Andrés VÁRADI, Susruta MAJUMDAR, Marta FILIZOLA, Jonathan A. JAVITCH a Dalibor SAMES. 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. 2022-09-19].
ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/jacs.6b00360

- [40] LEÓN, Francisco, Samuel OBENG, Marco MOTTINELLI et al. Activity of *Mitragyna speciosa* ("Kratom") Alkaloids at Serotonin Receptors. *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2021, **64**(18), 13510-13523 [cit. 2022-09-19]. ISSN 0022-2623. Dostupné z: doi:10.1021/acs.jmedchem.1c00726
- [41] OBENG, Samuel, Shyam H. KAMBLE, Morgan E. REEVES 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. 2022-09-19]. ISSN 0022-2623. Dostupné z: doi:10.1021/acs.jmedchem.9b01465
- [42] WANANUKUL, Winai, Satariya TRAKULSRICHAI, Korbtham SATHIRAKUL, Saranya AUPARAKKITANON, Jatupon KRONGVORAKUL, Jetjamnong SUEAJAI, Nantida NOUMJAD a Chonlaphat SUKASEM. Pharmacokinetics of mitragynine in man. *Drug Design, Development and Therapy* [online]. [cit. 2023-01-30]. ISSN 1177-8881. Dostupné z: doi:10.2147/DDDT.S79658
- [43] PHILIPP, Anika A., Dirk K. WISSENBACH, Siegfried W. ZOERNTLEIN, Oliver N. KLEIN, Jidapha KANOVSUNTHORNORAT a Hans H. MAURER. Studies on the metabolism of mitragynine, the main alkaloid of the herbal drug Kratom, in rat and human urine using liquid chromatography-linear ion trap mass spectrometry. *Journal of Mass*

Spectrometry [online]. 2009, **44**(8), 1249-1261 [cit. 2023-01-30]. ISSN 10765174.
Dostupné z: doi:10.1002/jms.1607

- [44] MICHAEL WHITE, C. Pharmacologic and clinical assessment of kratom. *American Journal of Health-System Pharmacy* [online]. 2018, **75**(5) [cit. 2023-05-05]. ISSN 1079-2082. Dostupné z: doi:10.2146/ajhp161035
- [45] PERLÍK, František. *Základy klinické farmakologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2008. Zubní lékařství. ISBN 978-80-7262-528-4.
- [46] VLČEK, Jiří, Daniela FIALOVÁ a Magda VYTRÍŠALOVÁ. *Klinická farmacie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2010-2014. ISBN 978-80-247-3169-8.
- [47] PARTHASARATHY, Suhanya, Surash RAMANATHAN, Sabariah ISMAIL, Mohd Ilham ADENAN, Sharif Mahsufi MANSOR a Vikneswaran MURUGAIYAH. 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* [online]. 2010, **397**(5), 2023-2030 [cit. 2023-01-30]. ISSN 1618-2642. Dostupné z: doi:10.1007/s00216-010-3707-7
- [48] HORÁK, Josef, Igor LINHART a Petr KLUSOŇ. *Úvod do toxikologie a ekologie pro chemiky*. Vyd. 1. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2004. ISBN 80-7080-548-X.
- [49] SMITH, Lauren C., Lucy LIN, Candy S. HWANG, Bin ZHOU, Diane M. KUBITZ, Huiying WANG a Kim D. JANDA. Lateral Flow Assessment and Unanticipated Toxicity of Kratom. *Chemical Research in Toxicology* [online].

