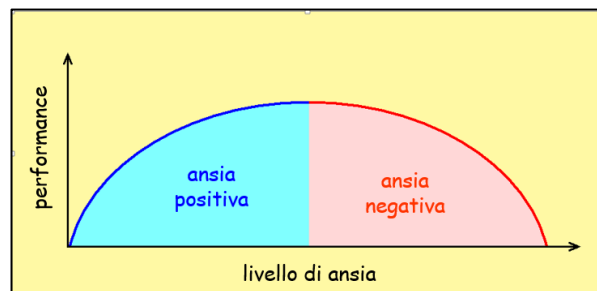


L'ansia

L'ansia è uno stato emozionale normalmente presente nell'uomo, che si può manifestare come spiacevole sensazione di apprensione verso un pericolo imminente. In generale, l'ansia fa parte di un meccanismo fisiologico che stimola il soggetto a migliorare le sue prestazioni per affrontare il pericolo o superare eventuali difficoltà.

Quando tale stimolo è molto basso, l'individuo non reagisce e le sue prestazioni sono modeste; all'aumentare del livello di ansia le prestazioni migliorano ma solo fino ad un certo punto, dopo il quale ogni ulteriore aumento del livello dell'ansia provoca una riduzione delle prestazioni, sino al blocco totale.

Possiamo cioè parlare di un'*ansia positiva* o fisiologica e di un'*ansia negativa* o patologica.



Ansia patologica

L'ansia diventa patologica quando è eccessiva rispetto alla reale gravità del pericolo, oppure quando è immotivata, cioè quando il pericolo non c'è, ma è generata dalla preoccupazione che il pericolo si presenti.

L'ansia è una sindrome con due tipi di sintomi:

- *psichici*: sono quelli che percepiamo “nella mente”, a livello del sistema nervoso cosciente;
- *somatici*: manifestazioni fisiologiche varie, che risultano dall'iperattività del S.N. autonomo:
 - secchezza della bocca;
 - aumento della sudorazione;
 - aumento del ritmo cardiaco;
 - aumento del ritmo respiratorio;
 - tremore delle mani;
 - iperattività gastrica;
 - dolori addominali, diarrea;
 - aumento del tono muscolare.

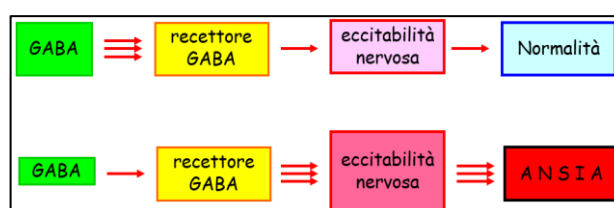
Le sindromi ansiose sono i disturbi psichiatrici più diffusi e colpiscono, più o meno gravemente, circa il 20 % della popolazione. Possiamo distinguere:

- ansie *secondarie* ad altre patologie.
- ansie *primarie*:
 - ansia generalizzata (ansia comune), forse causata da disfunzioni del sistema del GABA; usualmente trattata con gli ansiolitici (benzodiazepine) e suscettibile di trattamento fitoterapico;
 - attacchi di panico: cause ignote, ma legate alla depressione, in quanto rispondono agli anti-depressivi; non pare siano suscettibili di trattamento fitoterapico.

La biochimica dell'ansia

I meccanismi biochimici coinvolti nell'ansia sono molto complessi in quanto vedono coinvolte numerose strutture del S.N.C. e numerosi neuromediatori. Viene però implicato soprattutto il *recettore del GABA* cioè dell'acido gamma-aminobutirrico, un mediatore inibitorio responsabile della regolazione dell'eccitabilità neuronale in tutto il sistema nervoso.

A concentrazioni fisiologiche di GABA (in verde nello schema a lato), il recettore è fortemente stimolato per cui la sua attività inibitoria è alta e le cellule nervose sono poco eccitate. Il livello di ansia è proporzionato alla situazione (ansia positiva) e possiamo parlare di “normalità”.



Quando invece la concentrazione di GABA è bassa (rettangolo verde più piccolo), il recettore è poco stimolato e la sua attività inibitoria è bassa per cui i neuroni sono più eccitati: si genera ansia negativa.

Il Kava

Una droga proveniente dalla Polinesia è in grado di inserirsi nei rapporti tra il GABA ed il suo recettore. Si tratta della radice di *Piper methisticum*, un arbusto delle Piperacee che ha un ruolo molto importante nella tradizione di quelle isole, sia dal punto di vista religioso e cerimoniale, sia dal punto di vista sociale.

