

Možnosti terapie podprahové úzkosti – levandulová silice

Vilma Vranová¹, Lenka Trdlová²

¹Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Psychiatrická nemocnice Bohnice

Podprahová úzkost patří k nejčastějším duševním poruchám, má až dvakrát vyšší výskyt než klinicky vyjádřené úzkostné poruchy. Psychické symptomy zahrnují obsedantní myšlenky, nespavost, neklid, napětí, podrážděnost a problémy s koncentrací, součástí bývají i somatické symptomy. Subsyndromální úzkost by se neměla podceňovat, neboť může vést i k sebevraždě, je tedy zřejmé, že je nutné věnovat pozornost i těmto pacientům a terapii zahájit včas.

Klíčová slova: podprahová úzkost, antidepressiva, levandule.

Treatment options for subthreshold anxiety: lavender oil

Subthreshold anxiety is among the most common mental disorders, with a two-fold higher prevalence than clinically manifested anxiety disorders. Psychological symptoms include obsessive thoughts, insomnia, restlessness, tension, irritability, and difficulty concentrating, and somatic symptoms also tend to be present. Subsyndromal anxiety should not be underestimated since it can lead to suicide; as a result, these patients require attention and timely initiation of treatment.

Key words: subthreshold anxiety, antidepressants, lavender.

Úzkost je složitá kombinace emocí zahrnující strach, zlé předtuchy a obavy. Jedním z častých příznaků úzkostných poruch jsou poruchy spánku, úzkostné poruchy se ale často projevují tělesnými příznaky, jako je bušení srdce, pocit nevolnosti, bolest na hrudi, zrychlené dýchání, pocity dušení, třes, sucho v ústech.

Jedním z nejstarších anxiolytik je ethanol, po jehož požití jsou popisovány euforické, stimulační i anxiolytické účinky, vyšší dávky mají účinky sedativní a hypnotické. V devatenáctém století a první polovině dvacátého století pak byly pro terapii úzkostných poruch užívány nově objevené látky, především bromidy, barbituráty (barbital 1903, fenobarbital 1912, sekobarbital 1930), karbamáty (meprobamat 1955) a piperidindiony (glutetimid). Všechny tyto látky buď zesilují účinky kyseliny γ -aminomáselné (GABA) na GABA-A recepto-

rovém komplexu, či přímo tento chloridový kanál otevírají. V druhé polovině minulého století byly objeveny benzodiazepiny a rychle se staly léky první volby (1). Během několika let se však přišlo na to, že i léčba benzodiazepiny má svá omezení. Při dlouhodobém užívání dochází k nárůstu tolerance a riziku vzniku závislosti. Benzodiazepiny jsou účinné především v akutní fázi úzkostného syndromu (1). Zjednodušeně lze jejich účinek přirovnat k sešlápnutí brzdy v autě – benzodiazepin působí jako brzda zvýšené úzkosti a rozrušení.

Mezi léčbu volby všech onemocnění z úzkostného spektra patří v současnosti antidepressiva (AD), zejména selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) (2).

Lékem schváleným pro terapii generalizované úzkostné poruchy (GAD) je pregabalin.

Ve srovnání s ostatními anxiolytiky má unikátní mechanismus účinku, je ligandem $\alpha 2\delta$ podjednotky napěťově řízených kalciových kanálů, čímž snižuje uvolňování excitačních transmitterů do synapsí. Tohoto účinku se užívá zejména na zklidnění nervové soustavy při epilepsii, případně léčbě neuropatických bolestí. V indikaci GAD se pregabalin vyznačuje poměrně rychlým nástupem účinku (okolo jednoho týdne), srovnatelnou účinností s benzodiazepiny a příznivým bezpečnostním profilem (3).

V aktualizovaných Doporučených postupech světové psychiatrické společnosti z června 2022 je k léčbě úzkostí doporučen extrakt z levandule (4).

Některé mechanismy anxiolytického účinku

Jak je zmíněno výše, nejstarší anxiolytika přímo nebo nepřímo ovlivňovala GABAergní

systém. Mezi další systémy, které u úzkostně depresivních stavů můžeme ovlivnit medikamenty, patří serotonergní a noradrenergí systém (5). Mechanismů, jimiž antidepresiva ovlivňují úzkostné poruchy, je několik. Bylo zjištěno, že při terapii deprese je významným faktorem neuroprotektce a neurogeneze, která je podáváním antidepresiv stimulována (6).