2019, **32**(1), 113-121 [cit. 2023-05-05]. ISSN 0893-228X. Dostupné z: doi:10.1021/acs.chemrestox.8b00218

- [50] AZIZI, Juzaili, Sabariah ISMAIL, Mohd Nizam MORDI, Surash RAMANATHAN, Mohd Ikram Mohd SAID a Sharif Mahsufi MANSOR. In Vitro and in Vivo Effects of Three Different *Mitragyna speciosa* Korth Leaf Extracts on Phase II Drug Metabolizing Enzymes—Glutathione Transferases (GSTs). *Molecules* [online]. 2010, **15**(1), 432-441 [cit. 2023-05-05]. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules15010432
- [51] PROZIALECK, Walter C., Bonnie A. AVERY, Edward W. BOYER et al. Kratom policy: The challenge of balancing therapeutic potential with public safety. *International Journal of Drug Policy* [online]. 2019, **70**, 70-77 [cit. 2023-02-25]. ISSN 09553959. Dostupné z: doi:10.1016/j.drugpo.2019.05.003
- [52] FLUYAU, Dimy a Neelambika REVADIGAR. Biochemical Benefits, Diagnosis, and Clinical Risks Evaluation of Kratom. *Frontiers in Psychiatry* [online]. 2017, **8** [cit. 2023-03-22]. ISSN 1664-0640. Dostupné z: doi:10.3389/fpsy.2017.00062
- [53] 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), 815-823 [cit. 2023-05-05]. ISSN 03788741. Dostupné z: doi:10.1016/j.jep.2013.02.008
- [54] 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. 2023-03-22]. ISSN 03788741. Dostupné z: doi:10.1016/j.jep.2010.07.013
- [55] LU, Jun, Heming WEI, Jianjun WU et al. Evaluation of the Cardiotoxicity of Mitragynine and Its Analogues Using Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *PLoS ONE* [online]. 2014, **9**(12) [cit. 2023-05-05]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0115648
- [56] SHELEG, Sergey V. a Gregory B. COLLINS. A Coincidence of Addiction to “Kratom” and Severe Primary Hypothyroidism. *Journal of Addiction Medicine* [online]. 2011, **5**(4), 300-301 [cit. 2023-03-22]. ISSN 1932-0620. Dostupné z: doi:10.1097/ADM.0b013e318221fbfa
- [57] KUEHN, Bridget. Kratom-Related Deaths. *JAMA* [online]. 2019, **321**(20) [cit. 2023-05-05]. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2019.6339
- [58] 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 [cit. 2023-05-05]. ISSN 0146-4760. Dostupné z: doi:10.1093/jat/bkz064
- [59] ARMENIAN, Patil, Kathy T. VO, Jill BARR-WALKER a Kara L. LYNCH. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology* [online]. 2018, **134**, 121-132 [cit. 2023-05-05]. ISSN 00283908. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuropharm.2017.10.016
- [60] HIGASHIKAWA, Yoshiyasu a Shinichi SUZUKI. Studies on 1-(2-phenethyl)-4-(N-propionylanilino)piperidine (fentanyl) and its related

compounds. VI. Structure-analgesic activity relationship for fentanyl, methyl-substituted fentanyls and other analogues. *Forensic Toxicology* [online]. 2008, **26**(1), 1-5 [cit. 2023-05-05]. ISSN 1860-8965. Dostupné z: doi:10.1007/s11419-007-0039-1

- [61] Heroin drug profile. In: *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* [online]. [cit. 2023-05-05]. Dostupné z: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/heroin_en
- [62] ROOK, Elisabeth, Alwin HUITEMA, Wim BRINK, Jan REE a Jos BEIJNEN. Pharmacokinetics and Pharmacokinetic Variability of Heroin and its Metabolites: Review of the Literature. *Current Clinical Pharmacology* [online]. 2006, **1**(1), 109-118 [cit. 2023-05-05]. ISSN 15748847. Dostupné z: doi:10.2174/157488406775268219
- [63] SCHMITZ, Allison. Benzodiazepine use, misuse, and abuse: A review. *Mental Health Clinician* [online]. 2016, **6**(3), 120-126 [cit. 2023-05-05]. ISSN 2168-9709. Dostupné z: doi:10.9740/mhc.2016.05.120
- [64] ISENSCHMID, Daniel S. Cocaine. In: LEVINE, Barry S. a SARAH KERRIGAN, ed. *Principles of Forensic Toxicology* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2020, s. 371-387 [cit. 2023-02-13]. ISBN 978-3-030-42916-4. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-030-42917-1_23
- [65] Cocaine and crack drug profile. In: *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)* [online]. [cit. 2023-02-13]. Dostupné z: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cocaine_en

