

# Kava-kava, egy újabb anxiolyticum

Csupor Dezső – Csupor-Löffler Boglárka

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognóziai Intézet

*Az Amerikában, Nyugat-Európában gyors (és néha kétes értékű) sikert arató gyógynövények általában néhány év késéssel jelennek meg a magyar gyógytermékpiacon.*

*A késedelem, amint az a kava-kava (*Piper methysticum*, kava) példáján látható lesz, néha a betegek érdekét szolgálja. A kava hazánkban nem ismert széles körben,*

*azonban Európában több mint száz éve használják, és az 1990-es években a belőle készült készítményeket nagyon biztonságos anxiolyticus szereknek tartották.*

*1998-ban jelentek meg az első közlemények a készítmények hepatotoxikus mellékhatásairól, és ez vezetett a *Piper methysticum* betiltásához.*

## Kultikus növény

A csendes-óceáni szigetvilágban legalább 3000 éve ismerik és használják kultikus és gyógyászati célokra a kava-kava nevű növény gyökerét. A növényt panaceának tekintették, és húgyúti megbetegedéseket, köhögést, bőrbetegségeket, sőt gonorrhoeát is gyógyítottak (próbáltak gyógyítani) vele. A növény vallási ceremóniákban betöltött szerepe azonban jelentősebb volt: a gyökérből készült ital elfogyasztása utáni megváltozott tudatállapotban a bennszülöttek a szellemvilággal léptek kapcsolatba. A kultikus szerep mellett a kava a társas összejövetelek italává is vált, és hasonló szerepet tölt be, mint kultúránkban a bor. A vallási szertartásokon szűz lányok által megrágott gyökérből, kókusztejjel és vízzel készült az ital. Természetesen ma már egyszerűbb és higiénikusabb elkészítési módok ismertek. Az ital először összehúzó és zsibbasztó érzést vált ki a szájnyalka-

hártyán, amit megnyugvás, ellazulás követ, valamint csökken a szorongás és a fáradtságérzet. A kava fogyasztása megkönnyíti az elalvást, amelyet pihentető alvás követ.

## A kava története

A kava nevű növényt Európában 1768 óta ismerik. *James Cook* első csendes-óceáni expedícióján *Johann Georg Forster* írta le részletesen a növényt, és tőle származik a ma is használt *Piper methysticum* név. A név első tagja arra utal, hogy a kava a borsfélék családjába (*Pipericaceae*) tartozó cserje, a *methysticum* pedig a görög methusztikosz szóból (bódító ital) származik. A svéd botanikus leírta a növény bódító hatását és tradicionális gyógyászati felhasználását is, ez azonban a XIX. század végéig egyáltalán nem hozta lázba a nyugati gyógyászat képviselőit. A kava 100 évvel ezelőtt kezdődött története elején húgyúti és nemi betegségek szereként vált ismertté, majd egyre inkább a központi idegrendszeri indikációk kerültek előtérbe. A növény farmakológiai vizsgálata az 1960-as években kezdődött, az eredmények azt bizonyították, hogy a kava hatásos és biztonságos anxiolyticum. Ezt alátámasztotta az is, hogy a csendes-óceáni szigetvilágban évezredek óta használták eredménnyel és jelentős mellékhatások nélkül.

Hosszú ideig tartó kavafogyasztás esetén pellagrához hasonló kava-dermopathia alakul ki. A bőr reverzibilisen elszíneződik és hámlik. Az elváltozás azoknál alakul ki, akik a kavát élvezeti szerként, a terápiásnál nagyobb dózisban, hosszú ideig fogyasztják. A kavafogyasztás mellékhatásaként eny-



*Piper methysticum*

he emésztési panaszokról és látászavarról is beszámoltak. A növény terápiás alkalmazása esetén a tudatállapot nem változik meg.

### Hatóanyagok és hatásmechanizmus

Egy gyógynövény akkor válhat sikeres gyógyszeré, ha sikerül azonosítani a hatásért felelős anyagokat, és standardizált készítményeket állítanak elő belőle. A legújabb eredmények szerint úgy tűnik, a kava esetében ez nem volt elegendő. A kilencvenes években 18 laktoszármazékot azonosítottak a növényből, és rövidesen bebizonyosodott, hogy ezek a vegyületek fejtik ki az anxiolyticus hatást. Megállapították, hogy 60-120 mg laktont tartalmazó kivonat szükséges az anxiolyticus hatás kialakulásához.

Az *in vitro* és állatkísérletek elvégzése során több elmélet született a kava-laktonok hatásának mechanizmusáról. Az anxiolyticus (és a mérsékelt analgetikus) hatást részben a feszültségfüggő nátrium-csatornák blokkolásának és a kalcium-csatornák gátlásának tulajdonították. A noradrenalin-visszavétel gátlása kétségkívül hozzájárul a központi idegrendszeri hatáshoz. Bizonyítást nyert, hogy a laktonok nem kapcsolódnak közvetlenül a benzodiazepin és a GABA receptorokhoz, viszont fokozzák a gamma-aminovajsav kötődését. A MAO-B enzim reverzibilis gátlása részleges antidepresszáns hatást sejtet. Az enyhe euforizáló hatás feltehetőleg a mesolimbicus dopaminerg neuronok aktiválása révén jelentkezik.

