

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Filozofická fakulta

Katedra asijských studií

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Rostliny a zdraví – případ indonéské rostliny kratom
(*Mitragyna speciosa*)

Plants and health – the case of the Indonesian kratom plant
(*Mitragyna speciosa*)

OLOMOUC 2024 Štěpán Tvrdý

vedoucí bakalářské práce:

František Kratochvíl, MA., Ph. D.

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracoval samostatně a uvedl veškeré použité prameny a literaturu.

Olomouc, 19. 6. 2024

Štěpán Tvrдый

ABSTRAKT

Cílem této práce je podat komplexní pohled na kratom, rostlinu *Mitragyna speciosa* a z ní získávané produkty, které jsou známé pro své komplexní psychotropní účinky. Původně těchto účinků využívali zemědělci a dělníci v oblasti jihovýchodní Asie pro zvýšení jejich výkonnosti při práci v náročných podmínkách, dnes se však užívání kratomu rozšiřuje do celého světa. Na základě individuálních zkušeností uživatelů kratomu se uvažuje o jeho možných terapeutických aplikacích, zejm. pro tlumení chronických bolestí a projevů závislosti na tradičních opiátech. Na druhou stranu jsou s užíváním kratomu spojena nezanedbatelná rizika, jejichž porozumění vyžaduje další výzkum (např. možnost vzniku závislosti, interakce kratomu s jinými drogami či jinými léčivy). Nedostatek těchto informací přispívá také k nejasné legislativní pozici kratomu v mnoha zemích světa, včetně opakovaných debat v České republice, které možná povedou k regulaci prodeje kratomu nezletilým. V této práci je shrnut stav současného poznání farmakologie kratomu a legislativní situace ve vybraných zemích spolu s nastíněním možného budoucího vývoje.

Klíčová slova: kratom, tradiční medicína, mitragynin, legislativa, drogy

Počet stran: 35

Počet znaků: 63 257

Počet titulů použité literatury: 142

Počet příloh: 0

ABSTRACT

The aim of this thesis is to provide a comprehensive overview of kratom, the *Mitragyna speciosa* plant, and derived products, known for their complex psychotropic effects. Originally used by farmers and laborers in Southeast Asia to enhance performance under demanding conditions, kratom usage has now spread worldwide. Based on individual user experiences, there is awareness of its potential therapeutic applications, particularly in mitigating chronic pain and traditional opioid dependency. However, kratom use is also associated with significant risks, necessitating further research for understanding (such as interactions with other xenobiotics and the potential for dependency). The lack of detailed and comprehensive information about kratom consumption risks and benefits contributes to the unclear legislative stance on kratom in many countries worldwide. This work summarizes the current state of knowledge regarding kratom pharmacology and the legislature in selected countries, while outlining potential future developments, with particular focus on the Czech Republic.

Rád bych poděkoval vedoucímu své Bakalářské práce Františku Kratochvílovi, MA., Ph. D. za odborné vedení a poskytnutí cenných rad.

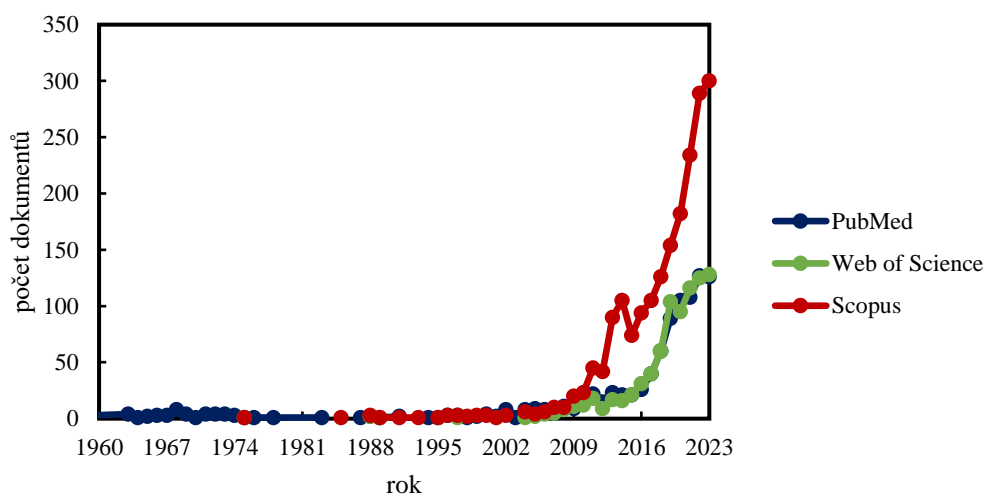
Dále bych rád poděkoval Mgr. Ing. Tomáši Ovadovi za pomoc a odborné rady v oblasti biochemie a farmakologie.

OBSAH

Úvod.....	7
1 Kratom jako rostlina.....	9
1.1 Morfologie, výskyt, taxonomie	9
1.2 Pojmenování a klasifikace.....	11
1.3 Způsoby zpracování a využití	12
2 Kratom: chemie a farmakologie	14
2.1 Chemické složení kratomových listů	14
2.2 Farmakokinetika kratomu	16
2.2.1 Absorpce, distribuce a biotransformace	16
2.2.2 Eliminace, vztah dávky a účinku.....	19
2.3 Farmakodynamika a terapeutický potenciál kratomu	19
2.4 Toxicita, riziko vzniku závislosti.....	21
2.5 Účinky různých typů kratomu.....	23
3 Legislativa a socioekonomické otázky.....	25
3.1 Možné legislativní přístupy ke kratomu a jejich dopady	25
3.2 Současný stav ve vybraných státech	27
3.2.1 Indonésie	27
3.2.2 Thajsko a Malajsie	29
3.2.3 Česká republika a další země Evropské unie	30
3.2.4 Spojené státy americké.....	31
Závěr.....	33
Seznam použité literatury	34

ÚVOD

Kratom je strom pocházející z jihovýchodní Asie, kde jeho listy byly tradičně užívány pro své stimulační a sedativní vlastnosti. Kratomový strom (*Mitragyna speciosa*) je členem rodiny mořenovitých (*Rubiaceae*) a roste převážně v tropických oblastech, např. v Thajsku, Malajsii, a v Indonésii. Stimulační účinky kratomu byly tradičně užívány zemědělci v těchto oblastech pro zvýšení jejich výkonnosti při práci v náročných podmínkách. Kratom je také využíván v místním léčitelství. V posledních letech se stalo užívání kratomu populární také v Evropě a ve Spojených státech, kde slouží jednak jako snadno dostupná rekreační droga, jednak jako lék ulevující od chronických bolestí a projevů závislosti na opiátech. Vedle potenciálního terapeutického přínosu je však užívání kratomu spojeno s dosud nedostatečně popsány riziky, jako je vznik závislosti či přímý toxický účinek. Benefitům i rizikům je v posledních letech věnována stále větší pozornost ve vědeckém výzkumu, jak ilustruje Obrázek 1. Obrázek ukazuje exponenciální růst objemu výzkumu v posledním desetiletí, který je zde měřen počtem vědeckých publikací ve všech vědních oborech ve standardních elektronických databázích *PubMed* (veřejná databáze týkající se lékařství a věd o živé přírodě), *Web of Science* (soukromá databáze firmy Clarivate), a *Scopus* (soukromá databáze firmy Elsevier), které je možno vyhledat heslem *kratom*.



Obrázek 1: Počet dokumentů nalezených k heslu „*kratom*“ v citačních databázích PubMed, Web of Science a Scopus v letech 1960–2023.

Cílem této bakalářské práce je podat přehled aktuálních poznatků o kratomu z pohledu jak farmakologického, tak legislativního. První kapitola je věnována botanické charakteristice rostliny *Mitragyna speciosa*, druhá kapitola chemickému složení kratomových listů a dále farmakokinetice a farmakodynamice hlavních složek. Ve třetí kapitole je pak nastíněno dilema,

před níž stojí současná debata o úpravě legislativy k užívání a distribuci kratomu a dále je představena aktuální pozice legislativy ve vybraných zemích (Indonésie, Thajsko a Malajsie, Česká republika, Spojené státy americké).

1 Kratom jako rostlina

„Kratom“ je nyní již vžitě označení prášku získaného rozemletím listů tropické stromu *Mitragyna speciosa*, který roste zejména v oblasti jihovýchodní Asie. Sušené listy a koncentrované extrakty z těchto listů (rovněž označované jako kratom) se odedávna požívaly jako tradiční léčivo k léčbě různých onemocnění, žvýkáním čerstvých listů kratomu pak běžně zvyšovali svou výkonnost malajští a thajští dělníci při práci v extrémním horku. Využívání listů kratomu, popř. z nich získaných produktů, se v současné době rozšiřuje po celém světě. V úvodní kapitole se zaměříme na kratom jako rostlinu, popíšeme její taxonomii, výskyt a objasníme klasifikaci různých druhů kratomu. Otázkám chemického složení kratomových listů, mechanismům účinku těchto látek, jejich využíváním a souvisejícím bezpečnostním otázkám bude věnována pozornost v následujících kapitolách.

1.1 Morfologie, výskyt, taxonomie

Tropický strom *Mitragyna speciosa* je zástupcem malého rodu *Mitragyna*, který se řadí do čeledi mořenovitých rostlin (*Rubiaceae*). Jedná se o téměř výhradně stálezelený strom (opadavý pouze při delších obdobích sucha), který dosahuje výšky 15–20 metrů a šířky 5 metrů. Příčný kmen dosahuje tloušťky 60–100 cm a je na povrchu pokryt hladkou šedou kůrou, pod níž se nachází vrstva narůžovělého lýka. Sytě zelené listy s podkovovitou až srdcovitou čepelí jsou relativně velké – čepele eliptického tvaru dosahují délky 14–20 cm a šířky 7–12 cm. Střední žilka (cévní svazek) mladých listů mívá načervenalé zbarvení. Oboupohlavné květy jsou žluté, přisedlé a bývají uspořádány po trojicích v kulovitých hlávkách. Jednotlivé květy jsou oddělené listy a vytvářejí květenství o průměru 15–25 mm. Plodem *M. speciosa* je 7–9 mm dlouhá tobolka s vytrvalým kalichem narůžovělým kalichem, plody pak vytvářejí kulovitá plodenství o průměru 20–30 mm. Drobná semena (o délce asi 1 mm) mají papírovitá křídla na obou koncích.



Obrázek 2: Listy a květenství rostliny *Mitragyna speciosa*. Převzato z [1].

Přirozeným prostředím pro výskyt *M. speciosa* jsou vlhké a humusovité půdy, na středně až silně osluněných místech v závětrí nebo v místech vystavených jenom slabšímu větru. [2] Typickými oblastmi výskytu jsou proto tropické deštné lesy, mokřady a okolí říčních toků do nadmořských výšek 200 m n. m. [3] Rozšíření zahrnuje region tropické Asie od Indočíny (jižní Thajsko, Kambodža), přes jihovýchodní Asii (Malajský poloostrov, Sumatra, Borneo, Filipíny) po Novou Guineu. Severní hranicí výskytu *M. speciosa* v Thajsku je provincie *Surat Thani*. [2,3] Podle Mezinárodního svazu ochrany přírody je klasifikován jako „málo dotčený“ taxon, jehož vyhynutí je velmi nepravděpodobné až nemožné. [4]

Rod *Mitragyna* představuje skupinu opadavých, poloopadavých i stálezelených stromů, a to jak malých (výška menší než 15 m), středně velkých (výška 15–25 m), tak velkých (výška přesahující 25 m). Zástupci se vyskytují především v tropických deštných lesích, v blízkosti vodních toků, v bažinatých lesích, ale také v pouštích a savanách. Podle regionů rozšíření se druhy rodu *Mitragyna* rozdělují na druhy africké (např. *M. inermis*, *M. ledermanii*, *M. stipulosa*) a asijské (*M. speciosa*, *M. tubulosa*, *M. rotundifolia*, *M. hirsuta*). Pro zástupce rodu *Mitragyna* jsou charakteristická složená květenství s bílými až žlutými květy sladké vůně přitahující opylovače. Rozmnožování probíhá zejména šířením semen větrem, některé druhy jsou nicméně schopny rozmnožování řízkováním z kmene či odnoží. Pro identifikaci jednotlivých druhů je kromě místa rozšíření důležité rozlišení morfologických znaků, zejména tvar a délky kalicha a koruny. Z hlediska farmakologie kratomu jsou tyto diskriminační znaky důležité kvůli možné záměně listů *M. speciosa* s příbuznými zástupci. Prokázáno byla například využití *M. diversifolia* a *Uncaria homomalla* jako náhražky za *M. speciosa*. [5–7] v jiných případech se jako alternativa k *M. speciosa* prodávají neidentifikované druhy, které vykazují podobné účinky. [8] Makroskopickému rozlišení různých druhů rodu *Mitragyna* v současné době napomáhá analýza pletiv zaměřená na typy a rozmístění krystalů v rámci listu a genetické metody. [9]

Ze společenského a hospodářského hlediska je pak významná i samotná čeleď mořenovitých rostlin, do níž rod *Mitragyna* patří. Představuje jednu z vůbec nejrozmanitějších rostlinných čeledí (asi 13 000 druhů), zahrnuje celosvětově rozšířené keře a stromy, méně často pak i byliny a liány. Charakteristickým znakem čeledi mořenovitých je přítomnost palistů, jejichž tvary a umístění se liší mezi jednotlivými rody. Nejvýznamnější rod v rámci této čeledi představuje kávovník (*Coffea*), zejm. kávovník arabský (*Coffea arabica*), pěstovaný na plantážích jako keř nebo stromek pro získávání kávových zrn obsahujících kofein. Také další rody v čeledi mořenovitých jsou významné pro přítomnost alkaloidů v kořenech, kůře nebo

listech. Mezi tyto zástupce patří hlavěnka dávivá (*Carapichea ipecacuanha*), chinovník (*Cinchona*, také chininovník), bujarník johimbe (*Pausinystalia johimbe*). Dále se v tradiční medicíně používá například svízel vonný (*Galium odoratum*) obsahující kumariny, které mají antibakteriální a protizánětlivý účinek.

