

Piper methysticum

(kava-kava)



Nome: *Piper methysticum*, kava-kava

Famiglia: Piperaceae

Genere: *Piper*

Specie: *Piper methysticum*

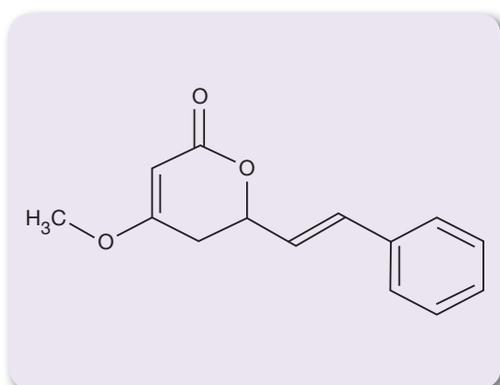
Sinonimi: awa, ava, yaqona, saku, pepe inebriante

Provenienza: Oceania

Principi attivi: kavaina, diidrokavaina, metisticina, diidrometisticina, yangonina

Il *kava-kava* o la *kava-kava* (o Yaqona o Sakau o Kawa Kawa) è una bevanda antichissima, a base di un'erba (*Piper methysticum*), usata nelle popolazioni del Pacifico del Sud. Si pensa che la pianta sia originaria della Melanesia, anche se è da molto tempo radicata anche nelle isole della Polinesia⁽¹⁾. La pianta fa parte della famiglia del pepe nero, il suo principale principio attivo si chiama kavaina e si trova concentrato nelle radici. Le radici asciugate vengono pestate sino a ridurle in polvere che viene venduta anche in sacchetti nei supermercati locali o spedita in tutto il mondo da ditte specializzate. Il *kava-kava*, se preso a piccole dosi, produce una sensazione di benessere, acuisce le facoltà intellettuali e rende sopportabile la fatica. Quando si prende a dosi medie compare l'effetto muscolorilassante (rilassamento muscolare) e spasmolitico, predisponendo ad un sonno tranquillo e pacificatore, ricco di sogni piacevoli. Dosi alte conducono ad un sonno profondo.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: kavaina.

Formula Molecolare: C₁₄H₁₄O₃ (peso molecolare = 230,3).

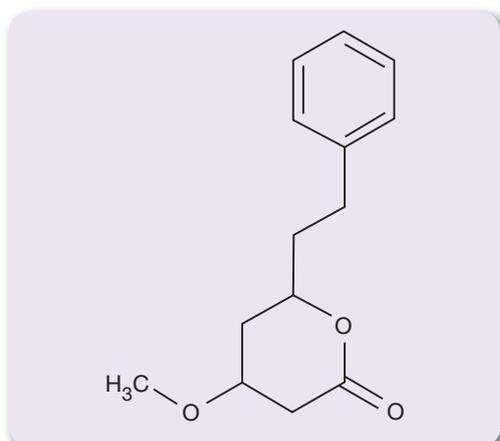
Nome sistematico: 2,6-acido eptadienoico, 5-idrossi-3-metossi-7-fenil-, delta-lattone.

Numero di registro CAS: 1635-33-2.

Punto di fusione: 146°C.

UVmax: 210, 245, 282 nm.

Solubilità: solubile in acetone, etere, alcol metilico, leggermente solubile in esano.



Nome: diidrokavaina.

Formula Molecolare: C₁₄H₁₆O₃ (peso molecolare = 232,2).

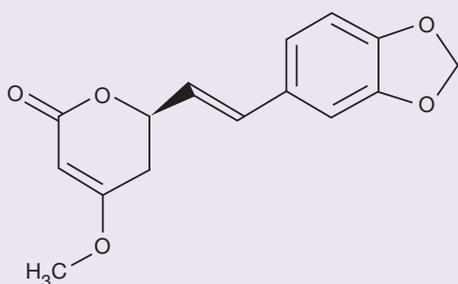
Nome sistematico: 4-metossi-2-fenil-2,3-didropiran-6-one.

