

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



Prospektivní, randomizované hodnocení účinnosti léčby antidepresivní monoterapií a kombinací antidepresiv u pacientů s rezistentní depresí.

Martin Bareš

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program psychiatrie.

Hradec Králové

2012

Disertační práce byla vypracována v rámci *prezenčního/kombinovaného* studia doktorského studijního programu psychiatrie na Katedře psychiatrie Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Martin Bareš, Psychiatrické centrum Praha, Praha 8 – Bohnice, 181 03

Školitel: prof. MUDr. Jan Libiger, CSc., Katedra psychiatrie, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Oponenti:

Doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D., Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, Brno, 625 00

Prof. MUDr. Michal Hrdlička, CSc., Dětská psychiatrická klinika Fakultní nemocnice Motol, V Úvalu 84, Praha 5, 150 06

Tato práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR NS 10368-3

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

.....
prof. MUDr. Jan Libiger, CSc.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu psychiatrie

Obsah:

Souhrn.....	4
Anglický souhrn	5
Úvod do problematiky.....	6
Cíle disertační práce.....	6
Metoda disertační práce.....	7
Výsledky.....	11
Diskuse.....	15
Závěry.....	18
Použitá literatura.....	18
Přehled publikační činnosti autora.....	27
Monografie a kapitoly v monografiích.....	27
Původní články.....	27
Statě ve sbornících.....	30
Přehledové články.....	32
Přednášky na odborných setkáních.....	36

Souhrn:

Úvod: Pouze kolem 60% pacientů trpících depresivní poruchou odpoví na 1. léčbu antidepresivem. Kombinace antidepresiv (KAD) je poměrně často používanou metodou léčby k překonání rezistence na léčbu u pacientů trpících depresivní poruchou.

Cíl studie: Překládaná 6-týdenní, randomizovaná, otevřená studie porovnávala účinnost KAD a monoterapie antidepresivy (ADM), které byly vybrány dle úvahy ošetřujícího lékaře v léčbě pacientů trpících rezistentní depresí.

Metoda: Celkem 60 hospitalizovaných pacientů (intent-to- treat analysis) trpících depresivní poruchou (≥ 1 předchozí neúspěšná antidepresivní léčba) podle kritérií Diagnostického a statistického manuálu Americké psychiatrické společnosti, 4. revize bylo zařazeno do randomizované studie. Pacienti, kteří dokončili akutní část studie a odpověděli na léčbu, byli dále sledováni po dobu dvou měsíců k posouzení stability odpovědi, resp. výskytu relapsu. Primárním ukazatelem výsledku byla změna skóru v Hodnotící škále deprese podle Montgomery-Åsbergové (MADRS) a odpověď na léčbu byla definována jako $\geq 50\%$ redukce skóru ve škále MADRS. Snášenlivost léčby byla hodnocena pomocí škály Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects (FIBSER).

Výsledky: Průměrné změny od počátku do konce akutní fáze léčby nebyly rozdílné mezi oběma skupinami (ADM= $13,2 \pm 8,6$ bodu; CAD= $14,5 \pm 9,5$ bodů; $p=0,58$). Rozdíl nebyl detekován ani v podílu pacientů, kteří dosáhli odpovědi na léčbu (ADM =48%; CAD=58%) či remise (≤ 12 bodů v MADRS, ADM= 41%; KAD=45%). Stejně tak se nelišil mezi skupinami počet pacientů, kteří studii nedokončili (ADM- 4/30, CAD- 6/31, $p=0,30$), (jeden z pacientů byl vyřazen ze studie před první regulérní vizitou), či zrelabovali během následného sledování.

Závěry: Obě metody léčby rezistentní deprese (ADM a KAD) dosáhli klinicky významné redukce depresivních příznaků v akutní fázi léčby a jejich účinek byl srovnatelný. Na základě našich výsledků i výsledků dalších studií, zůstává použití KAD (od počátku intervence) jako metody léčby první volby u pacientů, kteří neodpověděli na předchozí léčbu, nadále sporné.

Summary:

Title: Prospective, randomized comparison of efficacy of antidepressant monotherapy and combinations of antidepressants in the treatment of patients with resistant depression.

Background: Approximately 60% of patients respond to first antidepressant treatment trial. Combination of antidepressants (CAD) is the strategy that is often used to overcome resistance to treatment in depressive patients.