1.2 Pojmenování a klasifikace

Lidové pojmenování „kratom“ pro druh *M. speciosa* a z něj získávané produkty se původně vžilo v Thajsku. Samotný výraz pochází zřejmě ze sanskrtu, v němž je pojem *kadam* využíván k označení příbuzného druhu *Neolamarckia cadamba*, posvátného stromu v hinduismu. [10] I v Thajsku se však používá řada dalších názvů, např. *ithang*, *thom*, *gratom*, *kakaum*, *katawn*, *krathawn*, *kraton*, v dalších asijských zemích jsou pak názvy ještě rozmanitější, neboť jsou často typické pro konkrétní etnické skupiny. V Indonésii jsou tak například využívány názvy *kadamba*, *puri*, *keton*, v Malajsi *biak*, *biak-biak*, *ketum*, *kutum*, *pokok biak*, *pokok ketum*, *sepat*, v Myanmaru *beinsa*, *bein-sa-ywat*, na Filipínách *mambog*, *lugub*, *polapupot* a ve Vietnamu *giam defp* a *giam las nhor*. [11]

Pojmenování rodu *Mitragyna* původně pochází od nizozemského botanika Pietera Willema Korthalse, který během let 1830–1837 působil na Malajském poloostrově a uspořádal zde rozsáhlou botanickou sbírku. [12] Jako první identifikoval rod *Mitragyna* i druh *Mitragyna speciosa*. [13] Pojmenování *Mitragyna* zvolil podle charakteristického tvaru listů u zástupců tohoto rodu, které připomíná biskupskou pokrývku hlavy, tzv. mitru. Protože však do své publikace nezahrnul podrobný botanický popis, což je pro zařazení nového druhu dle Mezinárodního kódu botanické nomenklatury nezbytná podmínka, bylo Korthalseovo označení zneplatněno. [14] Korthals rostlinu později přesunul do rodu *Stephegyne*, v průběhu let pak přibylo zařazení stejné rostliny pod různými názvy do několika dalších rodů (např. *Nauclea korthalsii*, *Nauclea luzoniensis*). Konečně George Darby Haviland provedl úplný popis *M. speciosa* a zařadil ji zpět pod tímto názvem do rodu *Mitragyna*.

Haviland při svých analýzách rozlišoval dvě varianty *M. speciosa* podle počtu a rozmístění listových žilek, přičemž tyto varianty se lišily také výskytem (varianta s hustší žilnatinou se vyskytuje spíše na Borneu, varianta s řidší žilnatinou na Nové Guineji). O dodatečné variantě *M. speciose* hovoří také Theodoric Valeton. Přesto se v dnešním pojetí žádné poddruhy *M. speciosa* nerozlišují. Zejména ve Spojených státech a v Evropě se v současné době rozlišují různé typy kratomových produktů, přičemž ke klasifikaci slouží většinou fyzické vlastnosti listů, jednak zbarvení listové žíly výchozí rostliny (zelená, červená,

bílá), nebo původ, tedy země či oblast, z níž rostlina pochází (Malajsie, Sumatra, Thajsko aj., odtud vychází pojmenování produktů jako *red Malay*, *white Thai* či *green Thai*). [15] Variabilitě účinků těchto produktů je věnována část kapitoly 2.

1.3 Způsoby zpracování a využití

Tradičním způsobem užívání kratomu je žvýkání, popř. (méně často) kouření sušených listů. Listy bývají žvýkány nejen samostatně (obvykle po předchozím odstranění žilek), ale také v kombinaci s arekovými ořechy (*Areca catechu*). Pro snížení rizika zácpy se listy často konzumují se solí. [16,17] Častěji se nicméně z drcených listů připravuje čaj, který se dochucuje cukrem či medem (případně se zahuštěním těchto primárních extraktů připravují sirupy). [18] Často se ke zvýšení účinnosti extrakce alkaloidů do připravované směsi přidává citronová šťáva. Vedle těchto tradičních způsobů bývají drcené listy také sušeny a zpracovány do formy jemného prášku konzumovaného ve formě suspenze ve vodě (nejčastěji), tablet, gelových kapslí, popř. tinktur. [3,19,20] Tyto způsoby přípravy jsou typické pro kratomové produkty distribuované ve Spojených státech a Evropě (pod názvy *Kratom*, *Mitragyna*, *Concentrated Kratom*, *Plant sample Kratom* aj.). Určité změny ve způsobech užívání kratomu jsou nicméně pozorovány i v městských oblastech jihovýchodní Asie. Zejména u mladší populace se setkáváme s mícháním odvarů z kratomových listů s kofeinovými nápoji, popř. se sirupy proti kašli. [21] Příkladem jsou domácí ledové koktejly „4 × 100“ obsahující vedle extraktu z listů kratomu také kofein, kodein nebo difenhydramin a přídavné anxiolytikum, antidepresivum nebo analgetikum. [22] Konzumace těchto koktejlů je mimořádně riziková s ohledem na vícečetné drogové působení.

Konzumace čerstvých listů a čajů zejména v zemích jihovýchodní Asie je známa minimálně od počátků dvacátého století (záznamy evropských botaniků se nicméně objevují již v druhé polovině století devatenáctého). [23] Přestože se ukazuje, že i další části stromu vykazují zajímavé fytochemické složení, používají se k léčebným a rekreačním účelům pouze listy. Kratom byl znám svými psychostimulačními a antidepresivními účinky – zemědělcům a dělníkům pomáhal zvýšit jejich vytrvalost, produktivitu a odolnost vůči náročným klimatickým podmínkám při fyzické práci. Známý byly nicméně také analgetické účinky, neboť kratomové listy byly tradičně využívány např. jako obvazový materiál. V minulosti byl kratom užíván také k tlumení abstinčních příznaků při závislosti na opiátech, zvláště během rozsáhlého užívání opia v Malajsii a v Thajsku na počátku 20. století. [3,24] Další tradiční využití kratomu v tradiční medicíně zahrnuje léčbu průjmu, cukrovky, dále horeček a křečí.

Existují také zmínky o využití kratomu jako afrodiziaka, což představuje jednu z odlišností kratomu oproti tradičním opiátům (při jejichž užívání obvykle dochází k rozvoji sexuální dysfunkce a poklesu libida). [25,26] V neposlední řadě je třeba zmínit, že zejména ve venkovských oblastech Thajska je konzumace kratomových listů vnímána jako rituál a součást životního stylu pevně zakořeněná v místních tradicích a zvyklostech. [27,28] Uvádí se, že běžný thajský uživatel kratomu konzumuje až 10 kratomových listů za den. [29] Díky absenci sociálního stigmatu se tak jedná o vůbec nejčastěji užívanou drogu v Thajsku (podrobněji o sociálních otázkách pojednává kapitola 3). [30]

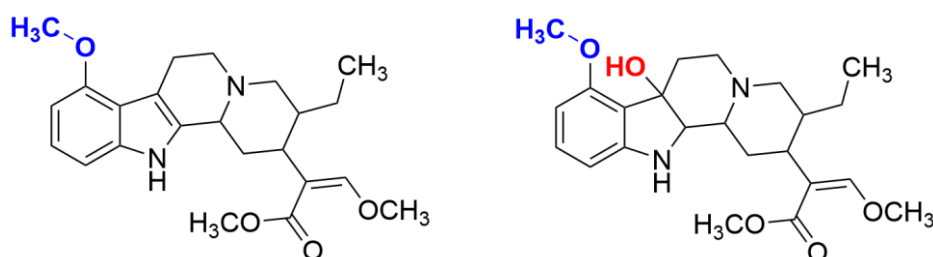
Ve Spojených státech a v zemích převážně západní Evropy se užívání kratomu rozšířilo v posledních dvaceti letech, díky široké dostupnosti jak v internetových obchodech, tak v maloobchodních prodejnách. Nejprve se jednalo téměř výhradně o rekreační užívání spojované s euforickými a relaxačními účinky. Stále častěji se ale setkáváme s užíváním kratomu jako alternativy k opioidním analgetikům (např. morfinu), tj. k tlumení chronických bolestí. Další moderní využití zahrnují léčbu střevních infekcí, nespavosti, cukrovky, abstinčních příznaků při alkoholismu a závislosti na opiátech, depresí, úzkostí a kašle. V neposlední řadě je hlášeno užívání kratomu ke zvýšení sexuální výkonnosti. Studie amerického Národního ústavu pro otázky zneužívání drog (*National Institute on Drug Abuse*) z roku 2020 ukázala, že většina amerických uživatelů využívá kratom k léčbě bolestí, úzkostí, depresí a tlumení abstinčních příznaků při závislosti na opiátech. [20]

2 Kratom: chemie a farmakologie

Chemické složení a farmakologické účinky látek obsažených v rostlinách rodu *Mitragyna* jsou studovány již více než 100 let. Nejpodrobněji je prozkoumáno složení listů druhu *M. speciosa*. První snahy o izolaci a identifikaci účinné látky (mitragyninu, viz dále) z listů tohoto druhu pocházejí již z roku 1907. [31] V extraktech získaných z listů *M. speciosa* bylo dosud identifikováno až 79 různých alkaloidů, vedle nichž jsou široce zastoupeny i další sekundární metabolity (tj. látky vznikající při metabolizaci prvotní účinné látky buď jako meziprodukt nebo konečný produkt, konkrétně flavonoidy, terpenoidy, polyfenolické látky aj.). [19] Ačkoli mitragynin je dnes konsenzuálně považován za hlavní zdroj psychoaktivních účinků kratomu, zůstává řada detailů farmakologického profilu kratomu nejasná. Chemickému složení a dosavadním poznatkům o fyziologických účincích se věnují následující podkapitoly.

2.1 Chemické složení kratomových listů

V současné době jsou chemicky nejlépe prostudovány hlavní farmakologicky aktivní alkaloidy obsažené v druhu *M. speciosa*. Celkový obsah alkaloidů v pletivech listů tohoto druhu se pohybuje mezi 0,5–1,5 hmotnostních %. [16] Přibližně 60 % hmotnosti tohoto extraktu přitom tvoří mitragynin, který je tak vůbec nejzastoupenějším alkaloidem přítomným v kratomových listech (uvádí se, že tvoří až 1–2 % celkové sušiny získané z kratomových listů). [32] Poprvé byl izolován v roce 1921, v roce 1965 byla úplně popsána jeho chemická struktura (viz Obrázek 3) a o 30 let později pak byla úspěšně zvládnuta jeho syntéza. [33–35] Sumární vzorec mitragyninu je $C_{23}H_{30}N_2O_4$.



Obrázek 3: Strukturální vzorce mitragyninu (vlevo) a 7-hydroxymitragyninu (vpravo). Červeně je vyznačena hydroxylová skupina na 7. atomu indolového kruhu, kterou se oba alkaloidy vzájemně liší. Modře je vyznačena charakteristická methoxyskupina, která pravděpodobně přispívá k biologickému účinku alkaloidů na centrální nervovou soustavu.

Druhý největší podíl na celkové hmotnosti alkaloidového extraktu z listů *M. speciosa* má paynanthein, následovaný speciociliatinem a speciogyninem. Přibližně 2 % celkové hmotnosti pak tvoří derivát mitragyninu, tzv. 7-hydroxymitragynin, který se od mitragyninu liší přítomností hydroxylové skupiny (-OH) na 7. atomu indolového kruhu (viz Obrázek 3). Okolo

0,1 % se pohybuje hmotnostní podíl mitrafylinu, v ještě menších podílech se pak vyskytuje přes 50 dalších alkaloidů (např. rhychofylin, mitralaktonal, raubasin a mitragynalin).

Brzy po izolaci mitragyninu byla prokázána jeho schopnost se vázat na opioidní receptory, a tím vyvolávat fyziologické účinky (viz také oddíl 2.3). Schopnost vazby na opioidní receptory je známa u mnoha tradičních drog, např. morfinu. Účinky vyvolané vazbou čistého mitragyninu jsou však ve srovnání s vazbou morfinu 13krát silnější. S ohledem na takto vysokou aktivitu a současně vysoké zastoupení mitragyninu se původně předpokládalo, že právě tento alkaloid je farmakologicky nejaktivnější složkou kratomových listů. Současné studie však poukazují na významnější vliv jeho mnohem méně zastoupeného derivátu (7-hydroxymitragyninu). Účinky tohoto alkaloidu na centrální nervovou soustavu jsou ještě čtyřnásobně větší oproti samotnému mitragyninu (a to jak účinky stimulační, tak tlumivé, viz dále).

Zastoupení jednotlivých alkaloidových složek v listech *M. speciosa* je nicméně výrazně proměnlivé, např. v závislosti na lokálních geografických a environmentálních podmínkách, jimž je rostlina vystavena. [35,36] Například hmotnostní zastoupení mitragyninu může kolísat od nejvyšších hodnot v thajských druzích (66 %), až po mnohem nižší hodnoty zaznamenané u vzorků malajského původu (12 %). [37,38] Dalším faktorem je pak stupeň zralosti dané rostliny. Typicky rostliny v raných fázích vývoje obsahují relativně nižší koncentrace mitragyninu a paynathinu oproti jejich isomerům, které jsou naopak u dospělejších jedinců zastoupeny v menší míře. [16,19] Tato variabilita chemického složení se pak přirozeně odráží i ve složení komerčně dostupných produktů, které se z kratomových listů vyrábí. [39–41] Někteří prodejci se proto zaměřují na distribuci „fortifikovaných“ verzí kratomových produktů, které by měly obsahovat např. vyšší zastoupení 7-hydroxymitragyninu, který je v průběhu zpracování uměle přidán. V některých produktech byla zaznamenána až 5násobná koncentrace tohoto alkaloidu oproti koncentraci v surových listech *M. speciosa*. [42] Tyto produkty představují z toxikologického hlediska zvláště vysoké riziko kvůli možnému akutnímu předávkování.

