

Kratom – riziko pro dospívající

RNDr. Tomáš Gucký, Ph.D.

Laboratoře AGEL, a.s. – Nový Jičín

Kratom představuje na našem území novou rostlinnou drogu, jejíž užívání se masivně rozšířilo v populaci mladých dospělých. Kratom má unikátní farmakologický profil s převažujícím agonistickým působením na opioidní a α -2 adrenergní receptory. Zatímco jsou rizika akutní intoxikace kratomem relativně nízká, tak jsou rizika chronického užívání a rozvoje závislosti jsou podceňovaná. Článek shrnuje základní toxikologická a epidemiologická data o kratomu.

Klíčová slova: kratom, atypický opioid, intoxikace, závislost.

Kratom – risk for teens

The abuse of herbal drug kratom has widely spread during past few years among the population of young adults. Kratom has a unique pharmacological profile and its alkaloids act predominantly as opioid and α -2 adrenergic agonists. While the risks of acute kratom intoxication are relatively low, the risks of chronic use and drug dependence development are underestimated. The article summarizes basic toxicological and epidemiological data on kratom.

Key words: kratom, atypical opioid, intoxication, drug dependence.

Úvod

Pod označením kratom si představujeme různě zpracované části rostliny *Mitragyna speciosa*, především listy a květy. *Mitragyna speciosa* je tropický strom z čeledi mořenovitých dorůstající výšky kolem 25 m, má dužnaté vstřícné listy o délce 5–15 cm a šířce 3–10 cm, květy tvoří bohatá kulovitá žlutě zabarvená květenství. Listy se svíjejí do tvaru biskupské mitry, odtud je odvozen botanický název. Blízkým příbuzným je kávovník. Rostlina se tradičně vyskytuje v jihovýchodní Asii, zejména v Barmě, Laosu, Vietnamu, Thajsku, Malajsii, Indonésii a na Filipínách. Rostlina je typická produkcí alkaloidů indolové řady, jejichž účinky jsou dobře známy místnímu obyvatelstvu a tradičně se užívá především jako mírné stimulant ke zvýšení nebo udržení pracovního výkonu, ale také jako domácí antitusikum a antipyretikum.

V jedné z prvních systematických přehledových prací (1), věnovaných této zajímavé rostlině a její toxikologii z roku 1975, charak-

terizuje autor vliv na pracovní výkonnost typického uživatele: „*He can work from morning until evening, even though it may be very hot and the sun bright at midday*“. Za zmínku také stojí využití kratomu pro zvládání odvykacího stavu po opioidech, který se datuje do období 2. světové války v Thajsku. Nejméně v posledních 15 letech je patrné celosvětově významné zvýšení zájmu o užívání, resp. zneužívání kratomu.

Toxikodynamické vlastnosti

Z více než čtyř desítek alkaloidů, které lze z rostlinného materiálu *Mitragyna speciosa* izolovat, mají pro fyziologický účinek pravděpodobně největší význam alkaloidy mitragynin, 7-hydroxymitragynin a mitragynin pseudoindoxyl (viz Obr. 1). Mezi ostatními alkaloidy je mitragynin dominantní a tvoří kolem 66 %, zatímco 7-hydroxymitragynin kolem 2 % celkového obsahu alkaloidů (2). Strukturně jeví příbuznost s yohimbinem. Uživatelé rozlišují různé modality kratomu