- [66] VELÍŠEK, Jan a Jana HAJŠLOVÁ. *Chemie potravin*. Rozš. a přeprac. 3. vyd. Tábor: OSSIS, 2009. ISBN 978-80-86659-17-6.
- [67] CAMPION, Edward W., Rob M. VAN DAM, Frank B. HU a Walter C. WILLETT. Coffee, Caffeine, and Health. *New England Journal of Medicine* [online]. 2020, **383**(4), 369-378 [cit. 2023-02-03]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMra1816604
- [68] CIBULKA, Jiří. *Pohyb olova, kadmia a rtuti v biosféře*. 1. vyd. Praha: Academia, 1991. ISBN 80-200-0401-7.
- [69] HOLOUBEK, Ivan. Chemie životního prostředí IV. Polutanty s dlouhou dobou života v prostředí: Těžké kovy (HMs). *RECETOX – TOCOEN and Associates*. Brno, 2004.
- [70] Nařízení komise (EU) 2022/617 ze dne 12.dubna 2022: kterým se mění nařízení (ES) č. 1881/2006, pokud jde o maximální limity rtuti v rybách a soli. In: *Úřední věstník Evropské unie*. Dostupné také z: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?uri=CELEX%3A32022R0617>
- [71] GIDLOW, D. A. Lead toxicity. *Occupational Medicine* [online]. 2004, **54**(2), 76-81 [cit. 2023-05-05]. ISSN 0962-7480. Dostupné z: doi:10.1093/occmed/kqh019
- [72] Nařízení komise (EU) 2021/1317 ze dne 9. srpna 2021: kterým se mění nařízení (ES) č. 1881/2006, pokud jde o maximální limity olova v některých potravinách. In: *Úřední věstník Evropské unie*. Dostupné také z: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?uri=CELEX:32021R1317>

- [73] BERNHOFT, Robin A. Cadmium Toxicity and Treatment. *The Scientific World Journal* [online]. 2013, **2013** [cit. 2023-05-05]. ISSN 1537-744X. Dostupné z: doi:10.1155/2013/394652
- [74] Nařízení komise (EU) 2021/1323 ze dne 10. srpna 2021: NAŘÍZENÍ KOMISE (EU) 2021/1323 ze dne 10. srpna 2021, kterým se mění nařízení (ES) č. 1881/2006, pokud jde o maximální limity kadmia v některých potravinách. In: *Úřední věstník Evropské unie*. Dostupné také z: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R1323&from=EN>
- [75] ŠRÁMEK, Vratislav. *Obecná a anorganická chemie*. 2. vyd. Olomouc: Nakladatelství Olomouc, 2000. ISBN 80-7182-099-7.
- [76] MATOUŠ, Bohuslav. *Základy lékařské chemie a biochemie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2010. ISBN 978-80-7262-702-8.
- [77] HOJSÁK, Iva, Christian BRAEGGER, Jiri BRONSKY et al. Arsenic in Rice. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* [online]. 2015, **60**(1) [cit. 2023-05-08]. ISSN 0277-2116. Dostupné z: doi:10.1097/MPG.0000000000000502
- [78] Nařízení komise (EU) 2015/1006 ze dne 25. června 2015: kterým se mění nařízení (ES) č. 1881/2006, pokud jde o maximální limity anorganického arsenu v potravinách. In: *Úřední věstník Evropské unie*. Dostupné také z: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?uri=CELEX:32015R1006>