Z hlediska analytických a toxikologických studií představují přirozeně hlavní cíl alkaloidy mitragynin a 7-hydroxymitragynin. Ostatním alkaloidům je obvykle věnována pozornost v omezenější míře, ačkoli u mnohých z nich byla rovněž zaznamenána farmakologická aktivita a schopnost zesilovat účinky složek dominantních. [43,44] Vedle alkaloidů byla v kratomových listech prokázána přítomnost řady dalších sekundárních

metabolitů, mezi něž patří flavonoidy (rutin, kvercetin), polyfenolické látky (např. apigenin a od něj odvozené glykosidy), terpeny (např. ursulová kyselina, oleanolová kyselina, saponiny, iridoidy, secoiridoidy aj) a mnoho dalších. [45] Význam těchto látek na celkový farmakologický účinek kratomu zůstává z velké části nejasný. [3] Předpokládá se však, že jemné rozdíly v zastoupení jednotlivých alkaloidů a ostatních sekundárních metabolitů mohou propůjčovat kratomovým preparátům pocházejících z různých zdrojů rozdílné účinky. [15]

2.2 Farmakokinetika kratomu

2.2.1 Absorpce, distribuce a biotransformace

Prvním krokem při zpracování kratomu lidským organismem je absorpce účinných látek z jejich zdroje, která obvykle probíhá perorálně, přímo z celých či drcených surových listů, dále z koncentrované extraktů, sirupů a prášků. Následná distribuce účinných látek v organismu (farmakokinetika) zatím nebyla uspokojivě popsána, neboť dosavadní studie se věnovaly pouze dominantním alkaloidům (z pohledu zastoupení nebo účinku) a jsou omezeny pouze na zvířecí modely. Odhaduje se však, že farmakokinetika kratomu je nezanedbatelně odlišná jak mezidruhově, tak mezi jedinci téhož druhu.

Středem pozornosti farmakokinetických studií je mitragynin a 7-hydroxymitragynin. Oba tyto alkaloidy jsou poměrně málo rozpustné ve vodě, k mírnému zvýšení jejich rozpustnosti dochází v žaludku působením kyselého prostředí. Zatím jediné údaje o distribuci mitragyninu v lidském organismu pochází ze studie Satariyae Trakulsrichaiho (2015), který měřil časový vývoj koncentrace mitragyninu v krevní plasmě u 10 chronických uživatelů kratomu po požití různých dávek kratomového čaje. Výsledky této studie ukazují, že mitragynin je ze značné části distribuován mimo krevní oběh, tj. významně se váže do tělesného tuku. Hlavním ukazatelem, pomocí kterého se tato skutečnost hodnotí, je tzv. distribuční objem, definovaný jako objem potřebný k rozpuštění cizorodé látky (zde mitragyninu), aby koncentrace vzniklého roztoku byla stejná jako koncentrace této látky v krevní plasmě. Vysoká hodnota distribučního objemu (nad 0,6 l na kg tělesné hmotnosti) odpovídá nízké plasmatické koncentraci, tj. právě vazbě uvnitř tkání (zejm. uvnitř tkáně tukové). Takto je tomu zejména u léčiv rozpustných v tucích (např. distribuční objem chlorochinu, léčiva proti malárii, je 214 l na kg tělesné hmotnosti). Naopak léčiva rozpustná ve vodě mají hodnoty distribučních objemů nižší (např. distribuční objem warfarinu, léku zpomalujícím krevní srážlivost, je 0,1 l na kg tělesné hmotnosti).

Distribuční objem mitragyninu v lidském organismu stanovený ve studii S. Trakulsrichaihe měl hodnotu 38 l na kg tělesné hmotnosti. Podobně vysoké hodnoty byly

zaznamenány i na krysích modelech (38–90 l na kg tělesné hmotnosti). Tato data potvrzují dobrou rozpustnost mitragyninu v tucích, a tedy i jeho distribuci mimo krevní oběh. Naopak distribuční objem 7-hydroxymitragyninu je podstatně nižší (1,5 l na kg tělesné hmotnosti). 7-hydroxymitragynin je tedy oproti nehydroxylované sloučenině lépe rozpustný ve vodě a hůře v tucích, což odpovídá přítomnosti vysoce polární vazby O–H v jeho struktuře (viz Obrázek 2). V případě 7-hydroxymitragyninu byl nicméně tento údaj získán pouze na zvířecích modelech. U ostatních kratomových alkaloidů jsou distribuční objemy zcela neznámé. U žádné z farmakologicky aktivních složek kratomu pak nejsou známy matematické parametry popisující interakce těchto látek s proteiny. [19,46]

Hlavním centrem následné biotransformace látek přítomných v kratomových produktech jsou játra. Nejlépe je opět popsáno metabolické zpracování mitragyninu, které se skládá ze dvou fází, podobných jako jsou popsány u mnohých léčiv, popř. alkoholu. V první fázi dochází k přeměně mitragyninu na polárnější látky, tj. na látky lépe rozpustné ve vodě. Jednou z hlavních reakcí této první fáze je štěpení methylových skupin vázaných na kyslíku molekulou vody, kdy místo původních skupin O–CH₃ vznikají polárnější skupiny O–H. Reakcí nicméně probíhá celá řada a vzniklé produkty pak vstupují do druhé fáze metabolismu, kde se na ně váží další molekuly, které dále zvyšují jejich polaritu. Výsledné produkty jsou pak mnohem lépe rozpustné ve vodě, a mohou tak být vyloučeny močí. Vyloučené směsi jsou obecně velmi složité a konkrétní složení závisí na studovaném zvířecím modelu. Kromě toho jsou v játrech samozřejmě metabolizovány i další složky kratomových produktů, jejich biotransformace však zatím není prostudována. Pilotní výsledky u vybraných účinných látek (speciogynin, speciociliatin, paynanthein) naznačují, že probíhající reakce, a tedy také vylučované produkty, jsou analogické jako v případě mitragyninu. [47–49]

Součástí první fáze metabolického zpracování mitragyninu může být také navázání hydroxylové skupiny na 7. atom kruhu, tedy vznik 7-hydroxymitragyninu. Předpokládá se, že tato reakce může být aktivována v zásaditém prostředí střevní tekutiny. [50] Tímto mechanismem může být zesílena odezva organismu na kratomové produkty, které samy o sobě obsahují nižší množství „přirozeně přítomného“ 7-hydroxymitragyninu. Z toxikologického hlediska je tedy důležité, že výsledný účinek kratomu není dán jen poměrem mitragyninu a jeho hydroxylovaného derivátu v původním rostlinném materiálu, ale také v míře, s jakou k hydroxylaci mitragyninu dochází v játrech uživatele. [51–53]

Další toxikologická rizika souvisí s proměnlivou aktivitou enzymů, které zajišťují průběh rozkladných reakcí popsaných výše. Metabolismus mitragyninu v je zajišťován enzymy, které jsou označovány jako cytochromy P450 (CYP). Tyto enzymy se nachází v játrech a pomáhají odbourávat různé cizorodé látky přijímané organismem (např. léčiva, potravinová aditiva) a také látky, které organismus sám vytváří (např. žlučové kyseliny, mastné kyseliny). V játrech přitom existuje mnoho různých typů enzymů CYP. Nejvýznamnějším je enzym označovaný jako CYP3A4, který pomáhá odbourávat opiáty, benzodiazepiny, steroidy a mnohá další léčiva (chemoterapeutika, hypnotika aj.). Právě tento enzym je zároveň důležitý pro metabolické zpracování mitragyninu. Dále bylo dokázáno, že se do tohoto zpracování zapojují i další typy enzymů CYP, konkrétně CYP1A2, CYP2D6 a CYP2C19. [54] Zajímavé je, že v lidské populaci velmi kolísá zastoupení jednotlivých typů CYP v játrech. Tento jev byl popsán u mnohých léčiv, kde vysvětluje, proč někteří lidé metabolizují stejné léčivo mnohem rychleji než jiní lidé. V případě kratomu lze předpokládat, že odlišná zastoupení jednotlivých typů CYP způsobují, že stejná dávka téhož kratomového produktu vyvolá různé účinky u různých uživatelů.

S aktivitou enzymů CYP pak souvisí další riziko, a sice současné užívání kratomu spolu s jinými drogami, popř. léčivy. Složky kratomu totiž mohou „vyčerpávat kapacitu“ enzymů CYP, které jsou potřebné právě pro zpracování těchto ostatních drog, popř. léčiv. Bylo např. ukázáno (*in vitro*), že kratomový extrakt i čistý mitragynin snižuje dostupnost enzymu CYP2D6. Tento enzym zodpovídá za metabolické zpracování mnohých analgetik (např. kodein), antidepresiv a léků snižujících krevní tlak. [53,56,57] Při užití těchto léčiv spolu s kratomem je tak metabolický rozklad léčiv zpomalen, a může tak snáze dojít k předávkování. Bylo navíc dokázáno, že tento efekt není způsoben pouze mitragyninem, ale podobně působí i další účinné složky kratomu (speciogynin, speciociliatin, paynanthein). Nejnovější studie také ukazují, že mitragynin a jeho hydroxylovaný derivát blokují P-glykoprotein, což je další jaterní protein, který pomáhá vylučovat mnohé látky z těla. Tomuto vylučování kratomové alkaloidy zabraňují, a opět tak zvyšují riziko otravy jinak neškodnými dávkami léčiv.

Problém interakce kratomu s léčivy a drogami však není dán pouze vzájemným zpomalováním jaterního metabolismu. Např. enzym CYP3A se ve vysoké míře vyskytuje také ve střevě a podporuje zpracování mnohých léčiv podávaných ústy (např. opiátů a benzodiazepinů). Při současném užití kratomu s těmito léčivy tak opět roste riziko předávkování. Podle hlášení evidovaných americkým Střediskem pro kontrolu a prevenci nemocí (*Centers for Disease Control and Prevention*) dochází k „otravám kratomem“ nejčastěji právě při současném užití s fentanylem, oxydokonem nebo buprenorfinem (tj. opiáty).

2.2.2 Eliminace, vztah dávky a účinku

Biologické účinky kratomu jsou navozeny průměrně 10–20 minut po požití, plné účinky se pak dostavují po asi 30–60 minutách od požití. Doba trvání těchto účinků dosahuje 5–7 hodin. Nejsilnější účinky odeznívají po 2–4 hodinách od požití, naopak slabé efekty mohou být zaznamenány i v následujícím dni po požití. Biologický poločas (tj. doba, za kterou poklesne koncentrace mitragyninu v krevní plazmě na polovinu) je 3,5 hodiny a 7-hydroxymitragyninu 2,5 hodiny. Oba produkty jsou vylučovány močí, ovšem téměř výhradně v podobě komplexní směsi metabolitů – studie ukazují, že pouze 0,14 % z celkového množství výchozích alkaloidů je vyloučeno močí v nezměněné formě. Konkrétní rychlosti vylučování mitragyninu se významně liší mezi různými organismy. Například u potkana byla stanovena rychlost eliminace 1,6–7,0 l/h/kg, zatímco u člověka se tato rychlost pohybuje v rozmezí 50–150 l/h/kg.

Z farmakokinetického hlediska je dosud nejlépe prostudován vztah dávky a účinku. Účinky kratomu jsou komplexní a obecně se rozdělují na účinky stimulační a účinky opioidního typu. Ukazuje se, že nižší dávky (odpovídající 1–5 g surových listů) vyvolávají mírné stimulační účinky, které nastupují asi po 10 minutách od požití. [32] Těchto mírně povzbudivých účinků odedávna využívali zemědělci a dělníci k překonání silné únavy z náročných pracovních podmínek. Tyto dávky jsou kromě zvýšení pracovní schopnosti spojovány se zvýšením pozornosti, extroverze a sexuálního apetitu, může také docházet k zužování zorniček a červenání. Při těchto dávkách jsou vedlejší účinky minimální, ačkoli existují záznamy o úzkostech a vnitřním neklidu.

Při středních dávkách (5–15 g) se obvykle projevují účinky opioidního typu, které se projevují zejména úlevou od bolesti a abstinčních příznaků při závislosti na opiátech. Typické jsou také euforické účinky, které jsou nicméně méně intenzivní ve srovnání s působením standardních opiátů (např. morfinu, heroinu). Mezi vedlejší účinky se při těchto dávkách řadí průjemy. Vysoké dávky (překračující 15 g) vyvolávají stupor typický pro předávkování opiáty (tj. nadměrnou ztuhlost), provázenou nevolností, pocením, zmateností a dysforií. Tyto účinky jsou po čase utlumeny a nastupuje pocit hluboké úlevy.

2.3 Farmakodynamika a terapeutický potenciál kratomu

Pro pochopení účinků kratomu, ať už rizikových či terapeuticky využitelných, je nutné porozumění procesům, které jeho aktivní složky spouštějí uvnitř buněk. Základní účinky kratomu spočívají ve schopnosti mitragyninu (a 7-hydroxymitragyninu) vázat se na tzv. opioidní receptory, podobně jako je známo u jiných opiátů (avšak s určitými rozdíly, viz níže).