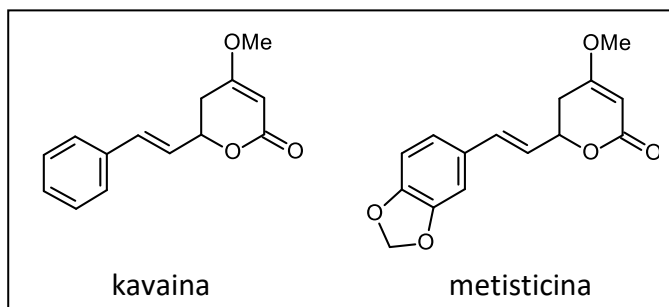
La preparazione tradizionale del kava segue un rituale preciso:

- la *cernita*: gli aziani del villaggio scelgono le parti delle radici più adatte alla preparazione;
- la *masticazione*: alcuni giovani robusti provvedono a masticare i pezzi di radice prescelti sino a ridurli in una poltiglia grazie ad una abbondante salivazione;
- la *fermentazione*: la poltiglia masticata viene sputata in una coppa e da qui versata in un caratteristico recipiente a tre piedi che contiene del latte di cocco; la miscela viene lasciata fermentare per qualche giorno;
- la *filtrazione*: la miscela fermentata viene strizzata attraverso un tessuto per separare la matrice vegetale dalla parte liquida che va a costituire la bevanda tradizionale.

Come vedremo questa singolare procedura trova la sua spiegazione nelle caratteristiche chimico-fisiche dei principi attivi responsabili dell'attività della pianta.

I kavapironi

I principi attivi del kava sono dei lattoni che prendono il nome di *kavapironi* dalla struttura pironica dell'anello lattonico. I principali kavapironi sono la kavaina e la metisticina. Si tratta di sostanze molto lipofile, normalmente estraibili con solventi organici, in particolare l'alcool etilico.



Le popolazioni polinesiane però non avevano a disposizione solventi organici adatti per l'estrazione di questi composti, ma la loro procedura di preparazione tradizionale che abbiamo illustrato è più sopra, ha superato brillantemente il problema. La masticazione infatti disgrega la matrice vegetale in frammenti minutissimi con ampia superficie esposta e l'azione emulsionante della saliva facilita la successiva estrazione. Il latte di cocco è una emulsione in acqua di una matrice grassa, l'olio di cocco, in grado di sciogliere i kavapironi; l'estrazione è facilitata dalla fine suddivisione e dall'azione dell'alcool che si forma nel corso della fermentazione.

Le proprietà farmacologiche

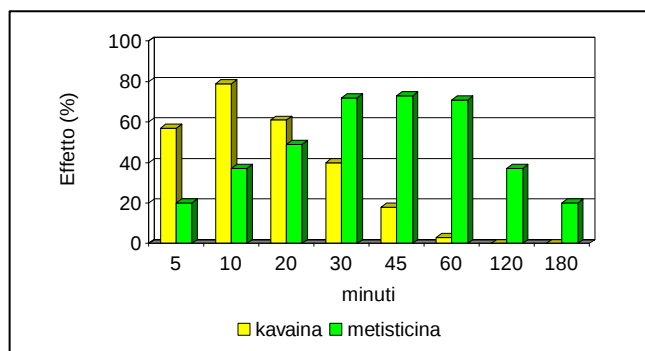
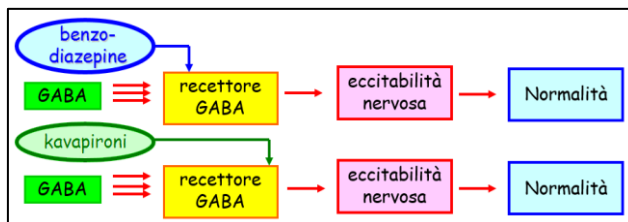
I kavapironi hanno le stesse proprietà farmacologiche delle *benzodiazepine*, i più classici ansiolitici dell'era moderna. Sono ad esempio in grado di esercitare alcune attività sperimentali nel topo identiche a quelle proprie delle benzodiazepine:

- riducono la motilità spontanea;
- determinano un miorilassamento a livello centrale;
- prolungano il sonno indotto da barbiturici;
- riducono l'eccitabilità limbica;
- antagonizzano le convulsioni.

Questa perfetta sovapponibilità delle proprietà farmacologiche trova la sua ragione a livello biochimico. Le benzodiazepine infatti interagiscono con il recettore del GABA e ne aumentano l'affinità nei confronti del GABA stesso, per cui anche con basse concentrazioni di GABA il recettore viene fortemente stimolato e mantiene basso il livello di eccitabilità dei neuroni (confrontare con lo schema a pagina 1). I kavapironi fanno esattamente lo stesso ma interagiscono con il recettore in un sito attivo diverso, per cui non competono con le benzodiazepine e le azioni dei due farmaci si sommano.