Skutečnost, že terapeutické účinky antidepresiv se projevují až po dlouhodobém podávání (1–3 týdny), naznačuje, že za tyto účinky jsou odpovědné až adaptivní a regenerační procesy v přenosu nervového signálu. Tyto procesy probíhají na úrovni:

1. neurochemické, tj. změny hustoty a citlivosti neurotransmitterových receptorů, neuroplasticity a neurogeneze, které vedou k obnově funkcí mozkových buněk a neuronálních sítí narušených při depresivní poruše, úzkostné poruše nebo chronickém stresu,
2. neuroimunitní, kdy těžká deprese může být doprovázena aktivací imunitního systému a antidepresiva se podílí na protizánětlivém účinku (7),
3. neuroendokrinní – regulace funkce osy hypotalamus – hypofýza – kůra nadledvin,
4. chronobiologické – kdy dochází k synchronizaci chronobiologických rytmů narušených při depresi.

Všeobecně se předpokládá, že klinické účinky antidepresiv jsou způsobeny jejich schopností navozovat adaptivní změny v neurotransmitterových systémech. Přímé účinky antidepresiv způsobují zvyšování mimobuněčných koncentrací neurotransmiterů (např. serotoninu) a aktivaci či inhibici synaptických receptorů, což má za následek aktivaci kaskád nitrobuněčného přenosu signálu a výslednou podporu plasticity neuronů, jejich přežívání i tvorbu neuronálních sítí. Neuroprotektce a neurogeneze, která je podáváním antidepresiv stimulována, se pravděpodobně podílí i na anxiolytické účinnosti těchto látek (5).

Přímé, časné a dlouhodobé účinky antidepresiv shrnuje tabulka 1.

Mechanismus účinku silice z levandule

Hlavními aktivními složkami silice z levandule jsou linalool a linalylacetát. Linalylacetát rychle hydrolyzuje na linalool, takže funguje jako prodrug (8, 9).

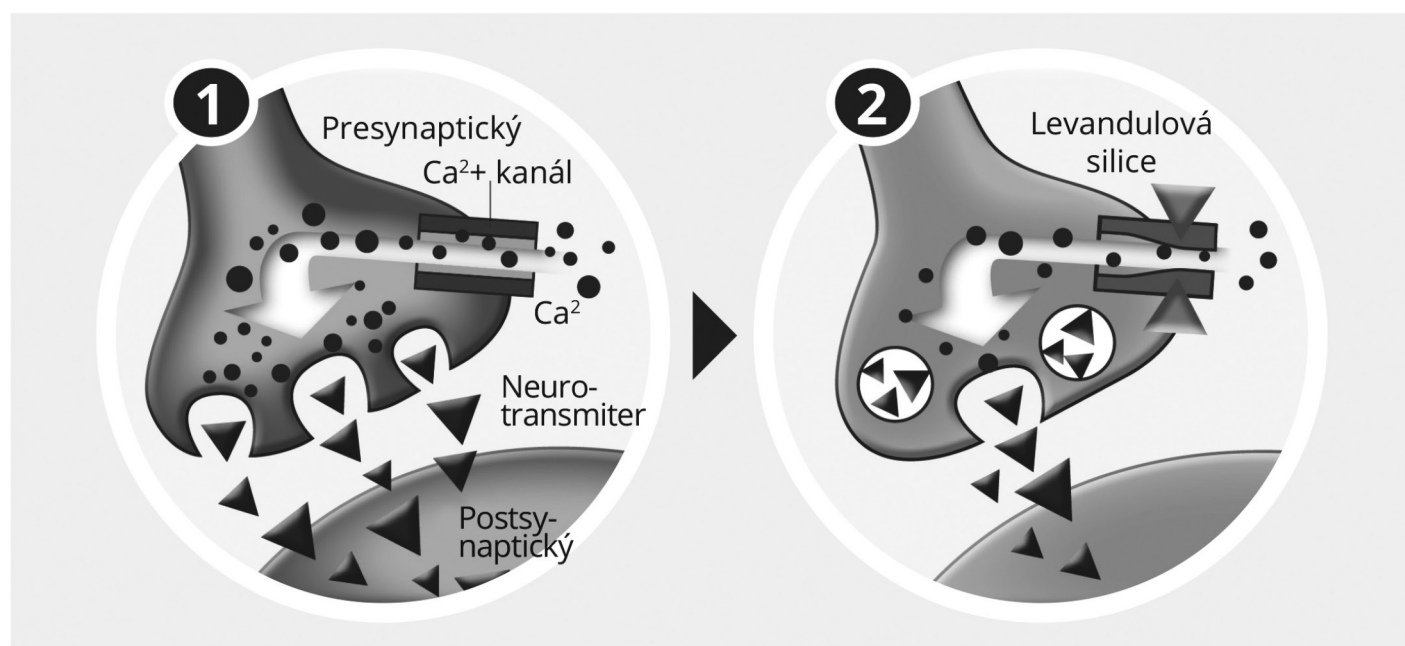
Jako jeden z mechanismů účinku byla nalezena mírná inhibice napětově řízených vápníkových kanálů (VDCC), která vykazuje určité podobnosti s mechanismem účinku pregabalínu. Není specificky zaměřen na $\alpha 2\delta$ podjednotku kalciových P/Q kanálů jako