Numero di registro CAS: 587-63-3.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: metisticina.

Formula Molecolare: $C_{15}H_{14}O_5$ (peso molecolare = 274,2).

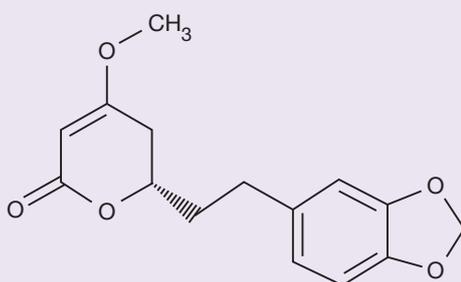
Nome sistematico: (R)-5,6-diidro-4-metossi-6-(3,4-(metilendiossi)stiril)-2H-piran-2-one

Numero di registro CAS: 495-85-2.

Punto di fusione: 137°C.

UVmax: 226, 267, 306 mn.

Solubilità: alcol etere, acetone.



Nome: diidrometisticina.

Formula Molecolare: $C_{15}H_{16}O_5$ (peso molecolare = 276,2).

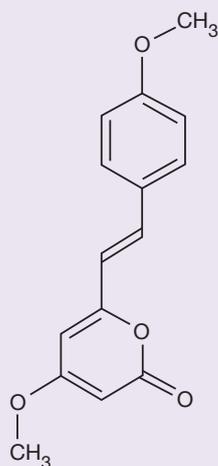
Nome sistematico: (2S)-2-[2-(1,3-benzodiossi-5-il)etil]-4-metossi-2,3-diidropiran-6-one.

Numero di registro CAS: 19902-91-1.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax: non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: yangonina.

Formula Molecolare: $C_{15}H_{14}O_4$ (peso molecolare = 258,2).

Nome sistematico: 4-metossi-6-(β-(p-anisil)vinil)-α-pirone.

Numero di registro CAS: 500-62-9.

Punto di fusione: 156°C.

UVmax: 360 nm.

Solubilità: alcol, acido acetico glaciale, etil acetato, acetone; parzialmente solubile in benzene, etere.

Uso storico

Da almeno 3.000 anni il *kava-kava* è la «bevanda nazionale» della Polinesia e della Melanesia, dove riveste un importante ruolo culturale. I reali e i nobili preparavano questa bevanda per le cerimonie religiose e politiche e quasi ogni tribù aveva un proprio rituale per l'uso del *kava-kava*. Questa bevanda tradizionale svolge ancora un ruolo chiave nelle società Fijane, Samoane e Tongane, nella quali viene bevuta durante le cerimonie per onorare gli ospiti, unire i partecipanti e rafforzare le identità sociali. In Occidente il *kava-kava* è stato largamente utilizzato come farmaco da automedicazione per il trattamento degli stati depressivi e ansiosi e della sindrome pre-mestruale, in virtù delle sue proprietà sedative, ansiolitiche, antidepressive e miorilassanti ⁽²⁾.

Uso attuale

Ancora oggi si crede che il *kava-kava* ristabilisca la resistenza fisica e quella afrodisiaca e lenisca i dolori di stomaco e molte altre indisposizioni. Oltre che bere la radice pestata, il *kava-kava* è usato anche per purificare gli ambienti allo scopo di scacciare le malattie.

La sua attività ansiolitica e sedativa è particolarmente utile in soggetti con stato di ansia e tensione emotiva, con manifesta difficoltà ad addormentarsi, tremori, ipereccitabilità, tensioni, muscolari, tic nervosi, etc. ⁽³⁾. Tuttavia questa pianta non sembra poter modificare in senso depressivo la vigilanza, come invece fanno i sedativi di sintesi. Un altro effetto del *kava-kava*, svolto a livello del sistema nervoso centrale, è quello di rilassare la muscolatura ⁽⁴⁾. Può provocare disturbi della pelle o allergie cutanee, che però scompaiono rapidamente dopo la sospensione dell'assunzione. Inoltre, può aumentare l'effetto di quasi tutti gli psico-farmaci ed esaltare gli effetti dell'alcol sull'organismo.