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(5):295-298

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.056>

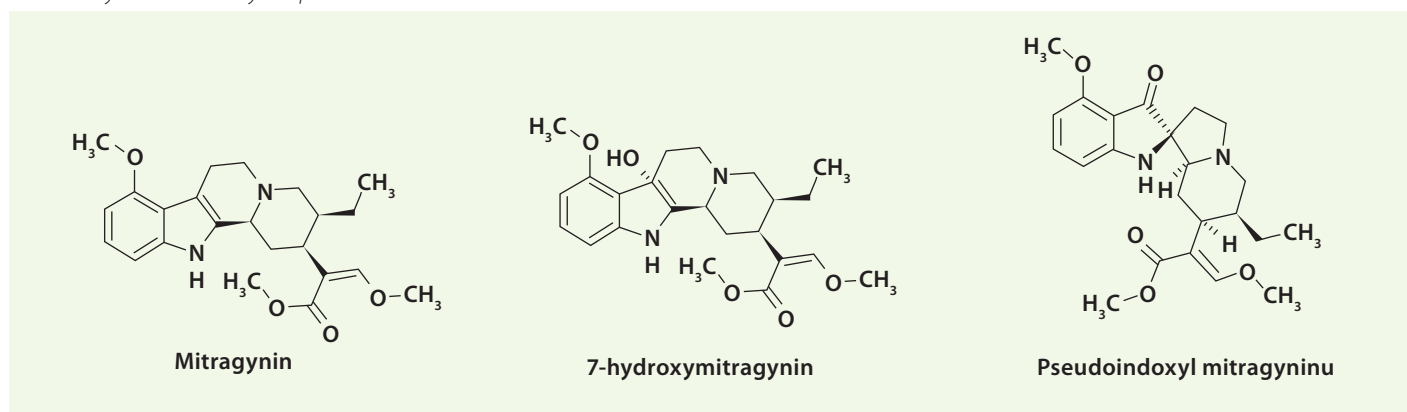
Článek přijat redakcí: 18. 9. 2024

Článek přijat k tisku: 7. 10. 2024

RNDr. Tomáš Gucký, Ph.D.

tomas.gucky@lab.agel.cz

Obr. 1. Vybrané alkaloidy *M. speciosa*



podle odstínu zbarvení rostlinného materiálu (zelený, červený, žlutý) a přisuzují těmto modalitám poněkud odlišné vlastnosti výsledného působení. Objektivně se však jedná spíše o zdání, protože se obsah alkaloidů příliš neliší a výsledný odstín je spíše dán dobou sklizně a způsobem zpracování.

Převažující toxikodynamické vlastnosti mitragyninu lze připsat parciálnímu agonistickému působení na μ - a (méně) κ -opioidní receptory a současně parciálnímu agonistickému působení na $\alpha 2$ -adrenergní receptory. Důležitou vlastností těchto alkaloidů je však ve srovnání s klasickými opioidy snížená aktivace β -arrestinové dráhy, která s výhodou vede k absenci typických nežádoucích účinků opioidů, zejména útlumu dechového centra. Mitragynin a 7-hydroxymitragynin tak můžeme označit za přírodní atypický opioid (vzdáleněji lze srovnat s účinky syntetického opioidu tapendalolu). Mimo uvedené dva nejvýznamnější jsou však popsány interakce s dalšími molekulárními cíli, které tak stojí za komplexními účinky kratomu na savčí organismus (3). Je tak otázkou, zda další cílené studium alkaloidů *M. speciosa* přinese další potenciální možnosti využití této rostliny ve farmakologii. Přehledně jsou vybrané cíle uvedeny v tabulce 1.

Kratom vykazuje typický bifázický efekt v závislosti na dávce. Při nižších dávkách (1–5 g sušiny p. o.) převažuje stimulační účinek s pocity zvýšené bdělosti, komunikativnost, libida, zvýšení pocitu fyzické a psychické kondice. Při vyšších dávkách (5–15 g sušiny p. o.) začíná převládat opioidní působení se svými typickými analgetickými a CNS depresivními účinky. Mezi nejvýznamnější nežádoucí účinky pak patří hypotenze, svalová slabost, nechuten-

ství a mírná obstipace. Deprese dechového centra není při běžných dávkách významná, je spíše teoreticky možná až při extrémních dávkách (4).

Samotný mitragynin vykazuje ve srovnání s morfinem přibližně čtyřikrát slabší analgetické vlastnosti, zatímco jeho metabolit 7-hydroxymitragynin je přibližně desetkrát silnějším analgetikem než morfin (2). Toxiko/farmakodynamické vlastnosti minoritních alkaloidů kratomu jsou předmětem systematického studia a nelze vyloučit jejich budoucí medicínální potenciál jako atypických opioidů.

