

Smíšená úzkostná a depresivní porucha: přehled literatury

MUDr. Eliška Bartečková, Ph.D., MUDr. Jana Hořínková, Ph.D., MUDr. Pavel Křenek

Psychiatrická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Smíšená úzkostná a depresivní porucha je diagnóza v 10. i 11. edici Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN), kterou lze stanovit pokud se u pacienta současně vyskytuje úzkostná a depresivní symptomatologie, která působí významné potíže, ale není vyjádřena v takové tíži, aby bylo možno stanovit jinou úzkostnou nebo afektivní poruchu. Někdy je existence této poruchy zpochybňována pro nízkou tíž příznaků, obtížné ohraničení od podobných stavů a nízkou diagnostickou spolehlivost. Například v poslední, páté, edici Diagnostického a statistického manuálu se nevyskytuje. V kontextu MKN se ale jedná o jednu z nejčastějších psychiatrických diagnóz zejména v primární péči. V diferenciální diagnostice je nutné nejprve vyloučit možnou tělesnou příčinu potíží a následně také jiné situace, kdy se může depresivní a úzkostná symptomatologie vyskytovat současně, například komorbidní depresivní a úzkostnou poruchu. Ve farmakologické terapii se uplatňují v první řadě antidepresiva ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a při neúspěchu lze užít jiné preparáty se současnou účinností na depresivní a úzkostné příznaky. Jako adjuvantní terapii lze podávat po omezenou dobu anxiolytika. Nezbytnou terapeutickou modalitou je psychoterapie, zejména kognitivně behaviorální psychoterapie.

Klíčová slova: smíšená úzkostná a depresivní porucha, smíšená depresivní a úzkostná porucha, subsyndromální úzkost, subsyndromální deprese.

Mixed anxiety and depressive disorder: a review of the literature

Mixed anxiety and depressive disorder is a diagnostic category in the 10th and 11th editions of the International Classification of Diseases (ICD). It can be made when a patient shows co-occurring anxiety and depressive symptoms causing significant distress but not expressed in such severity that another anxiety or affective disorder can be diagnosed. Sometimes the existence of this disorder is questioned because of the low severity of symptoms, the difficulty of delineating it from similar conditions and the low diagnostic reliability. For example, it does not appear in the most recent fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. However, in the context of the ICD, it is one of the most common psychiatric diagnoses, particularly in primary care. In the differential diagnosis, it is necessary first to exclude a possible physical cause of the disorder and then to rule out other situations where depressive and anxiety symptomatology may occur together, such as comorbid depressive and anxiety disorders. In pharmacological therapy, antidepressants from the group of selective serotonin reuptake inhibitors are primarily used. If unsuccessful, other agents with simultaneous efficacy on depressive and anxiety symptoms may be used. As adjuvant therapy, anxiolytics may be given for a limited time. Psychotherapy, particularly cognitive behavioural psychotherapy, is an essential therapeutic modality.

Key words: mixed anxiety and depressive disorder, mixed depressive and anxiety disorder, subsyndromal anxiety, subsyndromal depression.

Úvod

Úzkostné a depresivní příznaky se často vyskytují současně (1) a až do 70. let 20. století byly

řadou psychiatrů chápány jako různé projevy jednoho typu afektivních poruch (2,3). K rozdělení na odlišné skupiny přispěl objev léčiv s relativ-

ně specifickým anxiolytickým (benzodiazepiny) a antidepresivním (antidepresiva) působením (2). V moderních diagnostických manuálech je toto



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Eliška Bartečková, Ph.D., ebartecku@gmail.com
Psychiatrická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Psychiatr. praxi. 2022;23(3):153-159
Článek přijat redakcí: 18. 5. 2022
Článek přijat k publikaci: 1. 9. 2022

rozdělení do skupin již samozřejmostí stejně jako možnost diagnostikovat zároveň afektivní a úzkostnou poruchu. Nicméně koncept současného subsyndromálního výskytu úzkostných a depresivních příznaků jako samostatné diagnostické jednotky je nadále diskutován a v klinické praxi stále aktuální. Podle některých autorů je taková porucha jedna z nejčastějších duševních poruch s významným funkčním dopadem na pacienty (3,4). Na druhou stranu je její existence jako samostatné, zřetelně definované nosologické jednotky zpochybňována, hlavně kvůli nejasnému vymezení oproti komorbiditám afektivních a úzkostných poruch (5).

Zejména v Evropě je Smíšená úzkostná a depresivní porucha, jak je tato jednotka nazývána v 10. edici Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10), diagnózou populární, hojně stanovovanou (3,6). Umožňuje označit velkou skupinu pacientů s nejčastějšími typy psychiatrických symptomů jednou diagnózou a podle některých autorů může mít její samostatná existence opodstatnění i pro terapii (3). Navíc, se zařazením do 11. edice Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-11) je pravděpodobné, že se tato diagnóza bude v prostředí České republiky potažmo Evropy i nadále používat.

Následující text si klade za cíl seznámit čtenáře s konceptem subsyndromálního výskytu úzkostných a depresivních příznaků jako samostatné nosologické entity a jejich možných specifik. Pro zjednodušení budeme takovou poruchu označovat obecně zkratkou MADD, tedy akronymem odpovídajícím anglické verzi názvu této poruchy v MKN-10 i DSM-IV (4. vydání Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch) – „Smíšená úzkostná a depresivní porucha“ („Mixed anxiety and depressive disorder“), resp. „Smíšená úzkostně-depresivní porucha“ („Mixed anxiety depressive disorder“).

Koncept subsyndromální úzkosti a deprese jako samostatné diagnostické jednotky

Umístění v klasifikačních systémech

Rozporuplnost konceptu a existence MADD jako samostatné nosologické entity je reflektována také nejednoznačností této diagnózy v různých diagnostických systémech.