- [79] ZÁRUBA, Kamil. *Analytická chemie*. Vydání první. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2016. ISBN 978-80-7080-951-8.
- [80] WU, C. Y. a J. J. WITTICK. Separation of five major alkaloids in gum opium and quantitation of morphine, codeine, and thebaine by isocratic reverse phase high performance liquid chromatography. *Analytical Chemistry* [online]. 2002, **49**(3) [cit. 2023-05-08]. ISSN 0003-2700. Dostupné z: doi:10.1021/ac50011a009
- [81] FRIEDECKÝ, David a K LEMR. *Úvod do hmotnostní spektrometrie*. Bratislava: Slovenská spoločnosť klinickej biochémie, 2014, **19**(1-2), 24.
- [82] RONDEVALDOVA, Johana, Pavel NOVY, Jan TAUCHEN et al. Determination of antioxidants, minerals and vitamins in Cambodian underutilized fruits and vegetables. *Journal of Food Measurement and Characterization* [online]. 2023, **17**(1) [cit. 2023-05-08]. ISSN 2193-4126. Dostupné z: doi:10.1007/s11694-022-01630-9
- [83] DOSTÁLEK, Miroslav. *Farmakokinetika*. 1. vyd. Praha: Grada, 2006. ISBN 80-247-1464-7.
- [84] O historii a užívání kratomu: Jaké jsou rozdíly v druzích kratomu?. In: *Kratomkratom* [online]. [cit. 2023-05-08]. Dostupné z: <https://www.kratomkratom.cz/o-kratom/>
- [85] Pharmacology of Kratom: An Emerging Botanical Agent With Stimulant, Analgesic and Opioid-Like Effects. *Journal of Osteopathic Medicine*. **2012**(12). Dostupné z: doi:10.7556/jaoa.2012.112.12.792

- [86] TODD, D. A., J. J. KELLOGG, E. D. WALLACE et al. Chemical composition and biological effects of kratom (*Mitragyna speciosa*): In vitro studies with implications for efficacy and drug interactions. *Scientific Reports* [online]. 2020, **10**(1) [cit. 2023-04-25]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-020-76119-w
- [87] PONGLUX, Dhavadee, Sumphan WONGSERIPIPATANA, Hiromitsu TAKAYAMA, Masae KIKUCHI, Mika KURIHARA, Mariko KITAJIMA, Norio AIMI a Shin-ichiro SAKAI. A New Indole Alkaloid, 7 α -Hydroxy-7 H -mitragynine, from *Mitragyna speciosa* in Thailand. *Planta Medica* [online]. 1994, **60**(06), 580-581 [cit. 2023-04-25]. ISSN 0032-0943. Dostupné z: doi:10.1055/s-2006-959578
- [88] KAMBLE, Shyam H., Erin C. BERTHOLD, Tamara I. KING, et al. Pharmacokinetics of Eleven Kratom Alkaloids Following an Oral Dose of Either Traditional or Commercial Kratom Products in Rats. *Journal of Natural Products* [online]. 2021, **84**(4), 1104-1112 [cit. 2023-05-16]. ISSN 0163-3864. Dostupné z: doi:10.1021/acs.jnatprod.0c01163

10 SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Nabídka kratomu jako sběratelského předmětu v internetovém obchodě	9
Obrázek 2: Molekulová struktura mitragyninu	18
Obrázek 3: Molekulová struktura 7-OH-M.....	21
Obrázek 4: Vzorek kratomu č. 1	45
Obrázek 5: Detail popisku na balení vzorku č. 1	46
Obrázek 6: Automat Atoma Store v Kladně	46
Obrázek 7: Vzorek kratomu č. 2.....	47
Obrázek 8: Vzorek kratomu č. 3	47
Obrázek 9: Vzorek kratomu č. 4.....	48
Obrázek 10: Vzorek kratomu č. 5	48
Obrázek 11: Detail popisku na balení u vzorku č. 4 a 5	48
Obrázek 12: Obsah mitragyninu v analyzovaných vzorcích	49
Obrázek 13: Obsah 7-OH-M v analyzovaných vzorcích.....	50
Obrázek 14: Jednokompartmentový model v SimBiology, Matlab	55
Obrázek 15: Model farmakokinetiky – t_{max}	56
Obrázek 16: Model farmakokinetiky – poločas eliminace.....	57
Obrázek 17: Model farmakokinetiky - maximální koncentrace.....	58
Obrázek 18: Model farmakokinetiky: opakované užití mitragyninu	59