Toxikokinetické vlastnosti

Nejtypičtější cestou užití kratomu je perorální užití suspenze sušeného a drceného rostlinného materiálu ve vodě. Biologická dostupnost účinných alkaloidů *M. speciosa* je v tomto případě nízká kolem 3–4 %. Distribuční objem mitragyninu a 7-hydroxymitragyninu je relativně vysoký s hodnotou okolo 40 l/kg s rychlou distribucí přes hematoencefalickou bariéru do CNS, v cirkulaci je vázáno na plazmatické proteiny více než 90 %. Nástup účinku nastává mezi 30–60 minutami od požití s maximem účinku mezi 2–4 ho-

dinami a dobou trvání mezi 5–7 hodinami po požití. Biologický poločas mitragyninu se pohybuje kolem 4 hod. Obecným problémem je obvyklá absence znalosti koncentrace účinných alkaloidů v užitém rostlinném materiálu, a s tím spojená rizika předávkování při užití vysoce potentních modalit kratomu. Biologická dostupnost alkaloidů *Mitragyna speciosa* je řádově vyšší v případě užití extraktů kratomu, např. lihových tinktur.

Metabolismus mitragyninu v lidském organismu je bohatý. Převažující cestou metabolismu je oxidace mitragyninu na aktivní a potentnější metabolit 7-hydroxymitragynin, pozornost si zaslouží také další aktivní metabolit mitragynin pseudoindoxyl. Metabolismus probíhá především v játrech v systému CYP450, dominantně na izoenzymech CYP 3A4, 2D6 a 1A2. Kolem 90 % se vylučuje močí ve formě neaktivního glukuronidu, zbytek žlučí.

Akutní intoxikace kratodem a její rizika

Rizika akutní intoxikace kratodem jsou obecně relativně nízká vzhledem k uvedené nízké biologické dostupnosti účinných alkaloidů a absenci typických závažných nežá-

Tab. 1. Vybrané interakce alkaloidů kratomu

Komponenta	Cíl/receptor	Výsledné působení
Mitragynin/7-hydroxymitragynin	μ - a κ -opioidní receptory, parciální agonisté	Antinocicepce
Mitragynin/7-hydroxymitragynin	$\alpha 2$ -adrenergní receptory, parciální agonisté	Stimulační efekt
Mitragynin like alkaloidy	CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9	Inhibice, potenciální lékové interakce
Mitragynin/7-hydroxymitragynin	GABAB receptory – agonisté	Antidepresivní účinek
Mitragynin	Inhibice HSF-1 (heat shock protein)	Inhibice exprese COX2, protizánětlivý účinek
Mitragynin	Inhibice NFkB dráhy	Inhibice prozánětlivých mediátorů

doucích účinků působení na opioidní receptory. Z dat americké agentury CDC (Center for Disease Control and Prevention) za roky 2016 a 2017, která analyzovala příčiny úmrtí ve více než 27 tisících přímých drogových úmrtí, byl pozitivní nález mitragyninu, resp. 7-hydroxymitragyninu, ve 151 případech (0,56%), z toho byl hodnocen jako jedna z příčin úmrtí v 96 případech a jako hlavní příčina úmrtí jen v 7 případech. Vzhledem k vysoké prevalenci zneužívání kratomu v obecné populaci se tak jedná o velmi nízká rizika fatálního průběhu intoxikace kratomem. Rizika závažného průběhu intoxikace kratomem však významně rostou v následujících případech:

- Kombinované intoxikace s jinými opioidy, kde se uplatňuje synergické působení. Za zmínku tak stojí například 9 popsaných případů fatálních intoxikací s O-desmethyltramadolem.
- Intoxikace extrakty kratomu s vysokým obsahem alkaloidů a zvýšenou biologickou dostupností nebo intoxikace velmi vysokými dávkami kratomu.
- Kombinovaná intoxikace s alkoholem, tlumivé účinky obou nox se potencují a riziko respirační deprese je v tomto případě již významné.
- Jako rizikové se jeví kombinované intoxikace s psychofarmaky kvetiapinem a citalopramem.
- Obsah aktivních látek není obvykle uživateli znám.
- Nepředvídatelná rizika pramení z potenciální kontaminace prodáváného kratomu plísněmi a jejich toxiny, jinými mikrobiálními kontaminacemi (trus hlodavců aj.), pesticidy nebo i těžkými kovy. Kratom v maloobchodní síti není regulován jako potravinářský výrobek a nepodléhá žádné hygienické kontrole. Na obalech výrobků je obvykle explicitně uvedeno, že se nejedná o potravinu a není určena ke konzumaci. Vzhledem k tomu, že se nejčastěji konzumuje prostým rozmícháním ve studené vodě, není reálná ani inaktivace alespoň některých potenciálních kontaminantů teplem.