V MKN-10 byla porucha zařazena do skupiny „Neurotické, stresové a somatoformní poruchy“ pod názvem „Smíšená úzkostná a depresivní porucha“ (angl. „Mixed anxiety and depressive disorder“, kód F41.2) (7).

V DSM-IV byla nakonec umístěna pouze do výzkumného appendixu (8) kvůli nedostatečným informacím o prediktivní validitě, spolehlivosti a prevalenci v populaci (9) pod názvem „Smíšená úzkostně-depresivní porucha“ („Mixed anxiety depressive disorder“).

Pro DSM-5 (5. vydání Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch) byla navržena diagnóza „Smíšená úzkostná deprese“ („Mixed anxiety depression“), která ale do finální verze nebyla zařazena a to ze stejného důvodu jako u DSM-IV (10). V této klasifikaci ale existuje možnost u afektivních poruch stanovovat specifikátor „s úzkostnou nepohodou“ (11). Subsyndromální výskyt depresivních a úzkostných příznaků lze tedy teoreticky diagnostikovat jako „Jinou specifikovanou depresivní poruchu s úzkostnou nepohodou“ (3).

Naproti tomu, MKN-11 poruchu se subsyndromálním výskytem deprese a úzkosti obsahuje, ale je přesunuta do sekce poruch nálady a její název je odpovídajícím způsobem změněn na „Smíšená depresivní a úzkostná porucha“ („Mixed depressive and anxiety disorder“, MDAD) (12). Navíc MKN-11 také umožňuje k depresivní poruše přidat specifikátor „s prominentními úzkostnými příznaky“.

Z výše uvedeného plyne, že různé diagnostické systémy se snaží řešit překryv depresivních a úzkostných příznaků různě a je otázka, které z řešení nejlépe odpovídá skutečnosti a které je nejvýhodnější pro volbu terapie (3,13).

Validita konceptu

Odpůrci konceptu MADD namítají, že tato diagnóza je nedostatečně specifikovaná, nespolehlivá, nadbytečná a že subsyndromální úzkost a deprese by měla být hodnocena jako součást průběhu afektivních nebo úzkostných poruch (5). Tuto námitku podporuje například i recentní studie Shevlina a kol., která prozkoumala validitu MADD dle MKN-11 a zjistila, že jako největší skupina jedinců s úzkostí a depresí v reprezentativním vzorku běžné populace byla identifikována ta se současným plně syndromálním výskytem úzkostných a depresivních příznaků. Naopak, současný subsyndromální

výskyt těchto příznaků konzistentní s kritérii MADD dle MKN-11 nebyl vůbec nalezen (14). Další námitka proti existenci MADD je, že stanovení psychiatrické diagnózy u pacientů bez plně vyjádřených syndromů může vést k nadbytečné medicalizaci mírných příznaků, které jsou sebelimitující (15).

Zastánci konceptu MADD naopak uvádějí, že smíšená úzkost a deprese představuje často se vyskytující, identifikovatelný podtyp pacientů nebo že plně vyjádřená deprese a úzkost jsou extrémní manifestace jednoho symptomatického kontinua s podobným neurobiologickým podkladem (3). Tento pohled podporuje analýza Hettemy a kol., která ve studii na dvojčatech s psychiatrickými poruchami určila skupinu jedinců se subsyndromální úzkostí a depresí jako tu největší (16) – v rozporu s výše citovanou studií Shevlina a kol. Užitečnost diagnózy MADD má vycházet z četnosti výskytu, z toho, že i částečně vyjádřené syndromy mohou vést k signifikantnímu narušení kvality života, pracovní neschopnosti a disabilitě, což vede k odpovídajícím finančním dopadům na společnost (3). Existence takové specifické diagnostické kategorie umožňuje podle jejich zastánců zahájit léčbu včas a může usnadnit výzkum včetně hodnocení nových léčiv (3).

Je tedy zřejmé, že v literatuře chybí konsensus nejen o diagnostických kritériích MADD a jejím zařazení, ale dokonce o její samotné existenci. Důsledkem je omezené množství výzkumů na toto téma a s tím související relativní nedostatek literárních zdrojů. Pokud už výzkum existuje, jeho výsledky jsou rozporné, jak lze demonstrovat například na epidemiologických studiích (viz níže) (3). Tyto skutečnosti je vhodné mít na paměti při diagnostice a terapii pacientů a rovněž při hodnocení informací z literatury.

Klinický obraz

Diagnostika

Diagnostická kritéria pro MADD, respektive odpovídající diagnózy z ostatních diagnostických manuálů a jejich návrhů, jsou uvedena v tabulkách 1–5. Pro MKN-10 je v tabulce 1. uveden popis podle tabulární verze poslední revize platné od 1. 1. 2022 a v tabulce 2. jsou pak strukturovanější kritéria, jak jsou popsána v diagnostických a terapeutických vodítcích pro primární péči (17). V DSM-V není odpovídající

Tab. 1. Smíšená úzkostná a depresivní porucha, popis, jak je uveden v online české verzi klasifikace MKN-10 s platností od 1. 1. 2022 (60)

F41.2 Smíšená úzkostná a depresivní porucha (MKN-10, revize platná od 1. 1. 2022)
Této položky by mělo být použito, když jsou přítomny příznaky úzkosti i deprese, ale žádný zřetelně nepřevažuje a žádný není vyjádřen natolik, aby opravňoval k diagnóze, pokud by byl hodnocen samostatně. Jsou-li úzkostné a depresivní příznaky natolik závažné, aby opravňovaly samostatné diagnózy, měly by být zaznamenány obě a této položky by nemělo být užito.