Kromě toho se oba alkaloidy mohou vázat i na receptory jiných typů, přičemž i jejich aktivace může hrát důležitou roli v konečné fyziologické odezvě (např. úlevě od bolesti). V neposlední řadě jsou celkové účinky kratomu dotvářeny dalšími účinnými složkami kratomových listů, v míře, která dosud není uspokojivě stanovena. Většina informací o biologických účincích kratomových složek navíc zatím pochází pouze ze zvířecích modelů. [43,61,62]

Nejlépe jsou zatím prostudovány analgetické účinky, jejichž základem je právě vazba mitragyninu a jeho hydroxylovaného derivátu na opioidní receptory. [43,55,56] Tyto receptory se nachází na povrchu nervových buněk a zajišťují odpověď organismu na mnohá léčiva, hormony, neurotransmitery, podílejí se také na smyslovém vnímání nebo např. na stresové odpovědi. Navázání mitragyninu na tyto receptory způsobí jejich aktivaci, která se primárně projeví vyvoláním nervového vzruchu, podobně jako u jiných opiátů (např. morfinu). [29,57] Ostatní důsledky aktivace opioidních receptorů se však oproti tradičním opiátům liší. Hlavním rozdílem spočívá v tom, že tradiční opiáty (např. morfin) mohou při určitých dávkách vyvolat tzv. β -arestinovou dráhu, která způsobuje známé vedlejší účinky spojené s jejich užíváním (např. respirační deprese, sedace a zácpa). [43,53] Mitragynin (z dosud neobjasněných důvodů) tuto aktivaci nezpůsobuje, což je v současné době hlavním argumentem pro testování kratomových alkaloidů v klinické praxi (např. jako alternativy k opiátům). Zároveň tento rozdíl v mechanismu působení odpovídá pozorování některých uživatelů kratomu, podle nichž působí kratom méně sedativně ve srovnání s jinými opiáty (sedativní účinky kratomu jsou dále rozebrány níže). [58] Předpokládá se, že aktivaci opioidních receptorů mohou vyvolat také další látky obsažené v kratomových listech (paynanthein, speciogynin, speciociliatin). Analgetické účinky kratomu jsou tak celkově komplexnější než v případě opiátů. K tomu dále přispívá schopnost mitragyninu (a také speciogyninu) vázat se na jiné typy receptorů, konkrétně na adrenoreceptory (na které se jinak váže např. adrenalin, dopamin) a na receptory serotoninové. [57]

Kromě analgetických účinků jsou studovány také protizánětlivé účinky kratomových produktů. Zejména byl zkoumán vliv mitragyninu na enzymy zodpovědné za vyvolání protizánětlivé odpovědi. Klíčovým enzymem v tomto procesu je cyklooxygenasa 2, jejíž činnost je tlumena mnohými léky podávanými proti bolesti a zánětům. Problémem těchto léků (např. ibuprofenu) je však současný tlumící účinek na cyklooxygenasu 1, který způsobuje známé nežádoucí účinky těchto léčiv na trávicí trakt. Z tohoto důvodu se farmaceutický výzkum snaží hledat takové inhibitory cyklooxygenasy 2, které by vůči ní byly dostatečně selektivní (příkladem je celecoxib, podávaný při bolestivých onemocněních kostí a kloubů). Podle

dosavadních výsledků vykazuje tuto selektivitu také mitragynin, což by opět mohlo představovat výhodu pro jeho terapeutické využití. [59] Protizánětlivý účinek mitragyninu byl zatím prokázán na krysích modelech. [59]

Vedle analgetických a protizánětlivých účinků byly také studovány účinky psychiatrické (antidepresivní, stimulační, anxiolytické a sedativní). [60,61] Mitragynin je (minimálně v případě zvířecích modelů) schopen ovlivňovat autonomní i centrální nervový systém. Například u myši způsobilo podání mitragyninu významné zvýšení neurotransmiterů ovlivňujících náladu (např. dopamin, serotonin, noradrenalin). [61,62] Tento mechanismus byl potvrzen také na rybím modelu (*Danio rerio*). [63] Kromě toho bylo na tomto modelu zjištěno, že mitragynin způsobuje úlevu od abstinčních příznaků při vysazení morfinu. Tyto příznaky jsou navozovány mimo jiné zvýšenou hladinou kortisolu (typickou pro úzkostné stavy), přičemž mitragynin je schopen jeho hladinu snížit. [63–65] Předpokládá se, že podobné mechanismy psychiatrických účinků se uplatňují i v lidském organismu. [66]

V neposlední řadě je zajímavý kontrast mezi stimulačními účinky kratomu typickými pro nízké dávky a sedativními účinky navozenými naopak vyššími dávkami (viz také předchozí podkapitulu). Stimulační účinky zahrnují zvýšení produktivity, extraverze, ale také kognitivních funkcí, s možným vlivem na procesy učení a paměti. Pravděpodobně jsou opět spojeny s aktivací opioidních receptorů a adrenoreceptorů v mozku (viz výše). Ačkoli by podle některých studií měl aktivační vliv mitragyninu na adrenoreceptory timulovat paměť i učební schopnosti, v jiných studiích nebyl zaznamenán žádný signifikantní efekt. [67,68] V některých případech byla dokonce hlášena možnost narušení dlouhodobé paměti a schopnosti učení při akutních dávkách i dlouhodobém užíváním mitragyninu. [56,69] Riziko narušení kognitivních funkcí je pak spojováno s požitím vysokých dávek. [67,69,70] Ačkoli citované studie byly zatím realizovány pouze na zvířecích modelech, byly zaznamenány i případy rozvoje deficitu ve schopnostech učení u chronických uživatelů kratomu. [71] Sedativní účinky při vyšších dávkách zahrnují pocity únavy, zmatenosti, letargie, ztrátu koordinace a oslabenou výkonnost. [72] Tyto účinky jsou zatím přisuzovány hromadění dopaminu v mozku, které způsobuje navození pocitu relaxace a snížení lokomoční aktivity. [73]

2.4 Toxicita, riziko vzniku závislosti

Projevy akutní toxicity kratomu jsou spojeny téměř výhradně s předávkováním, které způsobuje selhání jater a ledvin. [74] Střední smrtná dávka (tedy dávka usmrcující 50 % testovaných subjektů) (LD₅₀) mitragyninu má u myši hodnotu 477 mg/kg LD₅₀, přičemž

příznaky otravy zahrnují letargii, paralýzu, třesy, křeče, apnoe a v posledním stadiu smrt. [75] V případě člověka zatím nebyla letální dávka mitragyninu (ani ostatních složek kratomu) stanovena, při běžně užívaných dávkách je nicméně možnost akutní otravy málo pravděpodobná. Konkrétní hodnoty rizikových dávek jsou poměrně nekonzistentní, protože dostupné produkty často nepodléhají regulaci, a mohou tak obsahovat velmi odlišná množství účinných látek. Obecně jsou nicméně za nízké považovány dávky 1–5 mg mitragyninu/kg, za vysoké 5–15 mg/kg. [26,76] V konkrétních případech akutní intoxikace kratodem byly hlášeny projevy podobné jako při předávkování opiáty (malátnost, zvracení, aspirační pneumonie, hypotenze, horečka). [16] Fatální následky požití vysokých dávek kratomu byly dále hlášeny u pacientů s chronickým onemocněním jater, popř. při současném užití jiných léčiv (např. oxykodonu, lorezapamu) či drog. [77,78] Fatální následky užívání kratomu v těchto případech jsou hlášeny pouze v euroamerickém prostoru. Záznamy o závažných vedlejších účincích užívání kratomů v oblasti tradičního využívání (jihovýchodní Asie) známy nejsou. [21]

Významnější toxikologické riziko představuje dlouhodobé užívání kratomu, neboť akumulace dávek je spojena s prokazatelnými vedlejšími účinky a rozvojem fyzické i psychické závislosti. [79–81] Běžné klinické příznaky se rozvíjí přibližně po třech měsících užívání kratomu a jejich intenzita obecně závisí na požívaných dávkách. Zahrnují zejména poškození jater a související projevy (žloutenka, tmavé zbarvení moči, bolesti břicha, svědění). [79,82,83] Studie dále upozorňují na možné snížení aktivity štítné žlázy (spojené s ospalostí a chronickými bolestmi břicha), a to opět spíše při pravidelném užívání vyšších dávek. [84] Zatím sporné pak zůstávají dlouhodobé účinky užívání kratomu na kognitivní funkce, zejm. na paměť a schopnost učení (viz výše). [67]

Častým vedlejším účinkem užívání kratomu je zácpa způsobená zpomalením činnosti trávicího traktu (zejm. omezení vylučování kyseliny chlorovodíkové v žaludku a snížení pohyblivosti střev). [16,81] Tyto mechanismy jsou na druhou stranu pravděpodobně využívány v tradiční medicíně k léčbě průjmu a jiných střevních onemocnění. Zároveň však mohou zodpovídat za rozvoj anorektických symptomů, který byl u některých dlouhodobých uživatelů kratomu také zaznamenán. [18,89] V určité míře je pak ovlivněno hospodaření organismu s glukosou, což by mohlo souviset s využíváním kratomu k léčbě diabetu v tradiční medicíně. [85]

Návykovost kratomu je obvykle srovnávána s běžnými opáty, neboť fyziologické a psychologické příznaky závislosti na kratomu jsou poměrně podobné. Odvykání po

pravidelném užívání kratomu zahrnuje škálu symptomů od neexistujících po mírné. Patří mezi ně svalové křeče, bolesti, nespavost, horečka, průjem, nechutenství, dále stres, hněv, neklid, nervozita a smutek. [86] Uvedené příznaky se obvykle objevují po 12–24 hodinách od poslední dávky a obvykle odezní do 3–7 dnů, závažnost nicméně významně závisí na dávkách a době užívání. Záznamy o závažnějších projevech odvykání častěji pocházejí ze Spojených států. [55,87] Specifické pokyny pro léčbu závislosti na kratomu zatím neexistují, využívá se nicméně symptomatická léčba. V některých případech způsobilo přerušování užívání kratomu pooperační komplikace, zmíněn byl také výskyt abstinčního neonatálního syndromu u novorozenců, jejichž matky konzumovaly kratom během těhotenství. [88–92] Tyto případy vyžadují hospitalizaci novorozence na jednotce intenzivní péče nitrožilní podávání morfinu. [91]

2.5 Účinky různých typů kratomu

Důležitou výzvou pro farmakologický výzkum představuje variabilita v chemickém složení prodáváných preparátů a s ní související variabilita účinků. Zatímco z taxonomického hlediska představuje *Mitragyna speciosa* jediný druh (viz oddíl 1.3), kratomové produkty jsou na trhu (zejména ve Spojených státech a v Evropě) obvykle rozlišovány podle barvy žilnatiny surového listu (červená, zelená, bílá) a podle země či regionu původu. Podle prodejců např. odrůda *Maeng-Da* (z Thajska) vyniká svými stimulačními účinky, zatímco odrůda *Sumatra* (z Indonésie) působí jako prostředek proti stresu. [24] Vedle marketingových popisů jsou určité rozdíly mezi preparáty hlášeny samotnými uživateli. Např. u červených variant by měly převažovat uklidňující a anxiolytické účinky, u variant bílých a zelených mají být účinky spíše excitační. [15] Podle některých zdrojů je v původním prostředí užívání kratomu (jihovýchodní Asie) preferována červená varianta pro výraznější a dlouhodobější účinky, podle jiných zdrojů se však v tomto prostředí různé typy kratomu podle barev a s nimi souvisejících účinků nerozlišují. [19,27]

Z chemického hlediska lze předpokládat, že variabilita fyziologických účinků jednotlivých variant kratomu je dána rozdíly v alkaloidních profilech, podobně, jako je tomu u různých druhů konopí. [93] Elementární analýzy naznačují, že podle celkového chemického složení (tj. obsahu jednotlivých prvků) je možné jednoznačně rozlišit produkty podle jejich původu a varianty. [52] Nedávná fytochemická analýza pak ukázala, že ačkoli je obsah mitragyninu v mladých a dospělých listech stejný, část minoritních alkaloidů je zastoupena v různé míře a alespoň pět různých alkaloidů je jedinečných pro jeden typ listů. [46] Důležitá

je dále sezónní variabilita, neboť např. vzorky thajského kratomu odebrané v létě vykazují mnohem nižší celkový obsah alkaloidů než vzorky zimní. [94] Zmiňované studie tedy naznačují značnou variabilitu ve fytochemickém složení.

Systematické empirické studie dokazující vliv této variability na fyziologické účinky nicméně chybí, podle dosavadních poznatků tak nelze vyloučit možný placebo efekt, popř. efekt vyvolaný marketingem. [95] Z tohoto pohledu je zajímavá nedávná studie, v níž byly pravidelným uživatelům kratomu podány preparáty se zanedbatelnými rozdíly v alkaloidovém složení, ale s odlišným marketingovým popisem (červená, zelená a bílá varianta). [15] Participantů překvapivě uváděli velmi odlišné subjektivní prožitky spojené s jednotlivými variantami. [15] Uvedená studie byla nicméně zaměřena na preparáty distribuované pouze jedním prodejcem, budoucí výzkum tedy bude vyžadovat testování širšího vzorku produktů. [15] Mimoto nelze vyloučit, že rozdílné fyziologické účinky vycházejí z mírných variací v zastoupení stopových alkaloidů, popř. nealkaloidních látek (např. terpenů).

3 Legislativa a socioekonomické otázky

Předchozí kapitoly nastínily existenci dvou protichůdných stanovisek, ze kterých vychází současná debata o vhodné legislativě regulující užívání kratomu. Na jednu stranu představuje kratom (popř. účinné látky z něj extrahované) alternativu k opiátům se slibným terapeutickým potenciálem, zejména k tlumení silných bolestí a abstinčních příznaků při závislosti na běžných opiátech (morfinu, heroinu, oxykodonu apod.). S tímto stanoviskem souvisí také nesporně pevná pozice užívání kratomu v tradiční medicíně, zejména v regionu jihovýchodní Asie. Na opačné straně názorového spektra je kratom považován za návykový a potenciálně nebezpečný opiát, jehož užívání i distribuce by mělo být přísně postihováno. Debata je v současné době komplikována všeobecným nedostatkem ověřených dat, na jejichž základě by bylo možné výhody a rizika obou stanovisek uspokojivě vyhodnotit. Pomalý postup v této debatě tak zaostává za rychlým nárůstem popularity kratomu ve Spojených státech i zemích Evropské unie, přičemž se předpokládá, že tento nárůst bude v dalších letech pokračovat. Tato kapitola se zabývá tvorbou a socioekonomickými dopady legislativy ke kratomu, které dokresluje ilustracemi na příkladech vybraných států. [96–98]

3.1 Možné legislativní přístupy ke kratomu a jejich dopady

Prvním možným přístupem k užívání kratomu (zatím nikde neuplatňovaným) by bylo jeho zařazení mezi látky s prokázaným terapeutickým účinkem a jasně vymezeným klinickým užíváním. Předpokladem tohoto postupu by bylo schválení státem pověřeným orgánem – například v České republice Ministerstvem zdravotnictví (na základě doporučení Státního ústavu pro kontrolu léčiv), ve Spojených státech Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (*Food and Drug Administration*, FDA). K tomuto schválení by bylo nezbytné splnění vymezených standardů, založené na trojfázových klinických studiích (randomizovaných, často také placebem kontrolovaných, popř. zaslepených) identifikujících přesný terapeutický efekt kratomu a případné vedlejší účinky. Žádné studie tohoto typu zaměřené na kratom nebyly dosud (v době psaní této práce) realizovány, proto kratom zatím nebyl v žádné v zemi světa zařazen mezi státem schválená léčiva. Realizaci tohoto postupu brání několik překážek.