11 SEZNAM POUŽITÝCH TABULEK

Tabulka 1: Způsob distribuce léčiva v organismu v závislosti na distribučním objemu	27
Tabulka 2: Vlnové délky analyzovaných prvků	41
Tabulka 3: Přehledová tabulka zakoupených a analyzovaných vzorků.....	44
Tabulka 4: Obsah mitragyninu a 7-OH-M v závislosti na dávce kratomu	51
Tabulka 5: Obsah vybraných prvků v analyzovaných vzorcích kratomu I.	53
Tabulka 6: Obsah vybraných prvků v analyzovaných vzorcích kratomu II.	54

12 SEZNAM PŘÍLOH

Příloha č. 1: Protokol o zkoušce LC-MS – vzorek č. 1

Příloha č. 2: Protokol o zkoušce LC-MS – vzorek č. 2

Příloha č. 3: Protokol o zkoušce LC-MS – vzorek č. 3

Příloha č. 4: Protokol o zkoušce LC-MS – vzorek č. 4

Příloha č. 5: Protokol o zkoušce LC-MS – vzorek č. 5



Vysoká škola chemicko-technologická v Praze
Metrologická a zkušební laboratoř VŠCHT Praha

zkušební laboratoř . 1316.2 akreditovaná IA dle SN EN ISO/IEC 17025:2018



Adresa: VŠCHT Praha, Technická 1905/5, 166 28 Praha 6 (tel.: +420 602833424; +420 220443184; http://uapv.vscht.cz/mzl)

Protokol o zkouškách ML: 3118/22

číslo tisku: 1494/22

Zákazník: české vysoké učení technické v Praze
Fakulta Biomedicínského Inženýrství
Nám. Sítná 3105
272 01 Kladno
česká republika

Datum přijmu vzorku laboratoří: 13.10.2022
Objednávka: 06.10.2022
Označení vzorku zákazníkem: Kratom Green Maeng Da

Předmět zkoušení - popis vzorku: kratom
obal: sáček polyethylenový (PE)
stav: doručeno bez zjevného poškození
množství: 5 g

Datum provedení zkoušek: 13.10.2022 - 26.10.2022
Místo provedení zkoušek: prostory MZL VŠCHT, Technická 1903/3, 166 28 Praha 6 - Dejvice
Zkušební metody: KM 23: LC-MS

VÝSLEDKY ZKOUŠEK:

ALKALOIDY

Analyt	Výsledek*	Rozšířená nejistota	Jednotky	Zkušební metoda	Specifikace Poznámka
mitragynine	0,88	0,11	% hm.	KM 23	-
7-hydroxymitragynine	0,0089	0,0016	% hm.	KM 23	-

* pokud je před hodnotou znaménko "<" pak koncentrace je nižší nežli tato hodnota, tj. pod mezí stanovitelnosti (LOQ)

Uvedená rozšířená nejistota byla vypočtena s použitím koeficientem rozšíření $k=2$, což odpovídá hladině spolehlivosti přibližně 95%. Při výpočtu a uvádění nejistot se postupuje podle dokumentu EA-4/16 a příručky Kvalimetrie 11 (EURACHEM CZ). Uváděné nejistoty nezahrnují nejistotu vzorkování. Pro posouzení shody s limitními hodnotami byly vzaty do úvahy nejistoty výsledků zkoušek podle Směrnice ILAC-G8.

Bez písemného souhlasu Metrologické a zkušební laboratoře nelze Protokol o zkouškách kopírovat jinak než celý.