Tab. 2. Smíšená úzkostná a depresivní porucha, diagnostická kritéria MKN-10 pro primární péči (17)

F41.2 Smíšená úzkostná a depresivní porucha (MKN-10)
Popisované potíže
Pacient popisuje různé příznaky úzkosti a deprese.
V úvodu může být přítomen jeden nebo více tělesných příznaků (např. únava, bolest). Další vyšetřování odhalí depresivní náladu a/nebo úzkost.
Diagnostické vlastnosti
Pokleslá nebo smutná nálada
Ztráta zájmu nebo potěšení
Výrazná úzkost nebo obavy
Často jsou přítomny tyto přidružené příznaky: poruchy spánku, třes, únava nebo ztráta energie, bušení srdce, špatná koncentrace, závratě, poruchy chuti k jídlu, sebevražedné myšlenky nebo činy, sucho v ústech, ztráta libida, napětí a neklid.

Tab. 3. Smíšená depresivní a úzkostná porucha, diagnostická kritéria dle MKN-11 (12)

6A73 Smíšená depresivní a úzkostná porucha (MKN-11)
Základní (vyžadované) symptomy:
■ Přítomnost depresivních a úzkostných symptomů po většinu času v období 2 týdnů či déle.
■ Depresivní symptomy zahrnují depresivní náladu nebo významně snížený zájem nebo radost z činnosti.
■ Jsou přítomny mnohočetné příznaky, které mohou zahrnovat pocity nervozity, úzkosti, neschopnost ovládat znepokojující myšlenky, strach, že se stane něco špatného, problémy relaxovat, svalové napětí nebo sympatické autonomní příznaky.
■ Depresivní ani úzkostné symptomy posuzované samostatně nejsou dostatečně závažné, četné nebo trvající tak, aby splnily diagnostická kritéria pro jinou depresivní či úzkostnou poruchu. V anamnéze není epizoda manické či smíšené epizody, který by svědčila pro přítomnost bipolární afektivní poruchy.
■ Symptomy nejsou způsobené jinými zdravotními potížemi (např. hypotyreóza, hypertyreóza) a nejsou způsobené vlivem návykových látek či léčiv na centrální nervový systém, včetně odvykacích stavů (např. od alkoholu, benzodiazepinů).
■ Symptomy vedou k významnému utrpení/nesnázím či narušení v osobních, rodinných, sociálních, vzdělávacích, pracovních a jiných důležitých oblastech fungování. Pokud je fungování zachovalé, je to jen díky značnému dalšímu úsilí.
Dodatečné klinické vlastnosti:
Jedinci s touto směsí relativně mírných příznaků deprese a úzkosti se často vyskytují v primární péči, ale v populaci existuje mnohem více případů, kterým se nikdy nedostane klinická pozornost.

diagnostická kategorie zařazena, proto je v tabulce 5. uveden návrh kritérií, který neuspěl v terénních zkouškách (3).

Je patrné, že diagnostická kritéria jsou různě konkrétní – od relativně vágního popisu v tabulární verzi MKN-10 až po strukturovaná kritéria navrhovaná pro DSM-V.

Společné prvky diagnostických kritérií lze shrnout takto:

1. Porucha má dostatečnou tíži, aby narušovala funkčnost pacienta nebo způsobovala výrazné potíže.
2. Současný výskyt depresivních a úzkostných příznaků.

3. Ani jedna ze skupin těchto příznaků nesplňuje diagnostická kritéria pro jinou afektivní nebo úzkostnou poruchu.

Diferenciální diagnostika

Dle několika zdrojů pacienti s MADD často vyhledávají lékařskou pomoc z důvodu různých tělesných příznaků (6, 17, 18). Prvním krokem v diferenciálně-diagnostické rozvaze tedy bude odlišení jiných příčin příznaků (somatické onemocnění, vliv návykových látek apod.)

V dalším kroku je třeba odlišit jiné situace, ve kterých se u pacienta rozvíjí jak depresivní, tak úzkostné příznaky:

- Komorbidní výskyt plně rozvinuté afektivní a úzkostné poruchy: Splněna jsou diagnostická kritéria pro depresivní epizodu v kontextu různých afektivních poruch (depresivní porucha, bipolární afektivní porucha), nebo pro jinou afektivní poruchu a zároveň také pro některou z úzkostných poruch.
- Afektivní porucha s úzkostnými příznaky: splněna jsou diagnostická kritéria pro depresivní epizodu v kontextu různých afektivních poruch, nebo pro jinou afektivní poruchu, ale nejsou splněna diagnostická kritéria pro některou z úzkostných poruch.
- Úzkostná porucha se sekundárními depresivními příznaky: splněna jsou diagnostická kritéria pro některou z úzkostných poruch, ale nikoliv pro depresivní fázi v kontextu afektivní poruchy, nebo pro jinou afektivní poruchu.
- Od pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou (Generalised Anxiety Disorder, GAD) se pacienti s MADD údajně liší menším množstvím somatických příznaků úzkosti a vyšším výskytem příznaků depresivních (19). MADD by neměla být diagnostikována v případě manické nebo smíšené epizody v osobní anamnéze. V takovém případě by měla být diagnostikována Bipolární afektivní porucha (12). Dle kritérií DSM-IV je MADD vyloučena také v případě anamnestického výskytu jiné úzkostné nebo afektivní poruchy (8).

Další diferenciálně diagnostická nejasnost může vzniknout v případě rozvoje úzkostných a depresivních příznaků v souvislosti se závažnou životní událostí, kdy je vhodnější diagnóza Porucha přizpůsobení (12).

Kvůli možným somatickým příznakům úzkosti může být zvažována i některá z poruch s nevysvětlitelnými tělesnými příznaky (zejména Somatoformní poruchy dle MKN-10 (17), resp. Porucha tělesné tísně dle MKN-11 (12)).