Případy závažných akutních intoxikací extrémními dávkami kratomu připomínají těžké intoxikace opioidy a postižení reagují dobře

na podání opioidních antidot (naloxon apod.), je však nutné počítat s rebound fenoménem a observace na JIP by měla trvat alespoň 24 hod. (3).

Chronické zneužívání kratomu a jeho rizika

Chronické zneužívání kratomu je podle dosavadních zkušeností zatíženo středním rizikem rozvoje psychické a mírné fyzické závislosti. Bohužel byla mezi uživateli tato rizika ze strany dodavatelů a sdělovacích prostředků systematicky bagatelizována. Na internetu a v kruzích nezkušených uživatelů kolují fámy, že kratom vyvolává závislost v podobné míře asi jako káva a že obdobný je i odvykací stav při vytvoření návyku. Kratom, který se váže na podobné receptory jako klasické opiáty a vykazuje jistou paralelu účinků, jim bude blízký i svým závislostním potenciálem a přidruženým abstinencním syndromem (5).

Je důležité připomenout, že vzorce chování tradičního užívání (žvýkání listů po malých dávkách) a současného převažujícího způsobu konzumace relativně velkých dávek sušeného materiálu se významně liší ve svém výsledném účinku i potenciálu pro rozvoj závislosti. Závislostní chování na kratomu bylo opakovaně potvrzeno zvířecími studiemi, stejně jako výskyt syndromu odnětí. Výsledky studií dlouhodobého užívání kratomu na kognitivní funkce jsou doposud rozporupné a nejednoznačné. Negativní vliv na motorické funkce, paměť, pozornost a exekutivní funkce u chronických uživatelů kratomu je spíše suspektní. V obrazu psychických příznaků syndromu odnětí dominují poruchy nálad, úzkostné stavy, zvýšená iritabilita, agitace až agrese. Fyzické příznaky syndromu odnětí jsou podobné typickým příznakům odnětí opioidů a představují především břišní dyskomfort, průjem, nauzeu až zvracení, bolesti svalů, lakrimaci, rinoreu, zvýšený krevní tlak, nespavost, sníženou chuť k jídlu a únavnost. První příznaky syndromu odnětí se mohou u těžkých chronických uživatelů dostavit již

po 12 hodinách od poslední dávky. Vzhledem ke značnému rozšíření užívání kratomu v naší mladistvé populaci a systematickému podceňování rizik zneužívání si velmi často chronický uživatel neuvědomuje svou závislost.

Z jedné z prvních systematických studií o epidemiologii zneužívání kratomu na našem území vyplývají zajímavá data, která mimo jiné poukazují na relativně vysokou prevalenci zneužívání kratomu, objasňují rozdíly v motivaci pro užívání mezi občasnými a chronickými uživateli a odhadují podíl závislých (5). Prevalence užívání v populaci vysokoškolských studentů je relativně vysoká, jak uvádí tabulka 2. Více než pětina VŠ studentů tedy má alespoň jednu zkušenost s užitím kratomu a více než desetina užívá kratom alespoň jednou měsíčně. Pět nejčastějších motivací pro první užití představují zvědavost/zábava, psychická nepohoda/stres, nízká motivace/lenost, snaha po zvýšení pracovního (studijního) výkonu a únava. Zajímavá je změna motivace u chronických uživatelů, kdy na prvním místě dominuje psychická nepohoda/stres, dále snaha po zvýšení pracovního (studijního) výkonu, nízká motivace/lenost, únava a úzkost. V settingu chronických uživatelů dominuje užívání o samotě. Kratom je celosvětově snadno dostupným laickým prostředkem pro self medikaci psychických poruch, bolesti a je využíván jako prostředek harm reduction při jiných závislostech (6). Self medikující laik se vystavuje riziku nerozpoznání a neléčení psychické poruchy, ale také riziku pozvolného rozvoje závislosti. Raketový vzestup oblíbenosti kratomu v obecné populaci a zejména v populaci mladých dospělých v posledních letech přinesl nová rizika závislostního chování. Vzácné případy masivních akutních intoxikací s potenciálně těžkým průběhem mohou být hůře rozpoznatelné a na případy syndromu odnětí s nespecifickými obtížemi je rovněž v rámci diferenciální diagnostiky nutné pomýšlet, podobně jako na možnost rozvoje syndromu odnětí při hospitalizacích.