Legislazione

In Italia nè la kavaina nè la pianta di *Piper methysticum* o parti di essa sono inseriti nelle Tabelle contenenti le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all'articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche.

Il *kava-kava* si è sempre dimostrato un rimedio sicuro ⁽⁵⁾, tuttavia in tempi recenti è stato associato ad alcuni casi di tossicità epatica, che ne hanno determinato il ritiro dal commercio in numerosi Paesi a partire dal 2001. In Italia per tutelare la salute del cittadino il Ministero della Salute, con il Decreto del 29 maggio 2002 pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 141 del 18 giugno 2002, ha vietato la vendita di prodotti omeopatici contenenti *kava-kava*. In precedenza, un provvedimento del Ministero della Salute aveva sospeso la vendita di tutti i prodotti ad uso "erboristico" contenenti *kava-kava*. Inoltre, il Ministero della Salute ha inserito il *Piper methysticum* in una lista degli estratti vegetali non ammessi negli integratori alimentari ⁽⁶⁾.

Proprietà farmaco-tossicologiche

Gli estratti acquosi di *kava-kava* sono in grado, somministrati nell'animale da esperimento, di contrastare la ipermotilità indotta dalle amfetamine; questa attività è risultata comparabile a quella prodotta da farmaci di tipo antipsicotico come aloperidolo e clorpromazina ⁽⁷⁾. Nel 1998 Baum e colleghi hanno osservato che gli effetti rilassanti e lievemente euforizzanti potrebbero essere determinati dall'attivazione dei neuroni dopaminergici del sistema mesolimbico, mentre gli effetti ipnoinducenti sarebbero dovuti ad una riduzione della concentrazione della serotonina ⁽¹⁰⁾. È stato evidenziato che la struttura limbica, ed in particolare l'amigdala, sono i siti preferenziali d'azione sia della *d,l*-kavaina che dell'estratto intero ⁽³⁾ e, più recentemente, che i kavapironi agiscono sui recettori per il GABA dell'ippocampo e dell'amigdala ⁽⁸⁾. Sulla base di sperimentazioni eseguite su cervello di roditori, si è dimostrato che i recettori GABA-A, ma anche quelli D2 per la dopamina, per gli oppioidi (μ e δ) e per l'istamina (H1 e H2) potrebbero essere coinvolti nell'attività farmacologica del *kava-kava*. Dalla ricerca è inoltre emerso che le foglie sono più attive della radice (quella tradizionalmente utilizzata) nell'inibire il legame dei vari neurotrasmettitori con il proprio recettore; la IC50 è rispettivamente di 3 $\mu\text{g/ml}$ per le foglie e fra 5 $\mu\text{g/ml}$ e 87 $\mu\text{g/ml}$ per la radice. In questa ricerca sono stati testati tipi diversi di *kava-kava* contenenti la stessa quantità di kavalattoni e, essendo emersi risultati indicativi di attività farmacologiche diverse, gli autori ipotizzano che anche altri costituenti possano giocare un ruolo importante. La medesima ricerca ha altresì evidenziato che i legami ai recettori per la serotonina (5-HT6 e 5-HT7) e per le benzodiazepine sono inibiti solo debolmente dalle foglie e dalle radici dei diversi tipi di coltivazioni ⁽⁹⁾. La metisticina e la kavaina inattivano i canali di sodio a livello dei neuroni dell'ippocampo ⁽¹¹⁾. Il kavapirone sintetico (+/-)-kavaina riduce la corrente dei canali Na^+ e Ca^{2+} ⁽¹²⁾. La kavaina e la diidrometisticina agiscono sui canali del calcio in termini additivi e insieme incrementano gli effetti dell'antagonista della serotonina con attività ansiolitica l'ipsapirone ⁽¹³⁾. Inoltre i due kavapironi naturali, (+)-metisticina e (+)-kavaina, e uno sintetico, (+/-)-kavaina, hanno dimostrato una potente inibizione *in vitro* (gli ultimi due maggiormente rispetto alla metisticina) della ricaptazione di [3H]-noradrenalina ⁽¹⁴⁾. L'azione ansiolitica degli estratti di *kava-kava* potrebbe essere in parte mediata anche dalla diidrokavaina ⁽¹⁵⁾. Il *kava-kava* esercita sugli animali un'azione neuroprotettiva nel danno indotto da ischemia, probabilmente mediata dai componenti metisticina e diidrometisticina ⁽¹⁶⁾. Infine, è stato osservato che in un modello sperimentale animale