Dále je vhodné mít na paměti, že úzkost a depresivní příznaky se mohou nespecificky objevovat u psychiatrických poruch napříč prakticky všemi diagnostickými okruhy (3). Z tohoto pohledu je vhodné u pacientů se subsyndromálním vyjádřením těchto symptomů pátrat po specifických příznacích jiných poruch a k MADD tedy přistupovat jako k diagnóze, kterou lze uzavřít, pokud pacientův stav nevysvětluje jiná po-

Tab. 4. Smíšená úzkostně-depresivní porucha, výzkumná kritéria dle DSM-IV (8)

Smíšená úzkostně-depresivní porucha (DSM-IV)
Perzistující nebo opakující se dysforická nálada trvající alespoň 1 měsíc Dysforická nálada je doprovázena po dobu alespoň 1 měsíce 4 (nebo více) z následujících symptomů:
■ potíže se soustředěním ■ problémy se spánkem (obtížné usínání nebo narušené udržení spánku či neklidný, neuspokojivý spánek) ■ únava či snížení energie ■ iritabilita/dráždivost ■ obavnost ■ snadné dojetí k slzám ■ hypervigilance ■ očekávání nejhoršího ■ beznadějnost ■ nízké sebevědomí či pocitu bezcennosti
Príznaky způsobují klinicky významné potíže či narušení v sociálních, pracovních či jiných významných oblastech fungování. Príznaky nejsou výsledkem přímého fyziologického působení návykových látek či celkového zdravotního stavu. Všechna uvedená kritéria nikdy nebyla splněna pro depresivní epizodu, dystymii, panickou poruchu či generalizovanou úzkostnou poruchu. Všechna uvedená kritéria nejsou aktuálně splněna pro žádnou jinou anxiózní či afektivní poruchu (včetně anxiózní či afektivní poruchy v částečné remisi). Symptomy nejsou vysvětlitelné žádnou jinou duševní poruchou.

Tab. 5. Smíšená úzkostná deprese, kritéria navrhovaná pro DSM-V (9)

Smíšená úzkostná deprese (návrh pro DSM-5)
1) Pacient má tři nebo čtyři z následujících příznaků po dobu nejméně 2 týdnů, z nichž jeden musí být a) nebo b)
a) Depresivní nálada po většinu dne, téměř každý den, jak je uvádí sám pacient (např. cítí se smutný nebo prázdný), nebo pozorováním ze strany ostatních (např. vypadá plačtivě)
b) Výrazně snížený zájem nebo potěšení ze všech nebo téměř všech činností po většinu dne, téměř každý den
c) Výrazný úbytek hmotnosti, pokud nedrží dietu, nebo přibývání na váze (např. změna o více než 5 % tělesné hmotnosti za 1 měsíc) nebo snížení či zvýšení chuti k jídlu téměř každý den
d) Nespavost nebo zvýšená spavost téměř každý den
e) Psychomotorická agitovanost nebo retardace téměř každý den (pozorovatelná ostatními, ne pouze subjektivní pocitu neklidu nebo zpomalení)
f) Únava nebo ztráta energie téměř každý den
g) Pocitu bezcennosti nebo nadměrné či nepřiměřené viny (které mohou být bludné) téměř každý den (ne pouze výčitky vůči sobě nebo pocitu viny z nemoci)
h) Snížená schopnost myslet nebo se soustředit, nebo nerozhodnost téměř každý den (buď podle subjektivní výpovědi, nebo podle pozorování druhých)
i) Opakované myšlenky na smrt (nikoliv pouze strach ze smrti), opakované sebevražedné myšlenky bez konkrétního plánu nebo pokus o sebevraždu či konkrétní plán na spáchání sebevraždy
2) Příznaky uvedené v bodě 1 jsou doprovázeny dvěma (nebo více) z následujících příznaků úzkostné poruchy, které rovněž trvají nejméně 2 týdny
a) Iracionální obavy
b) Zaujetí nepřijemnými obavami
c) Potíže s uvolněním
d) Motorické napětí
e) Strach, že se stane něco hrozného
3) Není přítomna žádná jiná diagnóza úzkosti nebo deprese podle DSM

rucha lépe (8). Základní diferenciální diagnostika je shrnuta v tabulce 6.

Na základě výše uvedeného je patrné, že pro skutečně validní diferenciálně diagnostický proces je kromě explorační aktuálně se vyskytujících symptomů nezbytné retrospektivně zhodnotit:

1. longitudinální průběh poruchy – tedy průběhovou variantu,
2. kolísání tíže symptomů,
3. precipitující faktory (20).

Je pochopitelné, že diagnóza MADD je ze své podstaty „lákavá“ a lze spekulovat, že její pohodlnost stojí alespoň částečně za jejím vysokým pozorovaným výskytem v klinické praxi. Nicméně její stanovení při jakémkoliv současném výskytu úzkostných a depresivních příznaků je chybou a lékař by neměl podlehnout nutkání výše uvedený diferenciálně diagnostický proces přeskochit.

Klinické dopady a průběh

Současně se vyskytující úzkost a deprese je spojována s vyšší mírou invalidity než samotná úzkost či deprese (21), s horší prognózou, horší reaktivitou na léčbu a vyšší suicidalitou (22). Podle některých autorů má významné dopady už i jen subsyndromální výskyt této kombinace příznaků (6,23–25). Na druhou stranu existují informace, že dopad MADD na celkové fungování pacientů se podobá generalizované úzkostné poruše (19).

Z dostupné literatury nelze odvodit jednoznačný závěr ohledně přirozeného průběhu MADD. Existují v podstatě tři možnosti, které mohou mít vliv i na status MADD jako samostatné diagnózy:

1. U MADD může v relativně krátkém čase docházet ke spontánní remisi, což zpochybňuje validitu konceptu MADD jako samostatné diagnózy. To podporuje například studie, která uvádí, že po roce dosáhlo 80 % pacientů s příznaky MADD spontánní remise (26).
2. U pacientů se subsyndromálním výskytem úzkostné a depresivní symptomatologie dochází k rozvoji afektivní nebo úzkostné poruchy. To by naznačovalo, že subsyndromální výskyt úzkostných a depresivních příznaků je součástí přirozeného průběhu jiných poruch (27).
3. Symptomy MADD vykazují specifický průběh, a tedy by se jednalo skutečně o specifickou psychiatrickou poruchu (6).