Hat placebo-kontrollos, kettős-vak, randomizált vizsgálat metaanalízisében a kava hatásos anxiolyticus szernek bizonyult. A növényi kivonat szignifikánsan hatékonyabban csökkentette a tüneteket, mint a placebo. A vizsgálatok során enyhe és múló (többnyire gastrointestinalis) mellékhatásokat figyeltek meg, amelyek függetlenek voltak az alkalmazott dózistól. A kilencvenes évek elején több ezres betegpopulációval elvégzett biztonságossági és tolerálhatósági vizsgálatok nagyon kedvező, 1,5-2,3%-os mellékhatás-gyakoriságról számoltak be. Toleranciafokozódást nem figyeltek meg.

### Veszélyes növény?

A viharfelhők 1998-ban kezdtek gyülekezni, amikor megjelentek az első cikkek a kava májkárosító hatásáról. Az esetek többségében a májfunkciók rom-

lása visszafordítható volt, azonban néhány esetben májátültetésre volt szükség. 2002 végéig összesen 78 beteg esetében számoltak be a kava hepatotoxikus hatásáról. A tények mellett szóltak, hogy a kava nem biztonságos, és ennek megfelelően be is tiltották alkalmazását az Európai Unióban. Bár Magyarországon nem volt forgalomban kavát tartalmazó készítmény, az Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI) közleményben hívta fel a figyelmet a növényt tartalmazó készítmények fogyasztásának veszélyére.

### Tévedés történt!

A csendes-óceáni bennszülöttek körében nem alakult ki hepatotoxikus mellékhatás, mindössze a kava-dermopathiáról számoltak be. Az Ausztrália északi részén élő bennszülöttek körében elvégzett epidemiológiai vizsgálatokban is igazolódott be, hogy a terápiásan alkalmazott dózis 10-50-szeresének elfogyasztása sem jár májkárosodással. A terápi-



ás dózis többszörösét fogyasztó bennszülötteknél miért nem alakul ki hepatotoxikus mellékhatás?

A vizsgálatok során bebizonyosodott, hogy a citokróm P450 enzimszisztéma több izoenzimét is gátlják a kava-laktonok. Az is világossá vált, hogy a laktonokat is a CYP-rendszer egyik enzime metabolizálja, amelynek kimerülése esetén glutationnal konjugálódva ürülnek ki a vegyületek a szervezetből. Mindezekből következett, hogy glutationhiány esetén a májban felszaporodnak a laktonok, és az enzimek gátlásával és közvetlen módon is hepatotoxikus hatást fejtenek ki. Az igazi áttörést azonban az jelentette, amikor kiderült, hogy a tradicionális módon előállított kavaital nagy mennyiségű glutationt tartalmaz, míg az extraktumok ennek a mennyiségnek töredékét sem tartalmazzák. A hagyományos módon elkészített kava tehát a hatóanyagot kívül a metabolizmushoz szükséges glutationt is tartalmazta.

### Mégis biztonságos?

A kavakészítmények glutationtartalmának azon betegek esetén van jelentősége, akiknek májfunkciói nem tökéletesek és/vagy a májuk glutationtartalma nagyon alacsony. Normál májfunkcióval rendelkezők esetén minden bizonnyal nem jelenthet problémát a kivonat alacsony glutationtartalma, és feltételezhető, hogy a májkárosodást szenvedett betegek esetén a háttérben nem diagnosztizált májfunkciókárosodás állt. Alaposabb elemzés után az is kiderült, hogy a májkárosodást szenvedett 78 beteg közül mindössze 4 esetben valószínűsíthető a kava szerepe a károsodás kialakulásában. A legpesszimistább számítás (ha elfogadjuk, hogy a 78 eset mindegyikében a kava volt felelős a károsodások



kialakulásáért) szerint is egymillió napi adag esetén csupán 0,3 esetben alakul ki májkárosodás, míg a leggyakrabban alkalmazott benzodiazepinek esetén ez a szám 0,9-2,12 között van.

Az elmúlt néhány év vizsgálatainak eredményeként világossá vált, hogy megfelelő elővigyázatossággal a kavatartalmú készítmények biztonságosan alkalmazhatóak lehetnek. Normál májfunkciók és szükség esetén glutation-bevitel megelőzheti a májkárosodások kialakulását.

A „kava botrány” hozzájárult ahhoz, hogy a növényvel kapcsolatos félelmek, hiedelmek tisztázódjanak. A cikk témájának különös aktualitását az adja, hogy az OGYI-nál jelenleg folyik a kava kivonatának gyógyszerként való törzskönyvezése, tehát a növény készítményeivel hamarosan a patikák polcain találkozhatunk. Fontos tehát tudni, hogy a kavakivonat reális alternatívája lehet a szintetikumoknak, és alkalmazása kevés kockázattal jár. Piacra kerülésének legnagyobb veszélyét az adja, hogy enyhe euforizáló hatása miatt valószínűleg rövidesen visszaélések tárgyává válhat. Megfontoltan és indokolt esetben rendelve azonban szélesítheti a jelenleg kapható anxiolyticumok palettáját. ◆

#### IRODALOM:

- Clouatre DL: Kava kava: examining new reports of toxicity. *Toxicol. Lett.* 150:85-96, 2004
- Whitton PA: Kava lactones and the Kava-kava controversy. *Phytochemistry* 64:673-679, 2003
- Anke J: Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with Kava (*Piper methysticum* Forst. F.). *J. Ethnopharmacol.* 93:153-160, 2004
- Bilia A: Kava-kava and anxiety? Growing knowledge about the efficacy and safety. *Life Sci.* 70:2581-2597, 2002
- The Complete German Commission E Monographs. American Botanical Council, Austin, Texas, 1998
- Heinrich M, Barnes J, Gibbons S, Williamson EM: *Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy.* Churchill Livingstone, 2004
- <http://www.ogyi.hu/download/tkalatt.pdf> (2004. november 11.)