Výsledky zkoušek se týkají pouze uvedeného zkušební vzorku, jak byl laboratoří přijat. Protokol o zkouškách nenahrazuje žádné jiné právní dokumenty. Laboratoř nenes odpovědnost za informace dodané zákazníkem, pokud mohou mít vliv na platnost výsledků.

Protokol o zkouškách vystaven v Praze dne: 26.10.2022

prof. Ing. Jana Hajšlová, CSc., vedoucí laboratoře

Konec protokolu



Vysoká škola chemicko-technologická v Praze
Metrologická a zkušební laboratoř VŠCHT Praha

zkušební laboratoř . 1316.2 akreditovaná IA dle SN EN ISO/IEC 17025:2018



Adresa: VŠCHT Praha, Technická 1905/5, 166 28 Praha 6 (tel.: +420 602833424; +420 220443184; http://uapv.vscht.cz/mzl)

Protokol o zkouškách ML: 3119/22

islo tisku: 1495/22

Zákazník: české vysoké učení technické v Praze
Fakulta Biomedicínského Inženýrství
Nám. Sítná 3105
272 01 Kladno
česká republika

Datum přijmu vzorku laboratoř: 13.10.2022
Objednávka: 06.10.2022
Označení vzorku zákazníkem: White Tai

Předmět zkoušení - popis vzorku: kratom
obal: sáček polyethylenový (PE)
stav: doručeno bez zjevného poškození
množství: 5 g

Datum provedení zkoušek: 13.10.2022 - 26.10.2022
Místo provedení zkoušek: prostory MZL VŠCHT, Technická 1903/3, 166 28 Praha 6 - Dejvice
Zkušební metody: KM 23: LC-MS

VÝSLEDKY ZKOUŠEK:

ALKALOIDY

Analyt	Výsledek*	Rozšířená nejistota	Jednotky	Zkušební metoda	Specifikace Poznámka
mitragynine	0,87	0,10	% hm.	KM 23	-
7-hydroxymitragynine	0,0088	0,0016	% hm.	KM 23	-

* pokud je před hodnotou znaménko "<" pak koncentrace je nižší nežli tato hodnota, tj. pod mezí stanovitelnosti (LOQ)

Uvedená rozšířená nejistota byla vypočtena s použitím koeficientem rozšíření $k=2$, což odpovídá hladině spolehlivosti přibližně 95%. Při výpočtu a uvádění nejistot se postupuje podle dokumentu EA-4/16 a příručky Kvalimetrie 11 (EURACHEM CZ). Uváděné nejistoty nezahrnují nejistotu vzorkování. Pro posouzení shody s limitními hodnotami byly vzaty do úvahy nejistoty výsledků zkoušek podle Směrnice ILAC-G8.

Bez písemného souhlasu Metrologické a zkušební laboratoře nelze Protokol o zkouškách kopírovat jinak než celý.

Výsledky zkoušek se týkají pouze uvedeného zkušební vzorku, jak byl laboratoři přijat. Protokol o zkouškách nenahrazuje žádné jiné právní dokumenty. Laboratoř nenes odpovědnost za informace dodané zákazníkem, pokud mohou mít vliv na platnost výsledků.

Protokol o zkouškách vystaven v Praze dne: 26.10.2022

prof. Ing. Jana Hajšlová, CSc., vedoucí laboratoře

Konec protokolu



Vysoká škola chemicko-technologická v Praze
Metrologická a zkušební laboratoř VŠCHT Praha

zkušební laboratoř . 1316.2 akreditovaná IA dle SN EN ISO/IEC 17025:2018



Adresa: VŠCHT Praha, Technická 1905/5, 166 28 Praha 6 (tel.: +420 602833424; +420 220443184; http://uapv.vscht.cz/mzl)

Protokol o zkouškách ML: 3120/22

islo tisku: 1496/22

Zákazník: české vysoké učení technické v Praze
Fakulta Biomedicínského Inženýrství
Nám. Sítná 3105
272 01 Kladno
česká republika

Datum přijmu vzorku laboratoř: 13.10.2022
Objednávka: 06.10.2022
Označení vzorku zákazníkem: Maeng Da