Ve třetím případě je pak otázka, jakou má MADD jako specifická porucha průběhovou variantu. Bohužel, opět není dostatek informací, aby bylo možno učinit jednoznačný závěr. Například Praško a kol. uvádějí možnost jak epizodického průběhu podobného rekurentní depresivní poruše, tak možnost průběhu dlouhodobě fluktuujícího odpovídajícího GAD (6). Na základě podobnosti profilu příznaků mezi MADD a GAD (19) lze spekulovat, že častější bude druhá varianta.

Epidemiologie

Dle některých autorů jsou pacienti s touto poruchou v klinické praxi běžní a dokonce se může jednat o jednu z nejčastějších duševních poruch v populaci (3, 6). Nicméně, faktem je, že informace o četnosti MADD se v literatuře liší v závislosti na použitých diagnostických kritériích a metodice hodnocení

Tab. 6. Základní diferenciální diagnostika současného výskytu úzkostné a depresivní poruchy, smíšené úzkostné a depresivní poruchy dle kritérií MKN-10 pro primární péči a smíšené depresivní a úzkostné poruchy dle MKN-11 (12)

		Úzkost	
		Částečně	Plně
Deprese	Plně	MKN-10, DSM-IV: Depresivní epizoda u afektivní poruchy. DSM-5 / MKN-11: Depresivní epizoda u afektivní poruchy s úzkostnou nepohodou / s prominentními úzkostnými příznaky (specifikátor).	Všechny klasifikace: Komorbidní afektivní porucha a úzkostná porucha.
	Částečně	MKN-10: Smíšená úzkostná a depresivní porucha. MKN-11: Smíšená depresivní a úzkostná porucha. DSM-IV: Smíšená úzkostně-depresivní porucha. DSM-5: Jiná depresivní porucha s úzkostnou nepohodou (specifikátor).	Všechny klasifikace: Úzkostná porucha se sekundárními depresivními příznaky (nekódují se).

Diferenciální diagnostika (MKN-10, kritéria pro primární péči)

Pokud jsou přítomny závažnější příznaky deprese nebo úzkosti, viz pokyny pro léčbu deprese – F32 a generalizované úzkostné poruchy – F41.1.

Pokud převažují somatické příznaky, viz Nevysvětlitelné somatické příznaky – F45.

Pokud má pacient v anamnéze manické epizody (vzrušení, elevovaná nálada, rychlá řeč), viz Bipolární porucha – F31.

Pokud je přítomno významné užívání alkoholu nebo drog, viz Poruchy způsobené užíváním alkoholu – F10 a Poruchy způsobené užíváním drog – F11.

Diferenciální diagnostika (MKN-11)

- Hranice s jinými depresivními poruchami a poruchami spojenými s úzkostí nebo strachem: Pokud depresivní příznaky nebo úzkostné příznaky splňují diagnostické požadavky pro depresivní epizodu nebo úzkostnou poruchu nebo poruchu spojenou se strachem, měla by být diagnostikována spíše depresivní porucha nebo úzkostná porucha nebo porucha spojená se strachem než smíšená depresivní a úzkostná porucha. Pokud je to vhodné, lze u diagnózy Depresivní porucha s jednou epizodou nebo Recidivující depresivní porucha použít specifikátor "s výraznými úzkostnými příznaky".
- Hranice s bipolární nebo příbuznou poruchou: Smíšená depresivní a úzkostná porucha by neměla být diagnostikována, pokud jsou v anamnéze manické nebo smíšené epizody, které by naznačovaly přítomnost bipolární poruchy.
- Hranice s poruchou přizpůsobení: Pokud k nástupu příznaků dojde v úzké souvislosti s významnými životními změnami nebo stresujícími životními událostmi, je diagnóza poruchy přizpůsobení obecně vhodnější než diagnóza smíšené depresivní a úzkostné poruchy.

příznaků. Obdobnou informaci lze nalézt také v MKN-11, ve které je na jedné straně informace o vysokém počtu pacientů v primární péči (viz tabulka 3.), na druhé straně pak údaj o značné variabilitě ve výsledcích epidemiologických studií (12).

Jako příklady širokého rozptylu v informacích o výskytu lze uvést následující: měsíční prevalence 8,8 % (kritéria MKN-10) znamenající polovinu všech běžných duševních poruch (23), 7,2 % všech psychiatrických diagnóz ze vzorku běžné populace (kritéria MKN-10), což by z MADD činilo nejčastější neurotickou poruchu (28), 10 % pacientů s psychiatrickými poruchami (subsyndromální úzkostné a depresivní příznaky dle latent-class analýzy) (16), 13 % adolescentů (kritéria DSM-IV) (29), polovina všech psychických potíží a 4x častější než depresivní porucha (30), až třetina všech návštěv praktického lékaře (6), asi 7 % pacientů s úzkostnými a depresivními poruchami (27), prevalence v primární péči 4,1 % (31), 1,8 % pacientů v primární péči (32), pouze 0,2 % pacientů s úzkostnými příznaky (kritéria DSM-IV) (26), výskyt 0,6 % v obecné populaci (kritéria DSM-IV) (33).

Z nedostatečného množství studií také vyplývá, že rozdíly ve výskytu MADD mezi pohlavími a věkovou predilekce není rovněž jasná (12). Jako důležité demografické faktory se pak uvádí nižší vzdělání a nezaměstnanost (6).