La farmacocinetica

I kavapironi sono sostanze molto lipofile e quindi vengono assorbite bene. Le due molecole principali hanno polarità leggermente diverse ma ciò è sufficiente per determinare una cinetica diversa: la kavaina, più lipofila, viene assorbita un po' più rapidamente e più rapidamente viene eliminata, mentre la metisticina, leggermente meno lipofila, ha un assorbimento più lento ma una maggiore persistenza. Il risultato è che la somma delle concentrazioni delle due molecole rimane alta per un periodo più lungo, e poiché esse hanno la stessa attività anche l'effetto sedativo permane più a lungo.



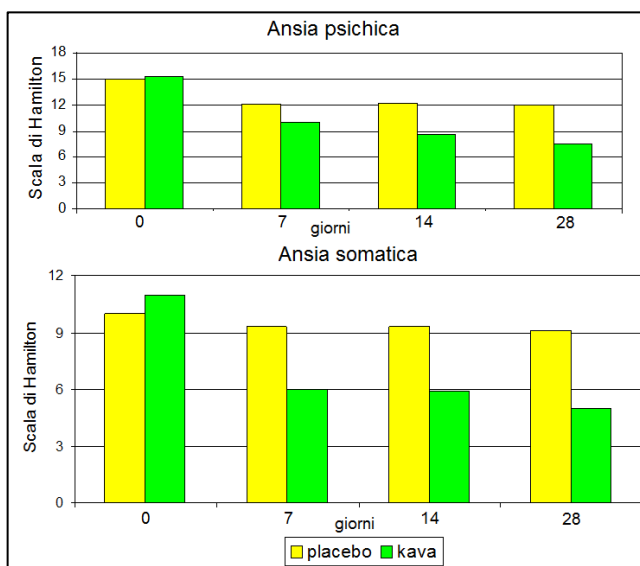
La clinica

I livelli di ansia di un soggetto vengono quantificati usando un sistema di punteggi riconosciuto a livello internazionale che prende il nome di *Scala di Hamilton* e che distingue tra ansia psichica ed ansia somatica. I punteggi per l'ansia psichica vanno da 0 a 18 e quelli per l'ansia somatica vanno da 0 a 12. La somma dei due punteggi dà un'idea del livello complessivo di ansia: 30 punti indicano il massimo livello di ansia mentre 12 punti rappresentano la normalità (più o meno).

I due grafici accanto presentano il risultato di uno dei primi studi clinici: 60 pazienti trattati con estratto di kava pari a 210 mg di kavapironi al giorno.

Si vede come il placebo determini un calo di tre punti per l'*ansia psichica* nella prima settimana e poi il livello rimane immutato mentre kava produce una riduzione costante, che raggiunge i 7 punti dopo 4 settimane.

Sull'*ansia somatica* l'effetto placebo non si manifesta mentre il kava dà una riduzione di 6 punti. Complessivamente, nei trattati si passa da un livello iniziale di 26 (ansia abbastanza grave) ad uno di 13 (quasi normalità).



Kinzler et al. *Arneimittelforschung*, 1991

Vari altri studi si sono succeduti e alcuni anni fa è stata presentata una metanalisi che analizza 13 studi clinici (circa 2.000 pazienti) di qualità sufficiente per essere inseriti nell'analisi. Ne risulta che:

- la dose di 210 mg di kavapironi al giorno riduce l'entità dell'ansia di circa 10 punti della Scala di Hamilton;
- ciò significa passare da ansia grave ad ansia lieve oppure da ansia lieve a normalità;
- gli effetti collaterali sono rari e banali, cioè analoghi a quelli dati dal placebo.

L'efficacia di kava è stata confermata da una recente rassegna, che sottolinea però l'importanza del controllo di qualità dei prodotti. Infatti l'uso di prodotti di scarsa qualità ha creato vari problemi tanto per la valutazione dell'efficacia quanto per la sicurezza. Risultano infatti presenti sul mercato, in particolare quello americano ed on-line, prodotti ottenuti da parti della pianta diverse dalle radici o addirittura da piante diverse, oppure con titolo non definito oppure ancora alterati a causa di una cattiva conservazione [Withe, *J Clin Pharmacol*, 2018].

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali sono analoghi a quelli delle benzodiazepine, dato l'analogo meccanismo d'azione

- Sinergia con altri depressori S.N.C.
 - benzodiazepine;
 - alcool;
 - ecc.

Quindi Kava non va assunto assieme a tali sostanze !!

- Riduzione dei riflessi, cioè della velocità di reazione, da ciò deriva:
 - ridotta capacità di guidare l'automobile;
 - ridotta capacità di governare macchinari.

La tossicità

La tossicità di Kava è oggettivamente molto bassa ma ha comunque posto dei problemi a livello normativo. Per dosi molto alte e con un uso prolungato può manifestarsi la cosiddetta *dermatosi da kava* che consiste in un ingiallimento della pelle. Si verifica solo in situazioni di forte abuso, tra gli aborigeni australiani non integrati.