Předmět zkoušení - popis vzorku: kratom
obal: sáček polyethylenový (PE)
stav: doručeno bez zjevného poškození
množství: 5 g

Datum provedení zkoušek: 13.10.2022 - 26.10.2022
Místo provedení zkoušek: prostory MZL VŠCHT, Technická 1903/3, 166 28 Praha 6 - Dejvice
Zkušební metody: KM 23: LC-MS

VÝSLEDKY ZKOUŠEK:

ALKALOIDY

Analyt	Výsledek*	Rozšířená nejistota	Jednotky	Zkušební metoda	Specifikace Poznámka
mitragynine	1,0	0,1	% hm.	KM 23	-
7-hydroxymitragynine	0,0099	0,0018	% hm.	KM 23	-

* pokud je před hodnotou znaménko "<" pak koncentrace je nižší nežli tato hodnota, tj. pod mezí stanovitelnosti (LOQ)

Uvedená rozšířená nejistota byla vypočtena s použitím koeficientem rozšíření $k=2$, což odpovídá hladině spolehlivosti přibližně 95%. Při výpočtu a uvádění nejistot se postupuje podle dokumentu EA-4/16 a příručky Kvalimetrie 11 (EURACHEM CZ). Uváděné nejistoty nezahrnují nejistotu vzorkování. Pro posouzení shody s limitními hodnotami byly vzaty do úvahy nejistoty výsledků zkoušek podle Směrnice ILAC-G8.

Bez písemného souhlasu Metrologické a zkušební laboratoře nelze Protokol o zkouškách kopírovat jinak než celý.

Výsledky zkoušek se týkají pouze uvedeného zkušební vzorku, jak byl laboratoři přijat. Protokol o zkouškách nenahrazuje žádné jiné právní dokumenty. Laboratoř nenes odpovědnost za informace dodané zákazníkem, pokud mohou mít vliv na platnost výsledků.

Protokol o zkouškách vystaven v Praze dne: 26.10.2022

prof. Ing. Jana Hajšlová, CSc., vedoucí laboratoře

Konec protokolu



Vysoká škola chemicko-technologická v Praze
Metrologická a zkušební laboratoř VŠCHT Praha

zkušební laboratoř . 1316.2 akreditovaná IA dle SN EN ISO/IEC 17025:2018



Adresa: VŠCHT Praha, Technická 1905/5, 166 28 Praha 6 (tel.: +420 602833424; +420 220443184; http://uapv.vscht.cz/mzl)

Protokol o zkouškách ML: 3121/22

íslo tisku: 1497/22

Zákazník: české vysoké učení technické v Praze
Fakulta Biomedicínského Inženýrství
Nám. Sítná 3105
272 01 Kladno
česká republika

Datum přijmu vzorku laboratoř: 13.10.2022
Objednávka: 06.10.2022
Označení vzorku zákazníkem: Kratom Premium White Maeng Da

Předmět zkoušení - popis vzorku: kratom
obal: sáček polyethylenový (PE)
stav: doručeno bez zjevného poškození
množství: 5 g

Datum provedení zkoušek: 13.10.2022 - 26.10.2022
Místo provedení zkoušek: prostory MZL VŠCHT, Technická 1903/3, 166 28 Praha 6 - Dejvice
Zkušební metody: KM 23: LC-MS

VÝSLEDKY ZKOUŠEK:

ALKALOIDY

Analyt	Výsledek*	Rozšířená nejistota	Jednotky	Zkušební metoda	Specifikace Poznámka
mitragynine	1,1	0,1	% hm.	KM 23	-
7-hydroxymitragynine	0,011	0,002	% hm.	KM 23	-

* pokud je před hodnotou znaménko "<" pak koncentrace je nižší nežli tato hodnota, tj. pod mezí stanovitelnosti (LOQ)

Uvedená rozšířená nejistota byla vypočtena s použitím koeficientem rozšíření $k=2$, což odpovídá hladině spolehlivosti přibližně 95 %. Při výpočtu a uvádění nejistot se postupuje podle dokumentu EA-4/16 a příručky Kvalimetrie 11 (EURACHEM CZ). Uváděné nejistoty nezahrnují nejistotu vzorkování. Pro posouzení shody s limitními hodnotami byly vzaty do úvahy nejistoty výsledků zkoušek podle Směrnice ILAC-G8.