The aim of the study: This randomized, 6-week, open label study compared efficacy of CAD and antidepressant monotherapies (ADM) that had been chosen according to clinical judgment of the attending psychiatrist in the treatment of patients suffering from resistant depression.

Methods: A total of 60 inpatients (intent-to-treat analysis) with major depressive disorder diagnosed according to Diagnostic and Statistical Manual of American Psychiatric Association, 4th revision (≥ 1 unsuccessful antidepressant treatment) were randomly assigned to the interventions. The responders who completed the acute phase of study, were evaluated for relapse within two months of follow-up treatment. The primary outcome measure was score change in the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), response was defined as a $\geq 50\%$ reduction of MADRS score and remission as a score of MADRS ≤ 12 points. The side effects of antidepressant treatment were evaluated using Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects (FIBSER).

Results: Mean changes in total MADRS score from baseline to week 6 for patients in both treatment modalities were not different (ADM=13.2 \pm 8.6 points; CAD=14.5 \pm 9.5 points; $p=0.58$). There were also no differences between groups in response rate (ADM =48%; CAD=58%), remission rate (ADM= 41%; CAD=45%) and number of drop-outs (ADM- 4/30, CAD- 6/31, $p=0,30$) in acute treatment as well as proportion of responders' relapses in the follow up.

Conclusion: Both CAD and ADM treatments produced clinically relevant reduction of depressive symptomatology in acute treatment of patients with resistant depression and their effect did not significantly differ from each other. Based on our data and results of other studies, the use of CAD from treatment initiation as a first-line treatment of patients with resistant depression remains questionable.

Úvod do problematiky:

Depresivní porucha (DP) je chronické, rekurentní onemocnění spojené s významným stupněm mortality a morbidit. Přes pokrok v rozvoji farmakologické léčby pouze 2/3 pacientů odpoví na antidepresivum (AD) a cca 1/3 dosáhne remise onemocnění (stav bez depresivních příznaků) (1,2)

K nejčastěji používaným farmakologickým metodám ovlivnění nedostatečné odpovědi na léčbu (rezistence) patří změna optimalizace léčby (prodloužení léčebného pokusu, zvýšení dávky), změna AD, augmentace AD atypickými antipsychotiky, lithiem, hormony štítné žlázy aj. a kombinace AD (KAD) (3). V současné době neexistuje konsensus, která z metod by měla být upřednostněna a dosahuje přesvědčivějších výsledků (4,5,6).

KAD je často užívanou a populární metodou jak překonat nedostatečnou odpověď na léčbu (7,8). Jejím cílem je zvýšení účinku AD léčby, urychlení jeho nástupu a eventuálně snížení výskytu nežádoucích účinků (9). Důkazy o účinnosti různých KAD se pohybují od kazuistických sdělení po dvojitě slepé, randomizované studie (10,11). Současné algoritmy léčby DP KAD jako léčebnou možnost pochopitelně uvádějí, ale konstatují, že není dostatek důkazů o účinnosti a bezpečnosti léčby (4,5,6,12). V akutní léčbě rezistentní deprese (RD) bylo v období 1978-2009, kdy byla zahájena disertační práce, provedeno 14 randomizovaných (dvojitě slepých i otevřených) studií u pacientů s RD (13). Podíl odpovědi na léčbu KAD (uvedeno u 12 projektů) byl v 6 projektech (14,15,16,17,18,19) vyšší než u monoterapie AD (ADM), ale v dosažení remise (uvedeno u 7 studií) byla KAD úspěšnější pouze v 1 případě (19). Vyřazení ze studií pro nežádoucí účinky nebylo u KAD častější v žádné ze studií, kde bylo komentováno (n=9) (13).

KAD lze aplikovat buď jako přidání druhého AD k stávajícímu, které nebylo dostatečně účinné anebo zvolit jako léčebný postup od počátku léčby. KAD jako od samého počátku zvolená metoda léčby byla od roku 1978 do roku 2009 užitá v 6 randomizovaných studiích (14,16,17,18,19,20). Ve všech 5 studiích, ve kterých byla komentována odpověď na léčbu, byla KAD účinnější než ADM. Remise však byly hodnoceny pouze ve 2 studiích (14,19), z nichž pouze v jedné byla prokázána superiorita účinku KAD (19).