di malattia di Parkinson, la (+/-)-kavaina a 200 mg/kg previene completamente la riduzione di immunoreattività delle cellule T e la perdita di neuroni della *Substantia nigra*. A tal proposito i ricercatori affermano che la (+/-)-kavaina può essere un nuovo candidato per futuri studi sulla malattia di Parkinson e su altre malattie con iperattività glutamatergica⁽¹⁷⁾. Il *kava-kava* inibisce i canali per il calcio e per il sodio, agisce sui neurotrasmettitori GABA, glutamato, dopamina e serotonina. Principi attivi e meccanismi d'azione sono in parte noti, ma potrebbero essere coinvolti anche altri composti e meccanismi d'azione che concorrono sinergicamente a determinare gli effetti terapeutici documentati.

Tossicità

Nel 2001 sono stati pubblicati report riguardanti alcuni casi di intossicazione da *kava-kava*. Si trattava di persone che si erano recate in ospedale con una sintomatologia caratterizzata da ittero, affaticamento, malessere, inappetenza e a cui erano state riscontrate gravi alterazioni a carico del fegato con le transaminasi aumentate fino a 60-70 volte rispetto ai valori normali ed alterazioni dei livelli di bilirubina totale e di fosfatasi alcalina⁽¹⁸⁾.

Dati relativi alla tossicità acuta dei kavalattoni⁽¹⁹⁾

Negli animali in generale - DL50 dopo somministrazione per via intraperitoneale: 300-400 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta della diidro-kavaina⁽¹⁹⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione orale: 950 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta della diidrometisticina⁽¹⁹⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione orale: 1050 mg/kg

Effetti avversi

Nei consumatori abituali di dosi elevate di *kava-kava* sono stati riscontrati turgidezza facciale, ematuria, anemia macrocítica, atassia, riflessi patellari aumentati, perdita di peso, perdita dei capelli, eruzioni cutanee, dispnea, disturbi visivi ed epatotossicità, disturbi gastrointestinali, reazioni cutanee allergiche, emicrania, fotosensibilità, astenia, disturbi dell'accomodazione, stati di agitazione, sonnolenza e tremori⁽²⁰⁾.

Interazioni farmacologiche

L'alcol ed alcuni farmaci attivi sul sistema nervoso centrale possono potenziare gli effetti del *kava-kava*, portando ad una temporanea riduzione della vigilanza o ad una perdita parziale della coscienza⁽²¹⁾. Il *kava-kava* può potenziare gli effetti di farmaci anticoagulanti o antiaggreganti piastrinici con conseguente rischio di complicazioni emorragiche⁽²²⁾. Possibili interazioni farmacologiche sono da attribuire all'inibizione di alcune isoforme del citocromo P450 responsabili del metabolismo di numerosi farmaci⁽⁷⁾. Al momento non sono note interazioni di questa pianta con alimenti⁽²¹⁾.