Etiopatogeneze**Vztah úzkostných a depresivních příznaků**

Vzhledem k nevyjasněnému statutu MADD jako diagnostické entity a nedostatku literatury je obtížné vyjádřit se také k její etiopatogenezi. Jak již bylo zmíněno, úzkostné poruchy a depresivní porucha vykazují značnou míru komorbidního výskytu (1). Podle některých autorů jsou jejich příznaky provázané a jsou spjaty s obecným „faktorem tísně“ (distress factor) (3). Již v roce 1991 postulovali Clarke a Watson tzv. tripartitní model afektivních poruch s tímto obecným faktorem tísně, anhedonií (specifickou pro depresi) a hyperarousalem (specifickým pro úzkostné poruchy) (34). Úzkostné poruchy a depresivní porucha jsou někdy řazeny do širšího spektra tzv. internalizujících poruch (poruchy s příznaky charakteru úzkosti, deprese

a somatických příznaků) (1). Pokud budeme MADD akceptovat jako validní diagnostickou jednotku, pak je možné, že jejím podkladem jsou mechanismy společné pro oba typy poruch. MADD by mohla být střední, nediferencovaná částí spektra, na jehož okrajích jsou plně vyjádřené úzkostné poruchy, respektive depresivní porucha (2) s možností pohybu v tomto spektru v průběhu života.

Etiologie

Jeví se, že úzkostné poruchy a depresivní porucha sdílejí některé společné predisponující faktory. Oba typy poruch mají heritabilitu asi kolem 40 % (1). Z biologického hlediska mají pravděpodobně podobný genetický podklad (35), který může být do jisté míry podmíněn dědičnou složkou osobnostních rysů, konkrétně neuroticismu (36). Společné psychosociální predisponující faktory zahrnují nepříznivé události v dětství jako jsou konflikty v rodině, předčasná separace, ale například i traumatizující prožitky charakteru zanedbávání nebo zneužívání (1,6).

Důležitým predisponujícím i precipitujícím faktorem jsou chronická tělesná onemocnění,

například až 26 % pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí vykazovalo úzkostné a depresivní symptomy (37). Jako další precipitující faktory úzkostné a depresivní symptomatologie literatura uvádí recentní expozice stresu (1) a interpersonální problémy (6).

Patogeneze

Z patogenetického hlediska je možným společným prvkem alterace monoaminergní neurotransmise, která vyplývá z účinnosti klasických antidepresiv (např. selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, SSRI, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SNRI apod.) jak na depresivní, tak na úzkostné příznaky.

Jako příklad jednoho podtypu recepto-
rů v rozvoji depresivních i úzkostných příznaků a jejich prolínání lze zmínit 5HT_{1A} receptor, který se vyskytuje jednak jako autoreceptor s rolí regulace serotoninového systému, tak jako postsynaptický receptor hojně exprimovaný v prefrontálním kortexu. Rozdílná míra aktivace serotoninového systému pak může vést k různé aktivaci pre- a postsynaptických receptorů a rozdílným fenotypům - od depresivního, přes smíšený úzkostně-depresivní až po čisté depresivní. (38)

Další možnou styčnou plochou úzkosti a deprese je alterace osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA osa) (39). U některých jedinců s internalizujícími poruchami je patrné aberantní kolísání hladin kortizolu a jeho cirkadiánní rytmicity (40). Lze uvažovat, že vlivem interakce genetických faktorů a událostí v časném dětství dochází k určitému nastavení této osy a založení vulnerabilního fenotypu, který v pozdějším věku zvyšuje riziko rozvoje např. depresivní poruchy (41).

Co se týče mozkových struktur, v rozvoji jak depresivní tak úzkostných poruch jsou implikovány okruhy důležité pro emoční regulaci zahrnující prefrontální kortex a limbické oblasti (zejm. amygdala a hipokampus) (42). Podle Möllera a kol. může být přepínání mezi póly úzkostně-depresivního kontinua podmíněno dysregulací kontroly aktivace neuronů orbitofrontálního kortexu, oblasti s bohatou serotonergní inervací (3).

Je patrné, že úvahy nad existencí MADD jako specifické diagnostické jednotky vedou nevyhnutelně k úvahám o patogenetických pod-

kladech deprese a úzkosti samotné. Bohužel, již v případě takto ohraničených kategorií existuje několik teorií o jejich podkladech a integrativní modely jsou zatím na úrovni hypotéz, jak lze demonstrovat například depresivní poruchy (41). V případě diagnózy jako je MADD je ještě komplikovanější učinit jednoznačný závěr. Nicméně, s ohledem na propojenost depresivních a úzkostných příznaků je snaha o nalezení společných mechanismů důležitá a může napomoci k rozvoji efektivnějších léčebných postupů u pacientů s touto komorbiditou.

Terapie

Význam diagnózy MADD pro terapii

Zastánci MADD jako samostatné diagnózy uvádějí, že kvůli častému výskytu subsyndromální úzkostné a depresivní symptomatologie a jejímu dopadu na funkčnost pacientů je důležité tyto příznaky identifikovat, i pokud jsou jen částečně vyjádřeny. Léčit pacienta již při této úrovni příznaků může vést nejen ke zlepšení kvality života, ale také zabránit exacerbaci do plně syndromální psychiatrické poruchy a pozitivně tak ovlivnit budoucí pacientův život. Z tohoto pohledu je tedy MADD užitečný koncept, jinými slovy: „Diagnóza určuje léčbu.“ (3)

Bohužel, v literatuře existuje pouze omezené množství záhytných bodů pro terapii MADD. Souvisí to mimo jiné opět s nedostatečným konsensem ohledně samotné existence této diagnózy a jejím statutem v manuálech DSM-IV (pouze ve výzkumném appendixu) a DSM-5 (diagnóza není zařazena). Studií terapeutických postupů včetně farmakoterapie je málo. Terapeutická vodítka dostupná v České republice až na výjimky (např. Algoritmy České neuropsychofarmakologické společnosti z roku 2008 (43)) sekci MADD neobsahují. Opřít se také lze o názor autorit (6), pravděpodobný společný patofyziologický podklad rozvoje úzkostné a depresivní symptomatologie a účinnost některých farmak a postupů u obou typů příznaků (3).

Z údajů dostupných v literatuře má v léčbě MADD své místo jak farmakoterapie, tak psychoterapie a jejich kombinace (6). Cílem terapie by měla být obnova dovedností důležitých pro každodenní život, sociálního fungování a prevence rozvoje závažnější patologie (3).