Tab. 1. Přímé, časné a dlouhodobé účinky antidepresiv dle (5)

Přímé účinky	Časné účinky	Dlouhodobé účinky
Inhibice přenašečů neurotransmiterů, např. serotoninu	Zvýšení dostupnosti a mimobuněčných koncentrací neurotransmiterů	Adaptivní receptorové procesy
Inhibice MAO	Zvýšení aktivity monoaminových receptorů	Zvýšení strukturální plasticity (synaptogeneze, růst, větvení, rašení dendritů a axonů, síla synapsí...)
Aktivace receptorů typu 5-HT1A	Aktivace nitrobuněčných signálních cest	Antiapoptotické účinky
Nitrobuněčné působení		Podpora neurogeneze
		Regulace osy HPA
		Ochrana proti neurotoxickým účinkům stresu
		Synchronizace cirkadiálních rytmů

MAO – monoaminoxidáza, HPA – hypotalamus-hypofýza-nadledviny

Obr. 1. Levandulová silice moduluje presynaptické kalciové kanály zapojené do uvolňování neurotransmiterů



Schuwald AM et al. Lavender oil-potent anxiolytic properties via modulating voltage dependent calcium channels. PLoS One. 2013 Apr 29;8(4):e59998. doi:10.1371/journal.pone.0059998.

Lavekan

pregabalin, levandulová silice neselektivně snižuje influx vápníku různými typy napěťově řízených kanálů (10, 11) (Obr. 1).

Stejně jako u klasických antidepresiv se účinek levandulové silice projeví až po určité době pravidelného užívání, obvykle za jeden až dva týdny. Nabízí se otázka, zda vlastní účinek silice není vázán na neuroprotektci, neurogenezi a zlepšení neuroplasticity stejně jako u klasických antidepresiv. Tyto předpoklady potvrdily studie na zvířecích modelech, kdy levandulová silice zvyšovala množství neurotrofních růstových faktorů (NGF) (12, 13). Studie potvrdily i zlepšení neuroplasticity, respektive signifikantní zvýšení množství synapsinu, který slouží jako marker tvorby neuronálních sítí (14).

Je pravděpodobné, že inhibice kalciových kanálů a neuroprotektce a neurogeneze jsou na sobě nezávislé mechanismy účinku levandulové silice. Neuroprotektce a neurogeneze jsou zřejmě důsledkem zvýšené aktivity nitro-buněčných signálních cest způsobené snížením vazebného potenciálu receptoru pro serotonin 1 A (5-HT_{1A}) (15, 16).

Je samozřejmé, že přes obdobné mechanismy účinku nelze srovnávat účinnost klasických antidepresiv a levandulové silice např. u úzkostné poruchy provázené panickými atakami. Díky dobré snášenlivosti a nízkému interakčnímu potenciálu některé doporučené postupy uvádějí možnost kom-

binace levandulové silice například při GAD s antidepresivou (17).

Své místo si levandulová silice nachází zejména u pacientů se subsyndromální (podprahovou) úzkostí, tedy onemocněním, kdy je přítomna úzkostná symptomatika, ale nejsou splněna diagnostická kritéria úzkostných poruch – buď je nižší intenzita, nebo nejsou splněna časová kritéria trvání příznaků. Tato podprahová úzkost patří k nejčastějším duševním poruchám, má až dvakrát vyšší výskyt než klinicky vyjádřené úzkostné poruchy. Psychické symptomy zahrnují obsedantní myšlenky, nespavost, neklid, napětí, podrážděnost a problémy s koncentrací. Typické bývají i somatické symptomy jako bušení srdce, gastrointestinální potíže či svalové napětí a bolesti hlavy. Ani subsyndromální úzkost by se neměla podceňovat, neboť může vést i k sebevraždě. V případě subsyndromální GAD byla zvýšená sebevražednost hlášena u 17 % mužů a 15 % žen (18).

Tříletá epidemiologická studie Bosmana et al. z roku 2019 sledovala průběh úzkosti u 4,5 tisíc osob. Ukázalo se, že v případě jedinců se subsyndromální úzkostí došlo po 3 letech u 57 % ke zlepšení, u 29 % potíže přetrvávaly a u dalších 14 % se plně rozvinula úzkostná porucha. Je tedy zřejmé, že je nutné věnovat pozornost i těmto pacientům.