Bez písemného souhlasu Metrologické a zkušební laboratoře nelze Protokol o zkouškách kopírovat jinak než celý.

Výsledky zkoušek se týkají pouze uvedeného zkušební vzorku, jak byl laboratoři přijat. Protokol o zkouškách nenahrazuje žádné jiné právní dokumenty. Laboratoř nenes odpovědnost za informace dodané zákazníkem, pokud mohou mít vliv na platnost výsledků.

Protokol o zkouškách vystaven v Praze dne: 26.10.2022

prof. Ing. Jana Hajšlová, CSc., vedoucí laboratoře

Konec protokolu



Vysoká škola chemicko-technologická v Praze
Metrologická a zkušební laboratoř VŠCHT Praha

zkušební laboratoř . 1316.2 akreditovaná IA dle SN EN ISO/IEC 17025:2018



Adresa: VŠCHT Praha, Technická 1905/5, 166 28 Praha 6 (tel.: +420 602833424; +420 220443184; http://uapv.vscht.cz/mzl)

Protokol o zkouškách ML: 3122/22

íslo tisku: 1498/22

Zákazník: české vysoké učení technické v Praze
Fakulta Biomedicínského Inženýrství
Nám. Sítná 3105
272 01 Kladno
česká republika

Datum přijmu vzorku laboratoř: 13.10.2022
Objednávka: 06.10.2022
Označení vzorku zákazníkem: Kratom Premium Green Entikong

Předmět zkoušení - popis vzorku: kratom
obal: sáček polyethylenový (PE)
stav: doručeno bez zjevného poškození
množství: 5 g

Datum provedení zkoušek: 13.10.2022 - 26.10.2022
Místo provedení zkoušek: prostory MZL VŠCHT, Technická 1903/3, 166 28 Praha 6 - Dejvice
Zkušební metody: KM 23: LC-MS

VÝSLEDKY ZKOUŠEK:

ALKALOIDY

Analyt	Výsledek*	Rozšířená nejistota	Jednotky	Zkušební metoda	Specifikace Poznámka
mitragynine	1,1	0,1	% hm.	KM 23	-
7-hydroxymitragynine	0,0098	0,0018	% hm.	KM 23	-

* pokud je před hodnotou znaménko "<" pak koncentrace je nižší nežli tato hodnota, tj. pod mezí stanovitelnosti (LOQ)

Uvedená rozšířená nejistota byla vypočtena s použitím koeficientem rozšíření $k=2$, což odpovídá hladině spolehlivosti přibližně 95%. Při výpočtu a uvádění nejistot se postupuje podle dokumentu EA-4/16 a příručky Kvalimetrie 11 (EURACHEM CZ). Uváděné nejistoty nezahrnují nejistotu vzorkování. Pro posouzení shody s limitními hodnotami byly vzaty do úvahy nejistoty výsledků zkoušek podle Směrnice ILAC-G8.

Bez písemného souhlasu Metrologické a zkušební laboratoře nelze Protokol o zkouškách kopírovat jinak než celý.

Výsledky zkoušek se týkají pouze uvedeného zkušební vzorku, jak byl laboratoři přijat. Protokol o zkouškách nenahrazuje žádné jiné právní dokumenty. Laboratoř nenes odpovědnost za informace dodané zákazníkem, pokud mohou mít vliv na platnost výsledků.

Protokol o zkouškách vystaven v Praze dne: 26.10.2022

prof. Ing. Jana Hajšlová, CSc., vedoucí laboratoře

Konec protokolu