Především není jasné, zda by se klinické testování mělo zaměřovat na „celý“ kratom jako přírodní produkt (tj. v podobě surových listů nebo nápojů z nich připravovaných), nebo pouze na vybrané složky získávané izolací z kratomových extraktů. V případě surových produktů by

bylo velmi obtížné dosáhnout standardizace aktivity preparátů, která je pro testování klinických preparátů nezbytná. Z tohoto pohledu se zdá jednodušší zaměřit na jednotlivé chemické látky, jimž je účinek kratomu připisován (např. mitragynin). Tuto strategii však zatím není možné jednoznačně podpořit, neboť současný výzkum upozorňuje na nezanedbatelný farmakologický vliv ostatních složek kratomových listů (viz oddíl 2.1), pro jehož porozumění je zapotřebí další výzkum. Dalším problematickým aspektem realizace klinických testů je pak otázka ekonomických zájmů. V případě kratomu (a přírodních produktů obecně) je obtížné zajistit konkrétnímu ekonomickému subjektu dostatečnou ochranu duševního vlastnictví, která je nicméně nezbytná s ohledem na vysoké investiční náklady spojené se zahájením klinického testování. [97]

V současné praxi se tedy setkáváme s klasifikací kratomu jako výživového doplňku (v České republice je např. často nabízen jako „sběratelský předmět“), jehož užívání a distribuce je různou měrou omezováno. Produkty tak nepodléhají rozsáhlým standardům, které by musely splňovat v případě jejich uvádění na trh v roli nových léčiv. Členské státy Organizace spojených národů (OSN) jsou zavázány k monitorování distribuce a užívání kratomu na svých územích. Úřad OSN pro drogy a kriminalitu nicméně nezařadil kratom na seznam kontrolovaných drog či psychotropních látek, které by podléhaly mezinárodním konvencím. [99,100] Také Světová zdravotnická v roce 2021 uzavřela svůj předběžný průzkum kratomu doporučením monitorovat jeho užívání s ohledem na prokazatelný opioidní účinek části jeho složek (mimoto např. neshledala prokazatelnou schopnost kratomu vyvolat fatální účinky). [101]

Z důvodu nejednoznačné mezinárodní legislativy se tak konkrétní stupeň omezení spojených s kratomem významně liší mezi jednotlivými státy. V krajním případě je užívání, držení a prodej kratomu přísně zakázán. Takto je tomu např. v Singapuru, kde jsou navíc dvě aktivní složky kratomu (mitragynin a 7-hydroxymitragynin) zařazeny na seznam kontrolovaných drog. [102] Ilegální status má kratom také v Malajsii, Thajsku (podrobněji viz oddíl 3.2.2), Rusku, Jižní Koreji, Austrálii a v Myanmaru. [103] Naopak zcela volně je kratom prodáván a užíván např. v Nizozemsku a v Německu (kratom pouze nesmí být inzerován jako léčivý či kosmetický přípravek). [104]

V mnoha zemích nyní probíhá debata o úpravách směřujících jak k možnému zmírnění legislativy (např. legalizace kratomu pro léčebné účely v Thajsku v roce 2019), tak jejímu zpřísnění. Odborníci obvykle považují za prioritu zavedení konkrétních standardů, jimiž by byla distribuce kratomových produktů regulována v zájmu ochrany spotřebitele. Jednou

z možností je standardizace typických množství obsažených alkaloidů a kontrola případných kontaminací či fortifikací (např. opioidními deriváty). Součástí vědeckého konsenzu je pak apel na edukaci veřejnosti a zdravotníků.

Předmětem debaty však zůstává otázka zařazení kratomu mezi kontrolované drogy. Existují obavy, že úplná kriminalizace kratomu v zemích novodobého využívání (např. Spojené státy) může stimulovat jeho distribuci na černém trhu, popř. způsobit přechod jeho uživatelů k tradičním opiátům (které v současné době neužívají právě díky dostupnosti kratomu). [105–108] Omezení dostupnosti kratomu by dále bránilo posunu ve vědeckém výzkumu, který je nezbytný pro doplnění informací o terapeutickém potenciálu kratomu (popř. v něm obsažených látek). [109] Motivací pro tento výzkum jsou především hlášení samotných pacientů, ale i úspěchy kratomu v tradiční medicíně v regionu jihovýchodní Asie.

3.2 Současný stav ve vybraných státech

V následujících podkapitolách je rozebrána současná pozice legislativy a probíhajících debat ve vybraných státech. V souladu se zaměřením studijního oboru je pozornost věnována Indonésii a dále pak zemím, v nichž patří kratom k nejdéle užívaným drogám, popř. prostředkům tradiční medicíny (Thajsko, Malajsie). Dále je popsán stav v České republice a krátce také ve zbylých zemích Evropské unie. Závěrem je rozebrána situace ve Spojených státech, které představují nejrozšířenější oblast využívání kratomu mimo původní asijské země.

3.2.1 Indonésie

Pro Indonésii představuje kratom nejen rostlinu s dlouhou tradicí v lidovém léčitelství, ale především klíčovou exportní komoditu. Odhaduje se, že až 95 % surového kratomu importovaného do Spojených států v současné době pochází právě z Indonésie. [110] Hlavní oblastí pěstování kratomu v Indonésii je regentství Kapuas Hulu v provincii Západní Kalimantan.



Obrázek 4: Mapa Indonésie s vyznačením regionu Kapuas Hulu. Převzato ze [111].

Tato oblast ležící v blízkosti hranic s Malajsií (viz Obrázek 4) nabízí pro pěstování kratomu ideální klimatické podmínky, zvláště na březích řeky Kapuas. Právě díky tomu pravděpodobně kratom získal uplatnění v místní tradiční medicíně a postupně také rozhodující význam v exportním zemědělství. Podle údajů Národní protidrogové agentury (*Badan Narkotika Nasional*) žije v Kapuas Hulu přes 18 tisíc zemědělců a roste zde přes 44 milionů stromů *M. speciosa*, přičemž je odhadováno, že jeden zemědělec je schopen exportovat až 10 tun kratomu měsíčně. [112,113]

Pro místní zemědělce má kratom oproti jiným komoditám několik důležitých výhod. Jeho pěstování je nenáročné – strom dosáhne dospělého věku za 9 měsíců (na rozdíl např. od kaučukovníku, který roste 4–5 let) a nevyžaduje namáhavé pěstitelské práce. [114] Výkupní cena kratomu je přitom nejen poměrně vysoká, ale především stabilní, což motivovalo mnoho zemědělců k přechodu od pěstování kaučuku, palmového oleje či rýže právě k pěstování kratomu (např. v roce 2018, kdy došlo k prudkému propadu cen kaučuku). [114]

I v Indonésii se nicméně dlouhodobě uvažuje o zpřísnění legislativy upravující pěstování a užívání kratomu. Komise při Národní protidrogové agentuře (*Badan Narkotika Nasional*) doporučila zařadit kratom mezi narkotika 1. třídy již v roce 2017, ale při dalších jednáních tento záměr nebyl schválen. [115] Agentura změnu legislativy znovu iniciovala v roce 2019 oslovením Ministerstva zdravotnictví. V únoru 2020 bylo svoláno vedoucím prezidentského štábu (*Kantor Staf Presiden*) jednání, na němž bylo rozhodnuto o zařazení kratomu mezi narkotika 1. třídy, tj. o zákazu jeho pěstování, držení, užívání i distribuci. Současně bylo ustanoveno pětileté přechodné období (2020–2024), než bude tento zákaz implementován, aby se během tohoto období mohli zemědělci přeorientovat na pěstování jiných plodin (v době psaní této práce tak zbývá do naplnění zákazu necelý rok).

Plánovaný zákaz pěstování a distribuce kratomu v Indonésii budí značné kontroverze. [116] Přechodu k alternativním plodinám brání nedostatečná edukace zemědělců ohledně rizik kratomu i jejich neochota vzdát se nenáročného a stále ještě velmi výnosného plodiny (mezi roky 2021 a 2022 vzrostl export kratomu do zahraničí o zhruba 20 %). [114,117] S ekonomickým významem pěstování kratomu pro lokální zemědělce souvisí také význam sociální, neboť příjmy z kratomu umožňují zemědělcům úhradu školného pro své děti. [118] Obavy z úpadku vzdělání v rurálních oblastech se objevují už nyní v souvislosti s poklesem cen kratomu vyvolaným obavami právě z plánovaného zákazu. [119] Nežádoucí sociální důsledky zahrnují také potenciální nárůst kriminality, která je v oblasti Kapuas Hulu zvláště riziková s ohledem na blízkost hranice s Malajsií. Ztráta zisku z prodeje kratomu by mohla stimulovat

nárůst incidence výnosných nadnárodních zločinů (převaděčství, obchodování s lidmi, obchodování s drogami, počítačová kriminalita). Diskutuje se také o možných nežádoucích environmentálních dopadech. Díky nízkým ekologickým nárokům jsou stromy *M. speciosa* schopny růst i v oblastech bažin a mokřadů, a jsou tak důležité i pro proces jejich obnovy. Mimoto je samotný proces umělé deforestace spojen se známými riziky, jako je pokles sekvestrace uhlíku, tedy schopnosti půdy ukládat uhlík z rozkládající se rostlinné hmoty (a tedy nepříznivý vliv na globální oteplování), ztráta biodiverzity a také změny v lokálním klimatu. [114]

3.2.2 Thajsko a Malajsie

V Thajsku a Malajsii je tradiční užívání kratomu jako stimulačního a léčebného prostředku tradiční medicíny známo vůbec nejdéle. V obou zemích dlouhodobě platí oficiální zákaz pěstování, užívání i distribuce kratomu. V Thajsku tento zákon vstoupil v platnost v roce 1943 v návaznosti na vzrůst jeho spotřeby, který byl pravděpodobně způsoben předchozím zvýšením daní na opiáty. [45] Roku 1979 byl pak kratom zařazen mezi narkotika 5. kategorie (kam dále patří např. konopí, opiáty a psychoaktivní houby), jejichž používání a distribuce je stíháno nejmírnějšími tresty. V roce 2019 thajská vláda legalizovala pěstování, držení a distribuci kratomu pro léčebné účely. [120] V Malajsii je využívání kratomu zakázáno od roku 2003. [26,121]

V Thajsku a Malajsii není užívání kratomu spojeno se sociální stigmatizací, protože ani dlouhodobá závislost nezpůsobuje sociální vyloučení, a tedy ani ztrátu příjmů pro rodinu (která by byla ohrožující zvláště u mužů). [122] S tímto společenským přijetím pravděpodobně souvisí také absence rizikového chování (jako např. sdílení jehel spojené s užíváním heroinu). [123]

V obou zemích patří kratom mezi vůbec nejužívanější drogy. [16,122] Podle údajů z roku 2007 má v Thajsku aspoň jedenkrát užilo kratom 2,3 % populace. [30] Nejčastěji se s užíváním kratomu setkáváme v obou zemích ve věkové skupině 30–40 let, častěji přitom u obyvatel s nižším vzděláním a u osob žijících v manželství. [25,26] Vysoká prevalence užívání kratomu navzdory dlouhodobým zákonům je vysvětlována zakořeněnou tradicí a dlouhodobě přirozeným výskytem, a tedy i snadnou dostupností. [85,124] Z těchto důvodů je kratom v obecném povědomí považován za bezpečný a zdraví prospěšný, jeho užívání navíc není spojeno se sociální stigmatizací. [21,125] Dlouhodobé užívání je v Thajsku více tolerováno u mužů zajišťujících příjem pro rodinu, naopak vůči ženám je tato tolerance nižší (dále například

existují názory, že lidé užívající kratom pro stimulační účely jsou pracovití, zatímco uživatelé konopí jsou líní). [126,127] V průběhu posledních 20 let byla v Thajsku zaváděna různá protidrogová opatření, jimž je připisován např. nárůst počtu pacientů nastupujících na léčbu závislosti na kratomu v letech 2007–2011. [30] Zatím nicméně není dostatečně vyhodnocen vliv částečného uvolnění thajské legislativy v roce 2019.