Tossicità epatica

L'elemento che ha fortemente influito sul consumo di kava in molti Paesi riguarda la supposta tossicità epatica. Nel 1998 vennero riportati i primi casi di intossicazione epatica da parte di utilizzatori di kava e nel 2001 venne riportato un caso di epatite fulminante. Nel 2002, in conseguenza di ciò, l'uso del kava venne bandito in Germania e, su quell'esempio, in quasi tutti gli Stati europei.

Anche il Ministero della Salute italiana ha emesso una nota per la sospensione cautelativa della commercializzazione di integratori alimentari contenenti kava, in attesa di un parere dell'Istituto Superiore di Sanità, e *Piper methysticum* è stato inserito nell'elenco delle piante non ammesse negli integratori alimentari.

Questo bando appariva legato più a motivazioni politiche che a reali dati scientifici. Effettivamente, a fronte di un uso molto diffuso di kava, sino al 2002 erano stati riportati solo 78 casi di tossicità epatica da kava in tutto il mondo. Ma di questi:

- 5 erano stati riportati 2 o 3 volte;
- 14 non avevano nessuna relazione con kava;
- 29 non erano valutabili per mancanza di dati;
- 23 riguardavano casi di co-somministrazione con agenti epatotossici, in particolare alcool.

Restavano solo 8 casi con una "probabile" relazione con kava, in 7 dei quali si era trattato di forti sovradosaggi per tempi prolungati e solo in un caso era stata rispettata la posologia prescritta.

Schmidt e Nahrstedt, *Dtsch. Apoth. Ztg*, 2002

Va inoltre tenuto presente che in secoli di utilizzazione in Polinesia non si è mai verificato alcun caso di tossicità epatica. In Europa, in 10 anni di uso sono state somministrate 250 milioni di dosi di kava. Anche considerando reali tutti i 78 casi, ciò equivale a 0,3 casi per milione di somministrazioni.

Altri farmaci hanno tossicità epatiche molto più alte:

- Bromazepam (benzodiazepina) 0,9 casi/milione
- Diazepam (benzodiazepina) 2,2 casi/milione
- Aspirina 5,0 casi/milione

La conclusione

Il mondo scientifico ha contestato a lungo la proibizione dell'uso di kava, che priva immotivatamente la popolazione di un valido strumento terapeutico per una diffusa patologia. Ad esempio:

Finally, it remains true that kava extracts show good efficacy in the treatment of anxiety.

In comparison with prescribed anxiolytics and even many OTCs kava extracts continue to demonstrate a far better risk-to-benefit ratio

[Clouatre, *Toxicology Letters* 2004]

Sono state evidenziate varie cause possibili per i casi di tossicità segnalati:

- sovradosaggi esagerati per lunghi periodi;
- uso concomitante di altri agenti epatotossici (alcool, farmaci);
- uso di droga alterata da muffe produttrici di micotossine (aflatossine);
- uso di droga sofisticata con materiali epatotossici.

Finalmente, nel 2014 due tribunali della Germania hanno condannato come ingiustificato il bando emesso nel 2002 dal Ministero della Sanità tedesco, che non ha ritenuto di frapporre un ricorso alle sentenze. Pertanto, in Germania ed in altri Paesi il bando è stato tolto ed i preparati a base di kava che siano dotati di qualità farmaceutica possono essere dispensati, ma su ricetta medica. In Italia il bando di kava negli integratori alimentari sussiste tuttora.

Posologia

La posologia standard confermata dai vari studi clinici è di 210 mg kavapironi al giorno, ad esempio: capsule da 100 mg di estratto secco al 70%, 3 capsule al giorno.

Preparati

Estratto di riferimento

Estratto WS 1490. È un estratto secco arricchito, titolato al 70% in kavapironi.

In Italia era reperibile un estratto al 30 % in kavapironi.

Problemi aperti

altriProdotti a base di kava sono facilmente reperibili in rete, ma spesso la qualità è infima. È possibile acquistare direttamente la droga titolata (12-15% in kavapironi) oppure prodotti confezionati come le “Capsule Vegetariane” di Kava Kava della Bioeva, che dichiara:

- Composizione: estratto di *Piper methysticum* al 30% in kavalattoni: 250 mg per capsula.

Facendo i conti ciò significa 75 mg di kavalattoni per capsula, corrispondente alla posologia corretta.

In rete troviamo anche il “Kava kava in gocce liquide” (orribile traduzione dell'originale inglese *liquid drops*), un estratto che dichiara un rapporto di estrazione di 1:2 e suggerisce una posologia da 3 a 9 mL al dì, corrispondente a 1,5 – 4,5 g di droga.

Poché la droga può contenere sino al 15% di kavalattoni si può calcolare un'assunzione giornaliera da 225 a 675 mg di principi attivi.