Effetti in gravidanza

Il *kava-kava* è controindicato in gravidanza ed allattamento⁽²¹⁾.

Determinazioni Analitiche

Sono presenti in letteratura scientifica metodologie di analisi dei principi attivi del *Piper methysticum* sia in urina^(23,24,25), sangue⁽²⁵⁾ e capelli⁽²⁶⁾ che negli integratori alimentari⁽²⁷⁾. La metodologia impiegata per l'analisi dei principi attivi del *Piper methysticum* negli integratori alimentari utilizza un cromatografo liquido con rivelatore spettrofotometrico ad assorbimento di luce ultravioletta⁽²⁷⁾.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Identificazione di metaboliti urinari nei casi di intossicazione dopo assunzione di bevanda a base di *Piper methysticum*

(tratto da: DUFFIELD AM, JAMIESON DD, LIDGARD RO, DUFFIELD PH, BOURNE DJ. Identification of some human urinary metabolites of the intoxicating beverage kava. J Chromatogr. 1989; 475: 273-281)⁽²⁴⁾.

Le analisi vengono eseguite su urine mediante l'utilizzo sia di un gas cromatografo accoppiato ad uno spettrometro di massa che di un cromatografo liquido accoppiato ad uno spettrofotometro con fotomoltiplicatore a serie di diodi. Si riportano i dettagli della metodica che utilizza una separazione gas cromatografica ed un rivelatore in spettrometria di massa.

Estrazione del campione

100 ml di urina acidificata con acido cloridrico 2 M vengono estratti per tre volte con 30 ml di cloroformio. La fase organica viene portata a secco dopo essere stata lavata per due volte con 20 ml di una soluzione al 5% di sodio carbonato e con 20 ml di acqua. Il residuo viene derivatizzato con 50 µl di bis(trimetilsilil)trifluoroacetamide (BSTFA) a 80°C per 30 minuti. 2 µl vengono iniettati nella strumentazione.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: Quartz BP-10 (25 m x 0,3 mm)

Gas: elio al flusso di 1 ml/min

Modalità di iniezione:

Programmata di temperatura: 100°C per un minuto, 100°C-300°C a 6°C/min

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia a ionizzazione chimica.

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Non sono riportati i tempi di ritenzione delle sostanze ricercate.

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Diidro kavaina: m/z 233

Kavaina: m/z 231

Metisticina: m/z 275

Diidrometisticina: m/z 277

Deidrometisticina: m/z 273

Yangonina: m/z 259

Desmetossiyangonina: m/z 229

Tetraidroyangonina: m/z 263

11-metossitetraidroyangonina: m/z 293

Standard

Non viene riportata la ditta presso la quale sono stati acquistati gli standard.

Curva di calibrazione

Essendo un metodo qualitativo non viene riportata la creazione di una curva di calibrazione.

Risultati

Con la presente metodica è possibile identificare tutti i principali kava lattoni escreti nelle urine dopo l'assunzione di bevanda a base di *Piper methysticum*. La kavaina non come tale non può essere determinata nelle urine e la concentrazione nel sangue è molto bassa⁽²⁵⁾.