3.2.3 Česká republika a další země Evropské unie

V České republice debata o úpravě legislativy ke kratomu stále pokračuje, prevalence jeho užívání nicméně teprve začíná být rozsáhleji monitorována. V roce 2022 bylo podle údajů Celní správy do České republiky oficiálně importováno celkem 66,1 tun kratomu, což je zhruba dvojnásobek hodnoty zaznamenané v předešlém roce 2021. [128] Kratom v České republice není kontrolován jako omamná či psychotropní látka, jeho užívání i distribuce je v současné době zcela legální. Protože však zároveň není registrován ani jako potravinová či doplňková strava, nepodléhá jeho trh prakticky žádné regulaci, která by vymezovala standardy na původ, složení (zejm. množství psychoaktivních látek a příměsí), kvalitu, balení a distribuci kratomových produktů či registraci jejich prodejců. [129,130] Obvykle je nabízen na internetu (či v kamenných obchodech) jako sběratelský předmět, popř. předmět pro účely výzkumné, studijní či vědecké. [130] Vedle nedostatečné regulace trhu je odborníky kritizována zejména nedostatečná edukace veřejnosti i zdravotníků. [129] Zpřísnění regulace trhu je předmětem odborného konsenzu, kriminalizace kratomu nicméně obecně doporučována není. Například sdružení Think tank racionální politiky závislostí vydalo v červenci 2023 *Odborné stanovisko k návrhu zákazu kratomu*, ve kterém se vyjadřuje proti zařazení kratomu (a také hexahydrokanabinolu) na seznam návykových látek. [131]

V populačních studiích byl kratom dříve sledován jako tzv. nová rostlinná droga, jejichž celoživotní prevalence dosáhla v roce 2014 1,3 %, v roce 2019 pak 1,5 %. [132,133] Roku 2021 pak byly realizovány dvě pilotní studie zaměřené na užívání kratomu v populaci vysokoškolských studentů. [130] Tyto studie ukázaly, že alespoň jednu zkušenost s užitím kratomu má pětina až třetina vysokoškolských studentů, přičemž nejčastěji se jednalo o studenty uměleckých fakult. Typické užívání je jednorázové či příležitostné (spojené např. se stresovou zátěží během zkouškového období). S ohledem na metodologické nedostatky (omezený vzorek, výběr respondentů metodou sněhové koule) těchto studií je pravděpodobné, že výsledky jsou oproti obecné české populaci nadhodnoceny. [130] Na druhou stranu prevalence experimentování s psychotropními látkami je u vysokoškolských studentů obecně vyšší než v obecné populaci. [133]

V prosinci roku 2021 byla založena Česko-Slovenská Asociace za Kratom, která zveřejnila etický kodex Unie prodejců kratomu. Na základě samoregulačních pravidel Asociace prosazuje zásady prodeje kratomu, které mají spotřebiteli zajistit jeho bezpečnost a kvalitu. Zároveň Asociace dlouhodobě prosazuje zákaz prodeje kratomu v samoobslužných automatech a také prodej kratomu nezletilým. [134]

V roce 2023 byl kratom nově zařazen do zprávy Národního monitorovacího střediska pro drogy a závislosti (NMS), jako dosud neregulovaná látka, která je nicméně svým účinkem blízka nelegálním drogám. Podle zjištění NMS mělo v roce 2022 6 % respondentů starších 15 let alespoň jednu zkušenost s kratodem, přitom 3,1 % užilo kratom v posledních 12 měsících. Nejčastější uživatelé kratomu patří do věkové skupiny 25–29 let, přičemž ve skupině 15–29 let je prevalence bezmála třikrát vyšší než v obecné populaci. [128] Údaje o užívání kratomu mezi dětmi (ve věku do 15 let) se zabývala mezinárodní studie *Health Behaviour in School-aged Children*. Podle této studie mělo zkušenost s kratodem 8,5 % dospívajících. U chlapců byla tato zkušenost zaznamenána přibližně dvakrát častěji než u dívek. Centrum sociálních služeb Praha dále mapovalo užívání psychotropních látek u žáků základních a středních škol. Kratom byl žáky těchto škol uváděn jako nejčastěji užívaná nekonopná látka (častěji opět u chlapců). V posledních 12 měsících užilo kratom 4,4 % dospívajících v Praze, 1,5 % dospívajících jej potom užilo opakovaně. [135,136]

Na úrovni legislativy Evropské unie zatím neexistuje jednoznačné stanovisko k regulaci užívání a distribuce kratomu. Kratom není řazen mezi drogy ve smyslu definice vymezené Rámcovým rozhodnutím Rady 2004/757/JHA. [137] Evropská komise v současné době (k červnu 2024) v tomto ohledu neplánuje návrh žádných změn. [138] Kratom byl však Evropským parlamentem zařazen k monitorování jako „nová psychoaktivní látka“ ve smyslu nařízení č. 1920/2006. Členské státy mohou na tyto uplatnit svou legislativou jakákoli omezení dle vlastního uvážení. Prodej a užívání kratomu je zakázáno na Slovensku (od roku 2021), dále v Polsku, Irsku, Rumunsku, dále v Dánsku, Lotyšsku, Litvě a ve Švédsku. [43,45,129]

3.2.4 Spojené státy americké

Kratom se ve Spojených státech objevuje podle nedoložených záznamů od 80. až 90. let minulého století. [107,139] Od té doby je stále dostupnější v kamenných obchodech i e-shopech, jednak jako prostředek přírodní medicíny (typicky jako alternativa k tradičním opiátům), jednak jako rekreační droga (podobně jako např. tabák). [30,96,124] Pro Spojené státy je zvlášť specifický nárůst užívání kratomu následkem opiátové krize, kratom totiž hraje

roli levnější alternativy opiátů nevyžadující lékařský předpis. [140] Několik průřezových studií ukazuje, že uživatelé sami vyhledávají kratom k úlevě od chronických bolestí a od abstinčních příznaků při závislosti na opiátech. [20,96,141] Anonymní on-line dotazník realizovaný na souboru 8049 uživatelů kratomu ukázal, že nejčastěji nejvyšší prevalence dosahuje jeho užívání ve věkové skupině 31–50 let, u občanů se středně vysokými příjmy. [96] Na základě údajů Americké asociace pro kratom se odhaduje, že počet uživatelů kratomu ve Spojených státech se pohybují mezi 3 a 5 miliony. [96]

Kratom je ve Spojených státech na federální úrovni prakticky zcela legální. Úřad pro potírání drog (*Drug Enforcement Administration*) jej zařadil pouze na seznam drog a chemikálií vzbuzujících obavy, přičemž jeho účinky na léčbu bolesti považuje za neprokázané. Na základě doporučení Ministerstva zdravotnictví a sociální péče tento úřad oznámil roku 2016 záměr zařadit aktivní složky kratomu (mitragynin a 7-hydroxymitragynin) na seznam zakázaných látek, ale pro výrazný nesouhlas veřejnosti byl úřad nucen tento záměr odvolat. [106] Naopak Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (*Food and Drug Administration*) považuje kratom za návykovou látku a vydal několik prohlášení, v nichž nedoporučuje užívání jakýchkoli produktů, které obsahují kratom nebo jeho psychoaktivní složky. [108]

Protože legislativa týkající se kratomu není na federální úrovni jednoznačně vymezená, konkrétní detaily se významně liší mezi jednotlivými státy. V několika státech je držení a distribuce kratomu zcela nelegální (Wisconsin, Indiana, Arkansas, Alabama, Rhode Island, Vermont), v mnoha dalších státech probíhá debata o možném zpřísnění či úplné kriminalizaci užívání kratomu. [142] V některých státech je prodej kratomu omezen věkem (Tennessee, Minnesota, Illinois). Např. v Utahu pak existuje zákon, který reguluje trh s kratomem za účelem ochrany spotřebitele (vymezuje např. standardy pro označování, výrobu, prodej kratomových výrobků a registraci jejich výrobců). [97]

ZÁVĚR

V této práci byl podán komplexní pohled na problematiku kratomu, rostliny *Mitragyna speciosa* a z ní získávaných produktů, jejichž využití se z původní oblasti jihovýchodní Asie v současné době rozšiřuje do celého světa. V práci byla podána botanická a farmakologická charakteristika kratomu se zvláštním zřetelem na omezení aktuálně dostupných dat (nedostatek studií zaměřených na lidský organismus, nejasný význam minoritních složek kratomových listů či odlišnosti mezi jednotlivými „typy“ kratomu). V této souvislosti byly dále zmíněny některé výzvy, před kterými budoucí farmakologický výzkum kratomu stojí (studium interakcí kratomu s jinými xenobiotiky, objasnění molekulárních detailů potenciální toxicity kratomu včetně případné letality). Dále byly rozebrány argumenty probíhajících debat o možném uvolňování či zpřísnování legislativy upravující užívání a distribuce kratomu, spolu s pohledem na aktuální situaci ve vybraných zemích, včetně České republiky a Indonésie. Současný konsenzus obecně nedoporučuje zařazení kratomu mezi kontrolovaná narkotika, nicméně zdůrazňuje nutnost regulace trhu s kratomovými produkty v zájmu ochrany spotřebitelů a nutnost edukace veřejnosti i zdravotníků. Problematický je také například plánovaný zákaz užívání a distribuce kratomu v Indonésii, který je spojen s potenciálně nežádoucími socioekonomickými důsledky.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] T. Limcharoen, P. Pouyfung, N. Ngamdokmai, A. Prasopthum, A. R. Ahmad, W. Wisdawati, W. Prugsakij, and S. Warinhomhoun, *Inhibition of α -Glucosidase and Pancreatic Lipase Properties of Mitragyna Speciosa (Korth.) Havil. (Kratom) Leaves*, *Nutrients* **14**, 3909 (2022).
- [2] C. Ngernsaengsaruy, N. Leksungnoen, W. Boonthasak, S. Utharatsamee, P. Leetanasakskul, K. Leetanasakskul, P. Pongamorn, and A. Saengbuapuean, *Additional Knowledge on the Genus Mitragyna (Rubiaceae) in Thailand*, *Thai Forest Bulletin (Botany)* **50**, 20 (2022).
- [3] P. N. Brown, J. A. Lund, and S. J. Murch, *A Botanical, Phytochemical and Ethnomedicinal Review of the Genus Mitragyna Korth: Implications for Products Sold as Kratom*, *Journal of Ethnopharmacology* **202**, 302 (2017).
- [4] IUCN 2022, *The IUCN Red List of Threatened Species. Version 2021-3*, <http://www.iucnredlist.org/>.
- [5] P. Tantivatana, D. Ponglux, V. Jirawongse, and Y. Silpvisavanont, *Alkaloids from Uncaria Quadrangularis*, *Planta Medica* **35**, 92 (1979).
- [6] D. Ponglux, P. Tantivatana, and S. Pummangura, *ALKALOIDS FROM THE LEAVES OF UNCARIA HOMOMALLA*, *Planta Medica* **31**, 26 (1977).
- [7] E. Shellard, A. Beckett, P. Tantivatana, J. Phillipson, and C. Lee, *The Mitragyna Species of Asia. 8. The Alkaloids of the Leaves of Mitragyna Javanica Var. Microphylla Koord and Valeton*, *Planta Medica* **15**, 245 (1967).
- [8] J. Hanna, *Bogus Kratom Market Exposed*, *Entheogen Review* **12**, 26 (2012).
- [9] N. R. Lersten and H. T. Horner, *Unique Calcium Oxalate “Duplex” and “Concretion” Idioblasts in Leaves of Tribe Naucleae (Rubiaceae)*, *American Journal of Botany* **98**, 1 (2010).
- [10] I. H. Burkill, *A Dictionary of the Economic Products of the Malay Peninsula.*, **2**, 2444 pp. (n.d.).
- [11] S. W. Eisenman, *The Botany of Mitragyna Speciosa (Korth.) Havil. and Related Species, in Kratom and Other Mitragynines* (CRC Press, 2014), pp. 26–39.
- [12] M. J. van Steenis-Kruseman, *Alphabetical List of Collectors*, *Flora Malesiana* **5** (1950).
- [13] P. W. Korthals, *Observationes de Naucleis Indicis*, *Typis Caroli Georgi* (1839).
- [14] J. McNeill, F. R. Barrie, W. R. Buck, W. Demoulin, W. Greuter, D. L. Hawksworth, and P. S. Herendeen, *International Code of Nomenclature for Algae, Fungi, and Plants* (Koeltz Botanical Books, Königstein, 2018).
- [15] G. Huisman, M. Menke, O. Grundmann, R. Schreiber, and N. Mason, *Examining the Psychoactive Differences between Kratom Strains*, *International Journal of Environmental Research and Public Health* **20**, 6425 (2023).
- [16] Z. Hassan et al., *From Kratom to Mitragynine and Its Derivatives: Physiological and Behavioural Effects Related to Use, Abuse, and Addiction*, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **37**, 138 (2013).
- [17] D. Scholz and D. Eigner, *Zur Kenntnis Der Natürlichen Halluzinogene*, *Pharmazie in Unserer Zeit* **12**, 75 (1983).
- [18] S. Assanangkornchai, A. Muekthong, N. Sam-angsri, and U. Pattanasattayawong, *The Use of Mitragynine Speciosa (“Kratom”), an Addictive Plant, in Thailand*, *Substance Use & Misuse* **42**, 2145 (2007).
- [19] R. B. Raffa, *Kratom and Other Mitragynines* (CRC Press, 2014).
- [20] A. Garcia-Romeu, D. J. Cox, K. E. Smith, K. E. Dunn, and R. R. Griffiths, *Kratom (Mitragyna Speciosa): User Demographics, Use Patterns, and Implications for the Opioid Epidemic*, *Drug and Alcohol Dependence* **208**, 107849 (2020).

