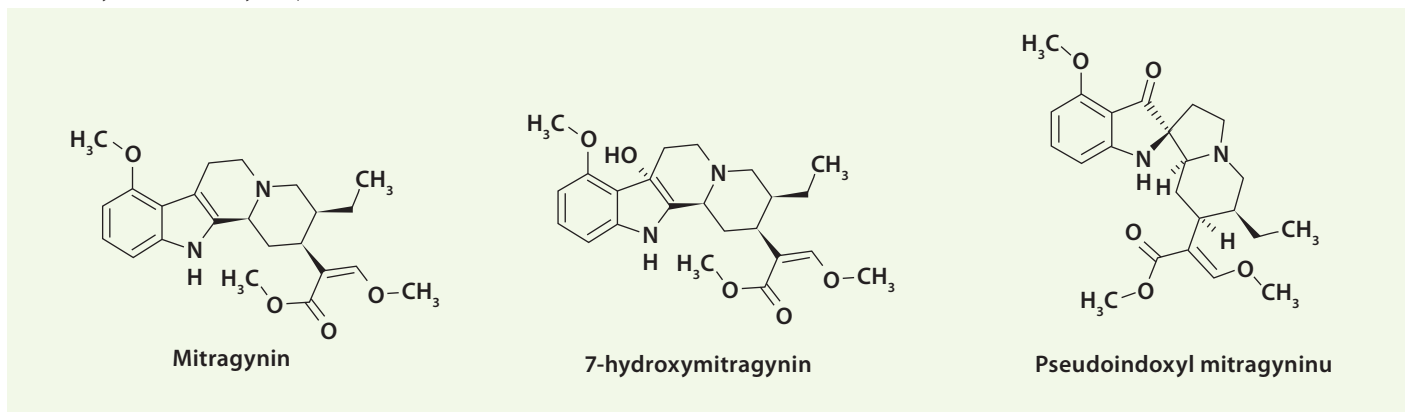


Obr. 1. Vybrané alkaloidy *M. speciosa*



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 izoenzimech 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	GABA _B receptory – agonisté	Antidepresivní účinek
Mitragynin	Inhibice HSF-1 (heat shock protein)	Inhibice exprese COX2, protizánětlivý účinek
Mitragynin	Inhibice NF κ B dráhy	Inhibice prozánětlivých mediátorů