Bibliografia

1. SINGH Y N. Kava: an overview *J. Ethnopharmacol.* 1992; 37: 13-45.
2. NOWAKOWSKA E, OSTROWICZ A, CHODERA A.. Kava-Kava preparations: alternative anxiolytics *Polski Merkuriusz lekarski* 1998; 4: 179-180.
3. HOLM E, STAEDT U, HEEP J, KORTSIK C, BEHNE F, KASKE A, MENNICKE I. The action profile of D,L kavain. *Cerebral sites and sleep-wakefulness-rhythm in animals. Arzn Forsch Drug res* 1991; 41: 469-474.
4. SINGH Y N, Effects of kava on neuromuscular transmission and muscle contractility *J. Ethnopharmacol* 1983; 7: 267-276.
5. STEVINSON C, HUNTLEY A, ERNSI E. A systematic review of the safety of kava extract in the treatment of anxiety. *Drug Saf* 2002; 25: 251-261.
6. L'elenco delle piante e degli estratti vegetali non ammessi negli integratori alimentari è reperibile dal sito <http://www.salute.gov.it>
7. DUFFIELD PH. Effect of aqueous and lipid soluble extracts of kava on the conditioned avoidance response in rat. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989; 301: 81-90.
8. JUSOFFIE A, SCHMIZ A, HIEMKE C. Kavapyrone enriched extract from Piper Methysticum As Modulator Of The GABA Binding Site In Different Regions Of Rat Brain. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;116:469-474.
9. DINH LD, SIMMEN U, BUETER KB, BUETER B, LUNDSTROM K, SCHAFFNER W. Interaction of various Piper methysticum cultivars with CNS receptors in vitro. *Planta Med.* 2001; 67: 306-311.
10. BAUM SS, HILL R, ROMMELSPACHER H. Effect of kava extract and individual kavapyrones on neurotransmitter levels in the nucleus accumbens of rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1998; 22: 1105-1120.
11. MAGURA EL. Kava extract ingredients, (+)-methysticin and (+/-)-kavain inhibit voltage-operated Na(+)-channels in rat CA1 hippocampal neurons. *Neuroscience* 1997;81:345-351.
12. SCHIRRMACHER K. Effects of (+/-)-kavain on voltage-activated inward currents of dorsal root ganglion cells from neonatal rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 171-176.
13. WALDEN J Effects of kawain and dihydromethysticin on field potential changes in the hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21:697-706.
14. SEITZ U [3H]-monoamine uptake inhibition properties of kava pyrones. *Planta Med* 1997; 63: 548-549.
15. SMITH KK. Anxiolytic effects of kava extract and kavalactones in the chick social separation-stress paradigm. *Psychopharmacology* 2001; 155: 86-90.
16. BACKHAUSS Extract of kava (Piper methysticum) and its methysticin constituents protect brain tissue against ischemic damage in rodents. *Eur J Pharmacol* 1992; 215: 265-269.
17. SCHMIDT N Neuroprotective effects of (+/-)-kavain in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Synapse* 2001; 40: 47-54.
18. RUSSMAN S Kava hepatotoxicity *Ann Intern Med* 2001; 135: 68-69.
19. SPILLANE P K Neurological manifestations of Kava intoxication *Med J Aust* 1997 4; 167: 172-173.
20. EDZARD E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto and Kava. *Ann Intern Med* 2002; 136: 42-53.
21. ERNST E. Kava update: a European perspective. *NZ Med J* 2004; 117: 1143-1146.
22. WOOLTORTON E. Herbal kava: reports of liver toxicity. *CMAJ* 2002; 166: 777.
23. KÖPPEL C, TENCZER J. Mass spectral characterization of urinary metabolites of D,L-kavain. *J Chromatogr.* 1991; 562: 207-211.
24. DUFFIELD AM, JAMIESON DD, LIDGARD RO, DUFFIELD PH, BOURNE DJ. Identification of some human urinary metabolites of the intoxicating beverage kava. *J Chromatogr.* 1989; 475: 273-281.
25. TARBAHA F, MAHLERA H, KARDELA B, WEINMANNB W, HAFNERC D, DALDRUP T. Kinetics of kavain and its metabolites after oral application. *J Chromtogr B.* 2003; 789: 115-130.
26. Villain M, Cirimele V, Tracqui A, Ricaut FX, Ludes B, Kintz P. Testing for kavain in human hair using gas chromatography–tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B.* 2003; 798: 351-354.
27. HU L, JHOO JW, ANG C TW, DINOVI M, MATTIA A. Determination of six kavalactones in dietary supplements and selected functional food containing piper methysticum by isocratic liquid chromatography with internal standard *J AOAC International* 2005; 88: 17-22.