- [21] D. Singh, C. P. Müller, B. K. Vicknasingam, and S. M. Mansor, *Social Functioning of Kratom(Mitragyna Speciosa)Users in Malaysia*, Journal of Psychoactive Drugs **47**, 125 (2015).
- [22] W. Tungtananuwat and S. Lawanprasert, *Fatal 4x100; Home-Made Kratom Juice Cocktail*, Journal of Health Research **24**, 43 (2010).
- [23] J. Low, *Soil and Agriculture of the British Settlement of Penang or Prince of Wales Island in the Straits of Malacca* (Singapur, 1836).
- [24] C. Veltri and O. Grundmann, *Current Perspectives on the Impact of Kratom Use, Substance Abuse and Rehabilitation* **Volume 10**, 23 (2019).
- [25] K. Ahmad and Z. Aziz, *Mitragyna Speciosa Use in the Northern States of Malaysia: A Cross-Sectional Study*, Journal of Ethnopharmacology **141**, 446 (2012).
- [26] B. Vicknasingam, S. Narayanan, G. T. Beng, and S. M. 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 **21**, 283 (2010).
- [27] J. E. Adkins, E. W. Boyer, and C. R. McCurdy, *Mitragyna Speciosa, A Psychoactive Tree from Southeast Asia with Opioid Activity*, Current Topics in Medicinal Chemistry **11**, 1165 (2011).
- [28] D. G. Barceloux, *Medical Toxicology of Drug Abuse: Synthesized Chemicals and Psychoactive Plants* (Wiley, 2012).
- [29] K. M. Babu, C. R. McCurdy, and E. W. Boyer, *Opioid Receptors and Legal Highs:Salvia Divinorumand Kratom*, Clinical Toxicology **46**, 146 (2008).
- [30] E. Cinosi 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 **2015**, 1 (2015).
- [31] D. Hooper, *The Anti-Opium Leaf*, The Pharmaceutical Journal **78**, (1907).
- [32] M. L. Warner, N. C. Kaufman, and O. Grundmann, *The Pharmacology and Toxicology of Kratom: From Traditional Herb to Drug of Abuse*, International Journal of Legal Medicine **130**, 127 (2015).
- [33] E. Field, *XCVIII.—Mitragynine and Mitraversine, Two New Alkaloids from Species of Mitragyne*, J. Chem. Soc., Trans. **119**, 887 (1921).
- [34] D. E. Zacharias, R. D. Rosenstein, and G. A. Jeffrey, *The Structure of Mitragynine Hydroiodide*, Acta Crystallographica **18**, 1039 (1965).
- [35] H. Takayama et al., *Studies on the Synthesis and Opioid Agonistic Activities of Mitragynine-Related Indole Alkaloids: Discovery of Opioid Agonists Structurally Different from Other Opioid Ligands*, Journal of Medicinal Chemistry **45**, 1949 (2002).
- [36] F. León, E. Habib, J. E. Adkins, E. B. Furr, C. R. McCurdy, and S. J. Cutler, *Phytochemical Characterization of the Leaves of Mitragyna Speciosa Grown in U.S.A*, Natural Product Communications **4**, 907 (2009).
- [37] D. Ponglux, S. Wongseripipatana, H. Takayama, M. Kikuchi, M. Kurihara, M. Kitajima, N. Aimi, and S. Sakai, *A New Indole Alkaloid, 7 α -Hydroxy-7H-Mitragynine, fromMitragyna Speciosain Thailand*, Planta Medica **60**, 580 (1994).
- [38] H. Takayama, M. Kurihara, M. Kitajima, I. M. Said, and N. Aimi, *New Indole Alkaloids from the Leaves of Malaysian Mitragyna Speciosa*, Tetrahedron **54**, 8433 (1998).
- [39] R. Kikura-Hanajiri, M. Kawamura, T. Maruyama, M. Kitajima, H. Takayama, and Y. Goda, *Simultaneous Analysis of Mitragynine, 7-Hydroxymitragynine, and Other Alkaloids in the Psychotropic Plant “Kratom” (Mitragyna Speciosa) by LC-ESI-MS*, Forensic Toxicology **27**, 67 (2009).

- [40] E. M. Mudge and P. N. Brown, *Determination of Mitragynine in Mitragyna Speciosa Raw Materials and Finished Products by Liquid Chromatography with UV Detection: Single-Laboratory Validation*, Journal of AOAC International **100**, 18 (2017).
- [41] S. Parthasarathy, J. Bin Azizi, S. Ramanathan, S. Ismail, S. Sasidharan, M. I. Said, and S. Mansor, *Evaluation of Antioxidant and Antibacterial Activities of Aqueous, Methanolic and Alkaloid Extracts from Mitragyna Speciosa (Rubiaceae Family) Leaves*, Molecules **14**, 3964 (2009).
- [42] A. G. Lydecker, A. Sharma, C. R. McCurdy, B. A. Avery, K. M. Babu, and E. W. Boyer, *Suspected Adulteration of Commercial Kratom Products with 7-Hydroxymitragynine*, Journal of Medical Toxicology **12**, 341 (2016).
- [43] S. C. Eastlack, E. M. Cornett, and A. D. Kaye, *Kratom—Pharmacology, Clinical Implications, and Outlook: A Comprehensive Review*, Pain and Therapy **9**, 55 (2020).
- [44] S. Kerrigan and S. Basiliere, *Kratom: A Systematic Review of Toxicological Issues*, WIREs Forensic Science **4**, (2021).
- [45] R. Hossain, A. Sultana, M. Nuinon, K. Noonong, J. Tangpong, K. H. Hossain, and M. A. Rahman, *A Critical Review of the Neuropharmacological Effects of Kratom: An Insight from the Functional Array of Identified Natural Compounds*, Molecules **28**, 7372 (2023).
- [46] R. Veeramohan, K. A. Azizan, W. M. Aizat, H.-H. Goh, S. M. Mansor, N. S. M. Yusof, S. N. Baharum, and C. L. Ng, *Metabolomics Data of Mitragyna Speciosa Leaf Using LC-ESI-TOF-MS*, Data in Brief **18**, 1212 (2018).
- [47] A. A. Philipp, D. K. Wissenbach, A. A. Weber, J. Zapp, and H. H. Maurer, *Phase I and II Metabolites of Speciogynine, a Diastereomer of the Main Kratom Alkaloid Mitragynine, Identified in Rat and Human Urine by Liquid Chromatography Coupled to Low- and High-resolution Linear Ion Trap Mass Spectrometry*, Journal of Mass Spectrometry **45**, 1344 (2010).
- [48] A. A. Philipp, D. K. Wissenbach, Armin. A. Weber, J. Zapp, S. W. Zoerntlein, J. Kanogsunthornrat, and H. H. Maurer, *Use of Liquid Chromatography Coupled to Low- and High-Resolution Linear Ion Trap Mass Spectrometry for Studying the Metabolism of Paynantheine, an Alkaloid of the Herbal Drug Kratom in Rat and Human Urine*, Analytical and Bioanalytical Chemistry **396**, 2379 (2009).
- [49] A. A. Philipp, D. K. Wissenbach, A. A. Weber, J. Zapp, and H. H. Maurer, *Metabolism Studies of the Kratom Alkaloid Speciociliatine, a Diastereomer of the Main Alkaloid Mitragynine, in Rat and Human Urine Using Liquid Chromatography-Linear Ion Trap Mass Spectrometry*, Analytical and Bioanalytical Chemistry **399**, 2747 (2011).
- [50] V. Manda, B. Avula, Z. Ali, I. Khan, L. Walker, and S. Khan, *Evaluation of In Vitro Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion (ADME) Properties of Mitragynine, 7-Hydroxymitragynine, and Mitraphylline*, Planta Medica **80**, 568 (2014).
- [51] S. E. Hemby, S. McIntosh, F. Leon, S. J. Cutler, and C. R. McCurdy, *Abuse Liability and Therapeutic Potential of the Mitragyna Speciosa (Kratom) Alkaloids Mitragynine and 7-hydroxymitragynine*, Addiction Biology **24**, 874 (2018).
- [52] S. H. Kamble, A. Sharma, T. I. King, E. C. Berthold, F. León, P. K. L. Meyer, S. R. R. Kanumuri, L. R. McMahan, C. R. McCurdy, and B. A. Avery, *Exploration of Cytochrome P450 Inhibition Mediated Drug-Drug Interaction Potential of Kratom Alkaloids*, Toxicology Letters **319**, 148 (2020).
- [53] A. Váradi et al., *Mitragynine/Corynantheidine Pseudoindoxyls As Opioid Analgesics with Mu Agonism and Delta Antagonism, Which Do Not Recruit β -Arrestin-2*, Journal of Medicinal Chemistry **59**, 8381 (2016).
- [54] S. H. Kamble, A. Sharma, T. I. King, F. León, C. R. McCurdy, and B. A. Avery, *Metabolite Profiling and Identification of Enzymes Responsible for the Metabolism of*

- Mitragynine, the Major Alkaloid of Mitragyna Speciosa (Kratom)*, *Xenobiotica* **49**, 1279 (2019).
- [55] C. N. Stanciu, S. A. Gnanasegaram, S. Ahmed, and T. Penders, *Kratom Withdrawal: A Systematic Review with Case Series*, *Journal of Psychoactive Drugs* **51**, 12 (2019).
- [56] F. W. Suhaimi, N. H. M. Yusoff, R. Hassan, S. M. Mansor, V. Navaratnam, C. P. Müller, and Z. Hassan, *Neurobiology of Kratom and Its Main Alkaloid Mitragynine*, *Brain Research Bulletin* **126**, 29 (2016).
- [57] C. R. Ellis, R. Racz, N. L. Kruhlak, M. T. Kim, A. V. Zakharov, N. Southall, E. G. Hawkins, K. Burkhardt, D. G. Strauss, and L. Stavitskaya, *Evaluating Kratom Alkaloids Using PHASE*, *PLOS ONE* **15**, e0229646 (2020).
- [58] R. B. Raffa, J. V. Pergolizzi, R. Taylor, and M. H. Ossipov, *Nature's First "Atypical Opioids": Kratom and Mitragynines*, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* **43**, 437 (2018).
- [59] Z. Utar, M. I. A. Majid, M. I. Adenan, M. F. A. Jamil, and T. M. Lan, *Mitragynine Inhibits the COX-2 mRNA Expression and Prostaglandin E2 Production Induced by Lipopolysaccharide in RAW264.7 Macrophage Cells*, *Journal of Ethnopharmacology* **136**, 75 (2011).
- [60] K. Matsumoto, M. Mizowaki, H. Takayama, S.-I. Sakai, N. Aimi, and H. Watanabe, *Suppressive Effect of Mitragynine on the 5-Methoxy-N, N-Dimethyltryptamine-Induced Head-Twitch Response in Mice*, *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **57**, 319 (1997).
- [61] N. Farah Idayu, M. Taufik Hidayat, M. A. M. Moklas, F. Sharida, A. R. Nurul Raudzah, A. R. Shamima, and E. Apriyani, *Antidepressant-like Effect of Mitragynine Isolated from Mitragyna Speciosa Korth in Mice Model of Depression*, *Phytomedicine* **18**, 402 (2011).
- [62] I. Moragrega and J. L. Ríos, *Medicinal Plants in the Treatment of Depression: Evidence from Preclinical Studies*, *Planta Medica* **87**, 656 (2021).
- [63] B.-S. Khor, M. F. Amar Jamil, M. I. Adenan, and A. Chong Shu-Chien, *Mitragynine Attenuates Withdrawal Syndrome in Morphine-Withdrawn Zebrafish*, *PLoS ONE* **6**, e28340 (2011).
- [64] L. L. Wilson, S. Chakraborty, S. O. Eans, T. J. Cirino, H. M. Stacy, C. A. Simons, R. Uprety, S. Majumdar, and J. P. McLaughlin, *Kratom Alkaloids, Natural and Semi-Synthetic, Show Less Physical Dependence and Ameliorate Opioid Withdrawal*, *Cellular and Molecular Neurobiology* **41**, 1131 (2021).
- [65] L. L. Wilson et al., *Lyophilized Kratom Tea as a Therapeutic Option for Opioid Dependence*, *Drug and Alcohol Dependence* **216**, 108310 (2020).
- [66] N. A. K. Annuar et al., *An Insight Review on the Neuropharmacological Effects, Mechanisms of Action, Pharmacokinetics and Toxicity of Mitragynine*, *Biomedicine & Pharmacotherapy* **171**, 116134 (2024).
- [67] E. Apriyani, M. Taufik Hidayat, M. A. A. Moklas, S. Fakurazi, and N. Farah Idayu, *Effects of Mitragynine from Mitragyna Speciosa Korth Leaves on Working Memory*, *Journal of Ethnopharmacology* **129**, 357 (2010).
- [68] M. U. Ilmie, H. Jaafar, S. M. Mansor, and J. M. Abdullah, *Subchronic Toxicity Study of Standardized Methanolic Extract of Mitragyna Speciosa Korth in Sprague-Dawley Rats*, *Frontiers in Neuroscience* **9**, (2015).
- [69] N. H. M. Yusoff et al., *Abuse Potential and Adverse Cognitive Effects of Mitragynine (Kratom)*, *Addiction Biology* **21**, 98 (2014).
- [70] A. N. Zul Aznal, N. A. Mohamad Nor Hazalin, Z. Hassan, N. H. Mat, N. J.-Y. Chear, L. K. Teh, M. Z. Salleh, and F. W. Suhaimi, *Adolescent Kratom Exposure Affects Cognitive Behaviours and Brain Metabolite Profiles in Sprague-Dawley Rats*, *Frontiers in Pharmacology* **13**, (2022).