Tab. 2. Prevalence užívání kratomu mezi VŠ studenty (9)

Prevalence	Muži	Ženy	Celkem
Celoživotní (%)	30,9	17,1	21,8
Roční (%)	26,5	14,0	18,3
Měsíční (%)	19,1	7,0	11,2

Laboratorní diagnostika

Průkaz intoxikace alkaloidy kratomu (mitragyninem a jeho metabolity) je možný provedením screeningového imunochemického testu v moči, kritická hodnota cut-off se u většiny dodavatelů pohybuje kolem hodnoty 300 µg/l. Stejně jako v jiných případech se doporučuje konfirmace pozitivního screeningového nálezu specifickými separačními metodami v toxikologické laboratoři. V moči lze prokázat přítomnost metabolitů mitragyninu přibližně 1–5 dnů po užití. Kvantifikace mitragyninu a 7-hydroxy mitragyninu v krvi je dostupná na specializovaných toxikologických pracovištích, vzhledem k biologickému poločasu lze v krvi prokázat přibližně do 24 hod. po

užití. Korelace mezi koncentrací mitragyninu a 7-hydroxymitragyninu v krvi a tíží intoxikace není příliš těsná (7).

Závěr

Užívání kratomu je v populaci dospívajících velmi rozšířeným jevem spíše s podceňovanými riziky chronického zneužívání. Primární motivací pro užívání je na jedné straně potřeba zvýšení psychického nebo i fyzického výkonu, dále málo rizikové sporadické užívání charakteru drogové instrumentalizace a na druhé straně užívání charakteru self medicace při řešení vlastních psychických potíží jedince. V ambulancích primární péče je nutné pomýšlet na možnost skrytě probíha-

jící závislosti a jejích nespecifických projevů. Potenciální lékové interakce na úrovni metabolismu jsou prakticky nepředvídatelné, kratom může potencovat nežádoucí účinky některých antidepresiv a antipsychotik (8). Nejčastější motivací chronických uživatelů kratomu je snaha o řešení psychické nepohody, proto je důležitá snaha o změnu motivace pacienta směrem k odborně vedené psychologické, psychoterapeutické, psychiatrické, resp. multidisciplinární adiktologické péči. Legislativní vakuum kratomu nedovoluje žádnou kontrolu nad hygienickou kvalitou prodáváného rostlinného materiálu, ani neumožňuje potřebné věkové omezení dostupnosti této drogy.

LITERATURA

1. Stuwant S. A Study of Kratom Eaters in Thailand, Bull Narc. 1975;27(3):21-27.
2. Chakraborty S, Uprety R, Slocum ST, et al. Oxidative Metabolism as a Modulator of Kratom's Biological Actions. J. Med. Chem. 2021;64(22):16553-16572.
3. Smith LC, Lin L, Hwang CS, et al. Lateral Flow Assessment and Unanticipated Toxicity of Kratom. Chemical Research in Toxicology. 2018;32(1):113-121.
4. Warner ML, Kaufmann NC, Grundmann O. The pharmacology and toxicology of kratom: from traditional herb to drug of abuse. International Journal of Legal Medicine. 2015;130(1):127-138.
5. Eliášek A. Vzorce užívání kratomu u mladistvých a dospělých uživatelů na území ČR. FF Univerzita Palackého v Olomouci 2023.
6. Boyer EW, Babu KM, Adkins JE, et al. Self-treatment of opioid withdrawal using kratom (Mitragynia speciosa korth). 2008; Addiction. 103(6):1048-1050.
7. Eastlack SC, Cornett EM, Kaye AD. Kratom—Pharmacology, Clinical Implications, and Outlook: A Comprehensive Review. Pain and Therapy. 2020;9:55-69.
8. Nelsen JL, Lapoint J, Hodgman MJ, et al. Seizure and coma following kratom (mitragynine speciosa korth) exposure. J Med Toxicol. 2010;6:424-426.
9. Koutenská N. Užívání kratomu u studentů pražských vysokých škol: dotazníkové šetření. Bakalářská práce. Praha: Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN, 2022.