Zajímavou indikací rostlinných anxiolytik je subsyndromální úzkost provázená nedostatkem hořčičku. Chronický stres způsobuje uvolnění katecholaminů a následně zvýšené vylučování hořčičku močí. Hypomagnezemií provázená anxieta se pak projevuje nejen pocity úzkosti, nespavostí a únavou, ale i dalšími příznaky, jako jsou bolesti svalů, hlavy, pocity bušení srdce, stavy celkové slabosti, vyčerpání, i svalové křeče. V tomto případě je třeba k anxiolytické terapii doplnit suplementaci hořčičkem. Ta musí být vždy dlouhodobá, minimálně tříměsíční, a teprve poté můžeme čekat výsledky terapie.

Závěr

Incidence úzkostných poruch stoupá, současná doba vinou epidemie onemocnění covid-19, hospodářské krize i válečné situace je nesmírně zatěžující. Pacienti si často neuvědomují, že trpí úzkostnou poruchou, více prožívají její symptomy – nespavost, neklid, napětí, podrážděnost až agresivitu, často i somatické příznaky, jako jsou bolesti hlavy, zažívací potíže, bušení srdce nebo dlouhodobou únavu. Čím dříve je zahájena adekvátní terapie vyvolávající příčiny, tedy úzkostné poruchy, tím více se sníží riziko přechodu podprahové úzkostné poruchy do plně rozvinutého stavu onemocnění.

LITERATURA

1. Votava M, Agová V, Kršík M. Mechanizmy účinku anxiolytik. *Psychiatr. prax.* 2005;6(3):131-133.
2. Racková S, Vranová V. Možnosti fytofarmak při zvládnutí úzkostných poruch. *Prakt. Lékař.* 2020;16(4):226-228.
3. Slíva J. Pregabalin v léčbě generalizované úzkostné poruchy. *Čes a slov Psychiatr.* 2019;115(5):229-231.
4. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders.
5. Fišar Z, Hroudová J, Raboch J. Biochemical mechanisms of action of antidepressants. *Casopis Lékařů Ceských.* 150. 531-540. Export Date: 21 March 2014, Source: Scopus.
6. Santarelli L, Saxe M, Gross C et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science.* 2003;301(5634):805-9.
7. Pan A, Sun Q, Cernichow S et al. Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. *International Journal Of Obesity.* 2012, 595.

8. Kasper S, Müller WE, Volz HP et al. Silexan® in anxiety disorders: clinical data and pharmacological background. *World J. Biol. Psychiatr.* 2018;19:412-420.
9. Müller WE, Schuwald AM, Nöldner N. et al. Pharmacological basis of the therapeutic use of Silexan® (Lasea). *Psychopharmakotherapie* 2015;22:3-14.
10. Mico JA, Prieto R. Elucidating the mechanism of action of pregabalin. $\alpha(2)\delta$ as a therapeutic target in anxiety. *CNS Drugs.* 2012;26:637-648.
11. Schuwald AM, Nöldner, Wilmes T et al. Lavender oil-potent anxiolytic properties via modulating voltage dependent calcium channels. *PLoS One* 8, 2013. e59998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059998>.
12. Boczek T, Ferenc B, Lisek M et al. Regulation of GAP43/calmodulin complex formation via calcineurin-dependent mechanism in differentiated PC12 cells with altered PMCA isoforms composition. *Mol. Cell. Biochem.* 2015;407:251-262.
13. Heiser JH, Schuwald AM, Sillani G et al. TRPC6 channel-mediated neurite outgrowth in PC12 cells and hippocampal

neurons involves activation of RAS/MEK/ERK, PI3K, and CAM-KIV signaling. *J. Neurochem.* 2013;127:303-313.

14. Friedland K, Sillani G, Schuwald A, et al. Neurotrophic properties of Silexan®, an essential oil from the flowers of lavender – preclinical evidence for antidepressant-like properties. *Pharmacopsychiatry.* 2021;54(01):37-46.
15. SÚKL: Lavekan. Souhrn údajů o přípravku. [online]. [cit. 2023-01-23]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0134991>.
16. Müller WE, Sillani G, Schuwald A et al. Pharmacological basis of the anxiolytic and antidepressant properties of Silexan®, an essential oil from the flowers of lavender. *Neurochem Int.* 2021;143:104899.
17. Kasper S, Erfurth A, Sachs G et al. Special issue JATROS Neurology & Psychiatry, April 2022.
18. Gilmour H. Threshold and subthreshold Generalized Anxiety Disorder (GAD) and suicide ideation. *Health Rep.* 2016; 16:27(11):13-21. PMID: 27849314.