- [71] D. Singh, S. Narayanan, C. P. Müller, B. Vicknasingam, M. Yücel, E. T. W. Ho, Z. Hassan, and S. M. Mansor, *Long-Term Cognitive Effects of Kratom (Mitragyna Speciosa Korth.) Use*, Journal of Psychoactive Drugs **51**, 19 (2018).
- [72] S. Young-McCaughan and C. Miaskowski, *Definition of and Mechanism for Opioid-Induced Sedation*, Pain Management Nursing **2**, 84 (2001).
- [73] K. Vijeppallam, V. Pandya, D. D. Murugan, and M. Naidu, *Methanolic Extract of Mitragyna Speciosa Korth Leaf Inhibits Ethanol Seeking Behaviour in Mice: Involvement of Antidopaminergic Mechanism*, Metabolic Brain Disease **34**, 1713 (2019).
- [74] S. N. Harizal, S. M. Mansor, J. Hasnan, J. K. J. Tharakan, and J. Abdullah, *Acute Toxicity Study of the Standardized Methanolic Extract of Mitragyna Speciosa Korth in Rodent*, Journal of Ethnopharmacology **131**, 404 (2010).
- [75] S. Chakraborty et al., *Oxidative Metabolism as a Modulator of Kratom's Biological Actions*, Journal of Medicinal Chemistry **64**, 16553 (2021).
- [76] L.-Y. Feng, A. Battulga, E. Han, H. Chung, and J.-H. Li, *New Psychoactive Substances of Natural Origin: A Brief Review*, Journal of Food and Drug Analysis **25**, 461 (2017).
- [77] C. Wang and A. E. Walker, *Fatal Mitragynine-Associated Toxicity in Canada: A Case Report and Review of the Literature*, Academic Forensic Pathology **8**, 340 (2018).
- [78] R. L. Hughes, *Fatal Combination of Mitragynine and Quetiapine – a Case Report with Discussion of a Potential Herb-Drug Interaction*, Forensic Science, Medicine and Pathology **15**, 110 (2018).
- [79] F. G. Kapp, H. H. Maurer, V. Auwärter, M. Winkelmann, and M. Hermanns-Clausen, *Intrahepatic Cholestasis Following Abuse of Powdered Kratom (Mitragyna Speciosa)*, Journal of Medical Toxicology **7**, 227 (2011).
- [80] J. L. Nelsen, J. Lapoint, M. J. Hodgman, and K. M. Aldous, *Seizure and Coma Following Kratom (Mitragynina Speciosa Korth) Exposure*, Journal of Medical Toxicology **6**, 424 (2010).
- [81] W. C. Prozialeck, J. R. Edwards, P. C. Lamar, B. J. Plotkin, I. M. Sigar, O. Grundmann, and C. A. Veltri, *Evaluation of the Mitragynine Content, Levels of Toxic Metals and the Presence of Microbes in Kratom Products Purchased in the Western Suburbs of Chicago*, International Journal of Environmental Research and Public Health **17**, 5512 (2020).
- [82] J. Schimmel and R. C. Dart, *Kratom (Mitragyna Speciosa) Liver Injury: A Comprehensive Review*, Drugs **80**, 263 (2020).
- [83] C. Dorman, M. Wong, and A. Khan, *Cholestatic Hepatitis from Prolonged Kratom Use: A Case Report*, Hepatology **61**, 1086 (2015).
- [84] S. V. Sheleg and G. B. Collins, *A Coincidence of Addiction to “Kratom” and Severe Primary Hypothyroidism*, Journal of Addiction Medicine **5**, 300 (2011).
- [85] O. Neamsuvan, N. Madeebing, L. Mah, and W. Lateh, *A Survey of Medicinal Plants for Diabetes Treating from Chana and Nathawee District, Songkhla Province, Thailand*, Journal of Ethnopharmacology **174**, 82 (2015).
- [86] A. Firmanasyah, M. Sundalian, and M. Taufiq, *Kratom (Mitragyna Speciosa Korth) for a New Medicinal: A Review of Pharmacological and Compound Analysis*, Biointerface Research in Applied Chemistry **11**, 9704 (2020).
- [87] D. Galbis-Reig, *A Case Report of Kratom Addiction and Withdrawal*, Wisconsin Medical Journal **115**, 49 (2016).
- [88] M. Kucharik, A. Gupta, P. Averkiou, G. R. Luck, and A. S. Ross, *Complicated Postoperative Course Secondary to Kratom Withdrawal: A Case Report*, Journal of Surgical Case Reports **2019**, (2019).
- [89] L. Davidson, M. Rawat, S. Stojanovski, and P. Chandrasekharan, *Natural Drugs, Not so Natural Effects: Neonatal Abstinence Syndrome Secondary to ‘Kratom,’* Journal of Neonatal-Perinatal Medicine **12**, 109 (2019).

- [90] W. B. Eldridge, C. Foster, and L. Wyble, *Neonatal Abstinence Syndrome Due to Maternal Kratom Use*, *Pediatrics* **142**, (2018).
- [91] L. Mackay and R. Abrahams, *Novel Case of Maternal and Neonatal Kratom Dependence and Withdrawal*, *Canadian Family Physician* **64**, 121 (n.d.).
- [92] P. Murthy and D. Clark, *An Unusual Cause for Neonatal Abstinence Syndrome*, *Paediatrics & Child Health* **24**, 12 (2018).
- [93] Z. Atakan, *Cannabis, a Complex Plant: Different Compounds and Different Effects on Individuals*, *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* **2**, 241 (2012).
- [94] N. Sengnon, P. Vonghirundecha, W. Chaichan, T. Juengwatanatrakul, J. Onthong, P. Kitprasong, S. Sriwiriyan, S. Chittrakarn, S. Limsuwanchote, and J. Wungsintaweekul, *Seasonal and Geographic Variation in Alkaloid Content of Kratom (*Mitragyna Speciosa* (Korth.) Havil.) from Thailand*, *Plants* **12**, 949 (2023).
- [95] M. Butler, L. Jelen, and J. Rucker, *Expectancy in Placebo-Controlled Trials of Psychedelics: If so, so What?*, *Psychopharmacology* **239**, 3047 (2022).
- [96] O. Grundmann, *Patterns of Kratom Use and Health Impact in the US—Results from an Online Survey*, *Drug and Alcohol Dependence* **176**, 63 (2017).
- [97] W. C. Prozialeck et al., *Kratom Policy: The Challenge of Balancing Therapeutic Potential with Public Safety*, *International Journal of Drug Policy* **70**, 70 (2019).
- [98] J. M. Stogner, *Predictions Instead of Panics: The Framework and Utility of Systematic Forecasting of Novel Psychoactive Drug Trends*, *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* **41**, 519 (2015).
- [99] World Drug Report 2012, United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), 2012.
- [100] The Challenge of New Psychoactive Substances: Report from the Global SMART Programme, United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), 2013.
- [101] Expert Committee on Drug Dependence: Forty-Fourth Report, No. 1038, World Health Organization, 2022.
- [102] Misuse of Drugs Act, The Law Revision Commission, 2020.
- [103] World Drug Report 2014, United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), 2014.
- [104] Beschluss Vom 11.09.2015–136/15–OpenJur, OLG Köln, 2015.
- [105] P. Anson, *Kratom Users Say Ban Will Lead to More Drug Abuse*, Pain News Network (2016).
- [106] Withdrawal of Notice of Intent to Temporarily Place Mitragynine and 7-Hydroxymitragynine into Schedule I, Drug Enforcement Administration, 2016.
- [107] J. E. Henningfield, R. V. Fant, and D. W. Wang, *The Abuse Potential of Kratom According to the 8 Factors of the Controlled Substances Act: Implications for Regulation and Research*, *Psychopharmacology* **235**, 573 (2017).
- [108] Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on the Agency’s Scientific Evidence on the Presence of Opioid Compounds in Kratom, Underscoring Its Potential for Abuse [Press Release], Food and Drug Administration, 2018.
- [109] W. C. Prozialeck, *Update on the Pharmacology and Legal Status of Kratom*, *Journal of Osteopathic Medicine* **116**, 802 (2016).
- [110] P. Tanguay, *Kratom in Thailand: Decriminalisation and Community Control?*, Transnational Institute, 2011.
- [111] *Conservation v Development along Indonesia’s Longest River*, *The Economist: Asia* (2018).
- [112] A. R. Maharani and H. Prasetyo, *Legalitas Status Hukum Tanaman Kratom Di Indonesia*, National Conference For Law Studies (2000).
- [113] *The Human and Economic Impacts of the Kratom Industry in the United States and Indonesia*, 2023.

- [114] M. G. Dirgantara and A. Maksum, *The Dilemma of National Security Threats in Efforts to Realize the Banning of Kratom Plants by the National Anti-Narcotics Agency in Kapuas Hulu Regency*, International Journal of Multicultural and Multireligious Understanding **9**, 84 (2022).
- [115] P. Dorimulu, *Memberi Efek Morfin, Kratom Harus Dilarang Di Indonesia*, Investor.Id, 2021.
- [116] S. C. N. Pratiwi and A. Adhari, *Policy on the Criminalization of Kratom Plants as Narcotics Category I*, Advances in Social Science, Education and Humanities Research (2022).
- [117] A. Budiari, *Dilema Kratom, Tumbuhan Mujarab Tapi Ditetapkan Sebagai Narkotika - Kaltim Kece*, Kaltimkece.Id, 2022.
- [118] A. Anita and M. Ulfah, *Analisis Pendapatan Petani Kratom Dalam Membantu Pembiayaan Pendidikan Anak Desa Sungai Uluk Palin*, Jurnal Pendidikan Dan Pembelajaran Khatulistiwa **8**, 1 (n.d.).
- [119] A. Saubani, *Upaya Kapuas Hulu Lobi Pusat Agar Kratom Tak Dilarang Bnn*, Republika.Co.Id, 2021.
- [120] K. Ya, W. Tangamornsuksan, C. N. Scholfield, J. Methaneethorn, and M. Lohitnavy, *Pharmacokinetics of Mitragynine, a Major Analgesic Alkaloid in Kratom (Mitragyna Speciosa): A Systematic Review*, Asian Journal of Psychiatry **43**, 73 (2019).
- [121] K. Chan and C. Pakiam, *Psychoactive Plant Abuse: The Identification of Mitragynine in Ketum and in Ketum Preparations*, Bulletin on Narcotics **57**, 249 (2005).
- [122] D. Singh, C. P. Müller, and B. K. Vicknasingam, *Kratom (Mitragyna Speciosa) Dependence, Withdrawal Symptoms and Craving in Regular Users*, Drug and Alcohol Dependence **139**, 132 (2014).
- [123] M. Martin, S. Vanichseni, and P. Suntharasamai, *Risk Behaviors and Risk Factors for HIV Infection among Participants in the Bangkok Tenofovir Study, an HIV Pre-Exposure Prophylaxis Trial among People Who Inject Drugs*, PLoS ONE **9**, e92809 (2014).
- [124] D. Singh, S. Narayanan, and B. Vicknasingam, *Traditional and Non-Traditional Uses of Mitragynine (Kratom): A Survey of the Literature*, Brain Research Bulletin **126**, 41 (2016).
- [125] D. Singh, S. Narayanan, B. Vicknasingam, O. Corazza, R. Santacroce, and A. Roman-Urrestarazu, *Changing Trends in the Use of Kratom (Mitragyna Speciosa) in Southeast Asia*, Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental **32**, (2017).
- [126] D. Saingam, S. Assanangkornchai, A. F. Geater, and Q. Balthip, *Pattern and Consequences of Kratom (Mitragyna Speciosa Korth.) Use among Male Villagers in Southern Thailand: A Qualitative Study*, International Journal of Drug Policy **24**, 351 (2013).
- [127] S. Suwanlert, *A Study of Kratom Eaters in Thailand*, Bulletin on Narcotics **27**, 21 (1975).
- [128] P. Chomynová, K. Grohmannová, Z. Dvořáková, B. Orliková, T. Černíková, D. Galandák, E. Franková, H. Fidesová, and J. Vopravil, *Zpráva o Nelegálních Drogách v České Republice 2023*, Národní monitorovací středisko pro drogy a závislosti, 2023.
- [129] M. Plačková and M. Kasal, *Kratom: Slibný Lék, Nebo Nebezpečná Droga?*, Česká a Slovenská Psychiatrie **118**, 204 (2022).
- [130] Z. Vostřelová, D. Vajdllová, J. Vacek, and V. Mravčík, *Užívání a Informovanost o Kratomu: Dotazníková Šetření Mezi Vysokoškolskými Studenty*, Adiktologie v Preventivní a Léčebné Praxi **4**, 142 (2021).
- [131] *Statisicům Mladých Lidí Hrozí Drakonické Tresty, Think Tank racionální politiky závislostí*, 2023.

- [132] V. Mravčík, V. Běláčková, and E. Drápalová, *Nové Psychoaktivní Látky v České Republice: Výskyt, Rizika a Související Opatření: Odborná Monografie* (Klinika adiktologie 1. LF UK v Praze, Praha, 2015).
- [133] V. Mravčík, P. Chomynová, and K. Grohmannová, *Výroční Zpráva o Stavu ve Věcech Drog v České Republice v Roce 2019*, Úřad vlády České republiky, 2020.
- [134] Česko-Slovenská Asociace Za Kratom, Česko-Slovenská Asociace za Kratom, 2021.
- [135] Komparace Dat z Šetření Rizikového Chování Žáků 2. Stupně ZŠ a SŠ v Praze. Porovnání Let 2016 Až 2022, Centrum sociálních služeb, 2023.
- [136] R. Petrenko and M. Líbal, *Výsledky Šetření o Rizikovém Chování Žáků 2. Stupně ZŠ a SŠ v Praze v r. 2022*, Centrum sociálních služeb, 2023.
- [137] *Council Framework Decision 2004/757/JHA of 25 October 2004 Laying down Minimum Provisions on the Constituent Elements of Criminal Acts and Penalties in the Field of Illicit Drug Trafficking*, Vol. 32004F0757 (2004).
- [138] *E-000193/2023 Answer given by Ms Johansson on Behalf of the European Commission*, (unpublished).
- [139] A. C. Kruegel and O. Grundmann, *The Medicinal Chemistry and Neuropharmacology of Kratom: A Preliminary Discussion of a Promising Medicinal Plant and Analysis of Its Potential for Abuse*, *Neuropharmacology* **15**, 108 (2017).
- [140] I. Ismail, S. Wahab, H. Sidi, S. Das, L. Lin, and R. Razali, *Kratom and Future Treatment for the Opioid Addiction and Chronic Pain: Periculo Beneficium?*, *Current Drug Targets* **20**, 166 (2019).
- [141] K. E. Smith and T. Lawson, *Prevalence and Motivations for Kratom Use in a Sample of Substance Users Enrolled in a Residential Treatment Program*, *Drug and Alcohol Dependence* **180**, 340 (2017).
- [142] Heffin, *Kratom Regulation: Federal Status and State Approaches*, Congressional Research Service, 2023.