Farmakoterapie

Při nasazování farmakoterapie je vhodné mít na paměti, že je MADD porucha, která má sice dopad na fungování pacienta, nicméně ve většině případů nepředstavuje bezprostřední ohrožení života. Tuto skutečnost by měla zohledňovat také léčba, která by tedy měla mít nízké riziko nežádoucích účinků (3), například anticholinergních účinků, sexuální dysfunkce, metabolických účinků, extrapyramidové symptomatologie nebo rizika rozvoje závislosti.

Bohužel oficiální indikace léčiv výslovně diagnózu MADD v naprosté většině neuvádějí a medikace je tak předepisovaná obvykle off-label (3).

Zajímavostí je v případě MADD existence studie účinnosti fytofarmaka - levandulového oleje (44). Nicméně, z medikace lze v první řadě doporučit SSRI (6). Existují studie například o účinnosti sertralínu (45), citalopramu (46,47) a fluvoxaminu (48). Bohužel o účinnosti jiných skupin antidepresiv specificky na MADD není dostatek informací. V literatuře existuje ještě doporučení v další řadě volit antidepresiva ze skupiny SNRI (6,43). S ohledem na to, že se při MADD vyskytují zároveň úzkostné a depresivní symptomy lze zvažovat i antidepresiva z jiných skupin s prokázanou účinností na oba typy příznaků.

Dále existují informace o účinnosti imipraminu (47), nicméně pro riziko nežádoucích účinků je vhodné tricyklická antidepresiva volit až při neúčinnosti jiné medikace.

U depresivní poruchy existuje při neúčinnosti terapie antidepresivy možnost provést augmentaci některými antipsychotiky (49). U MADD není dostatek informací, aby bylo možné tuto strategii jednoznačně doporučit. V České republice má z antipsychotik indikaci odpovídající MADD typické antipsychotikum flupenthixol (50). V případě atypických antipsychotik se jako nejlepší možnost jeví augmentace quetiapi-
nem, který je schválen regulačními autoritami ve Spojených státech amerických (FDA, Úřad pro kontrolu potravin a léčiv) i v Evropské unii (Evropská agentura pro léčivé přípravky, EMEA) pro augmentaci antidepresiv při léčbě depresivní poruchy a navíc vykazuje účinnost při léčbě generalizované úzkostné poruchy (51). Z druhé strany, tedy medikace účinné v léčbě úzkostných poruch s důkazy účinnosti na depresivní symptomy, lze zmínit pregabalin, který je schválen pro

léčbu generalizované úzkostné poruchy (52) a existují informace o jeho účinnosti na depresivní příznaky v rámci kombinovaných terapeutických režimů s antidepresivy (53). Poslední dvě zmíněné možnosti (tedy quetiapin a pregabalin) jsou ale v této indikaci jednoznačně off-label.

Jako adjuvantní medikace mohou být zejména v úvodních fázích terapie zvažována anxiolytika, hlavně benzodiazepiny (6). Užívání benzodiazepinů s sebou ale nese možná rizika, včetně rozvoje závislosti, která lze minimalizovat jejich nasazováním po důkladném zhodnocení rizikových faktorů (anamnéza abusu návykových látek, věk vyšší 65 let, kognitivní deficit, rizika pádu) (54). Nicméně, v literatuře se uvádí, že u pacientů s MADD je riziko sekundární závislosti vyšší (43).

Psychoterapie

Důležitou roli v léčbě MADD hraje psychoterapie (6). Jedním z nejvíce zkoumaných psychotherapeutických směrů v této indikaci je kognitivně behaviorální terapie (KBT). KBT má

prokázanou účinnost u úzkostných poruch (55) i depresivní poruchy (56).

KBT je jedna z mála modalit, u které existuje studie přímo pro MADD. V ní autoři srovnávali déleodobější výsledky léčby skupin pacientů pomocí KBT, kombinací KBT s medikací a pouze medikací. Po 6 měsících terapie bylo patrné zlepšení pouze ve skupinách využívajících KBT, ať už s nebo bez farmakoterapie. Autoři uzavírají, že při léčbě MADD je nezbytné využít psychoterapii a že samotná farmakoterapie není dostačující (57).

Na základě studie Shafrana a kol. testující KBT u komorbidní depresivní a generalizované úzkostné poruchy se jeví, že důležitější je při terapii cílit na složku deprese než úzkosti (58). Nicméně dle jiných autorů je podstatný diferencovaný přístup při různých konstelacích úzkostné a depresivní symptomatologie (59). Poslední dvě citované práce se ale zabývají psychoterapií u komorbidních plně vyjádřených poruch, možnost jejich aplikace na MADD je tedy nejistá. Detailnější pohled na

postupy KBT u MADD lze nalézt v české práci Praška a kol. (6).

Závěr

Se zařazením ekvivalentu MADD do MKN-11 pod názvem „Smíšená depresivní a úzkostná porucha“ je vysoce pravděpodobné, že se tato diagnóza bude nadále užívat i přes jistou rozporuplnost. Bude se nejspíše i v budoucnu jednat o poruchu často diagnostikovanou. Koncept subsyndromálních depresivních a úzkostných symptomů může být užitečný u pacientů, u kterých mají již tyto částečně vyjádřené symptomy vliv na fungování a kvalitu života a u kterých tak může být zahájena včasná léčba. Předpokládané rizikové faktory a etiopatogenetické mechanismy jsou obdobné jako u deprese a úzkostných poruch. V terapii se mohou uplatnit postupy, které jsou účinné u izolovaných symptomů úzkosti a deprese. Z farmakoterapie se jedná v první řadě o antidepresiva ze skupiny SSRI. Důležitou součástí léčby je ale rovněž psychoterapie, převážně KBT.

LITERATURA

- Kalin NH. The Critical Relationship Between Anxiety and Depression. *Am J Psychiatry*. 2020;177(5):365-7.
- Fawcett J, Cameron RP, Schatzberg AF. Mixed anxiety-depressive disorder: An undiagnosed and undertreated severity spectrum? In: *Textbook of anxiety disorders*, 2nd ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2010. 241-57.
- Möller HJ, Bandelow B, Volz HP, Barnikol UB, Seifritz E, Kasper S. The relevance of 'mixed anxiety and depression' as a diagnostic category in clinical practice. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;266(8):725-36.
- Zinbarg RE, Barlow DH, Liebowitz M, Street L, Broadhead E, Katon W, et al. The DSM-IV field trial for mixed anxiety-depression. *Am J Psychiatry*. 1994;151(8):1153-62.
- Batelaan NM, Spijker J, de Graaf R, Cuijpers P. Mixed Anxiety Depression Should Not Be Included in DSM-5: *J Nerv Ment, DiS*. 2012;200(6):495-8.
- Praško J, Herman E, Hovorka J, Pašková B, Prašková H. Smíšená úzkostně depresivní porucha: příručka pro klinickou praxi. Praha: Galén; 2003.
- World Health Organization, editor. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993:248.
- American Psychiatric Association, editor. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV; includes ICD-9-CM codes effective 1. Oct. 96. 4. ed., 7. print. Washington, DC; 1998:886.
- First MB. DSM-5 proposals for mood disorders: a cost-benefit analysis. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24(1):1-9.
- Regier DA, Narrow WE, Clarke DE, Kraemer HC, Kuramoto SJ, Kuhl EA, et al. DSM-5 Field Trials in the United States and Canada, Part II: Test-Retest Reliability of Selected Categorical Diagnoses. *Am J Psychiatry*. 2013;170(1):59-70.
- American Psychiatric Association, editor. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013:947.
- World Health Organization. ICD-11 [Internet]. Available from: <https://icd.who.int/en>.
- Mulder R. Trying to describe mixed anxiety and depression: Have we lost our way? *Depress Anxiety*. 2019;36:1122-4.
- Shevlin M, Hyland P, Nolan E, Owczarek M, Ben-Ezra M, Karatzias T. ICD-11 'mixed depressive and anxiety disorder' is clinical rather than sub-clinical and more common than anxiety and depression in the general population. *Br J Clin Psychol*. 2022;61(1):18-36.
- Walters K, Buszewicz M, Weich S, King M. Mixed anxiety and depressive disorder outcomes: prospective cohort study in primary care. *Br J Psychiatry*. 2011;198(6):472-8.
- Hettema JM, Aggen SH, Kubarych TS, Neale MC, Kendler KS. Identification and validation of mixed anxiety-depression. *Psychol Med*. 2015;45(14):3075-84.
- World Health Organization, editor. Diagnostic and management guidelines for mental disorders in primary care: ICD-10 chapter V, primary care version. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers; 1996:95.
- Hranov LG. Comorbid anxiety and depression: illumination of a controversy. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2007;11(3):171-89.
- Malyszczak K, Pawlowski T. Distress and functioning in mixed anxiety and depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;60(2):168-73.
- Preskorn SH, Fast GA. Beyond signs and symptoms: the case against a mixed anxiety and depression category. *J Clin Psychiatry*. 1993;54 Suppl:24-32.
- Braam AW, Copeland JRM, Delespaul PAEG, Beekman ATF, Como A, Dewey M, et al. Depression, subthreshold depression and comorbid anxiety symptoms in older Europeans: Results from the EURODEP concerted action. *J Affect Disord*. 2014;155:266-72.
- Fava M, Alpert JE, Carmin CN, Wisniewski SR, Trivedi MH, Biggs MM, et al. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR*D. *Psychol Med*. 2004;34(7):1299-308.
- Das-Munshi J, Goldberg D, Bebbington PE, Bhugra DK, Brugha TS, Dewey ME, et al. Public health significance of mixed anxiety and depression: beyond current classification. *Br J Psychiatry*. 2008;192(3):171-7.
- Haller H, Cramer H, Lauche R, Gass F, Dobos GJ. The prevalence and burden of subthreshold generalized anxiety disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1):128.
- Lewinsohn PM, Shankman SA, Gau JM, Klein DN. The prevalence and co-morbidity of subthreshold psychiatric conditions. *Psychol Med*. 2004;34(4):613-22.
- Weisberg RB, Maki KM, Culpepper L, Keller MB. Is anyone real, M.A.D.? the occurrence and course of mixed anxiety-depressive disorder in a sample of primary care patients. *J Nerv Ment, DiS*. 2005;193(4):223-30.
- Barkow K, Heun R, Wittchen HU, Bedirhan Üstün T, Gansicke M, Maier W. Mixed anxiety-depression in a 1 year follow-up study: shift to other diagnoses or remission? *J Affect Disord*. 2004;79(1-3):235-9.
- Egle UT, Heim C, Strauß B, Känel R von, editors. Psychosomatik - neurobiologisch fundiert und evidenzbasiert: ein Lehr- und Handbuch. 1. Auflage. Stuttgart: Verlag W. Kohlhammer; 2020:860. (Medizin).
- Schmidt NB, Kotov R, Bernstein A, Zvolensky MJ, Joiner TE, Lewinsohn PM. Mixed anxiety depression: Taxometric exploration of the validity of a diagnostic category in youth. *J Affect Disord*. 2007;98(1-2):83-9.
- Singleton N, Bumpstead R, O'Brien M, Lee A, Meltzer H. Psychiatric morbidity among adults living in private households, 2000. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. 2003;15(1-2):65-73.
- Liebowitz MR. Mixed anxiety and depression: should it be included in DSM-IV? *J Clin Psychiatry*. 1993;54 Suppl:4-7; discussion 17-20.

Další literatura u autorky
a na www.psychiatriepropraxi.cz