V průběhu projektu, kterým se zabývá disertační práce, byly publikovány další 2 studie (první dvojitě slepá a druhá jednoduše-slepá) (21,22), které porovnávaly účinnost KAD a ADM. V první z nich (21) hodnotící účinnost léčby fluoxetinem oproti kombinacím mirtazapin + fluoxetin, mirtazapin+venlafaxin a mirtazapin+bupropion byla po 6 týdnech léčby detekována superiorita účinku všech KAD a v redukci depresivní symptomatologie a v podílu dosažených remisí (25% vs 52% vs 58% vs 46%), nikoliv však léčebných odpovědí. Poměr predefinovaných odpovědí na terapii na léčbu v jednotlivých ramenech studie byl 54% vs 68% vs 65% vs 73%. Rozsáhlá (n=655), jednoduše slepá studie (22) nedetekovala po 12 týdnech léčby rozdíl v účinnosti mezi skupinami pacientů léčenými escitalopramem, escitalopramem+ bupropionem a kombinací venlafaxinu s mirtazapinem (remise 39% vs 39% vs 38%). Léčebné skupiny se nelišily ani v podílu remisí (41,8-46,6%) a odpovědí na léčbu (57,4-59,4%) po dalších 4 měsících léčby.

Podporu pro užití KAD od počátku léčby RD poskytla, relativně nízká účinnost monoterapií ve studii STAR*D (numericky nižší než u kombinovaných léčeb či augmentací) (23,24,25).

Cíle disertační práce

Předchozí retrospektivní studie týmu Psychiatrického centra Praha poukázaly na vyšší účinnost kombinované intervence (KAD, různé augmentace – lithium, antipsychotika 2. generace, AP2G) (26) či KAD (27) v akutní léčbě pacientů trpících RD (≥ 1 předchozí

neúspěšná AD léčba) aplikovaných od počátku léčby. V první z nich (n=49) (26) bylo ve skupině kombinovaných léčeb (n=24) zařazeno 15 pacientů léčených KAD a byl detekován významný rozdíl favorizující účinek kombinací jak v redukci skóru (16 vs. 9 bodů, medián, p=0,01) v použité hodnotící škále (MADRS), tak v podílu (67% vs. 36%, p=0,05) odpovědi na léčbu, jejíž průměrná léčba pro celý soubor činila 4,9±1,0 týdne. V druhé retrospektivní studii (27), která již přímo porovnávala účinnost KAD (n=27) a ADM (n=51), byly výsledky obdobné (redukce skóru ve škále MADRS: 14,6 vs. 10,2 bodu, p=0,02; podíl odpovědí: 67% vs 39%, p=0,03) při takřka totožné délce léčby (5,0±0,9 týdne) jako v první studii. Při analýze podílu dosažených remisí (skór v MADRS≤10 bodů) byl shledán pouze trend k rozdílu mezi podílem remisí v obou skupinách (44% vs 24%, p=0,07).

Vzhledem k tomu, že lepší účinnost KAD je stále pokládána za otevřenou otázku protože nebyla v randomizovaných studiích jednoznačně prokázána jsme se rozhodli doplnit výsledek našich retrospektivních studií prospektivním, randomizovaným sledováním. Cílem disertační práce bylo porovnat účinnost ADM a KAD u pacientů s RD. Jednalo se o randomizovanou, 6-týdenní studii, kde volba konkrétní ADM a KAD byla ponechána na rozhodnutí ošetřujícího psychiatra, reflektovala tedy na rozdíl od randomizovaných, dvojitě slepých studií s konkrétní KAD jak anamnézu předchozí léčby, tak klinický obraz depresivního syndromu při plném respektu k současným vodítkům v léčbě DP (5,6,28). Uspořádání mělo představovat léčbu blízkou běžné klinické praxi při zachování náhodného přiřazení k typu léčebné intervence. Ze stejného důvodu, jak je popsáno v oddíle Metoda, nebyla výrazně omezena přídatná léčba pro případ úzkosti a nespavosti. Dalšími cíli studie bylo porovnat snášenlivost obou léčeb, rychlost jejich nástupu účinku a potenciál udržet odpověď na léčbu během 8-týdenního období následné, pokračovací léčby.

Na základě výsledků předchozích randomizovaných studií jiných autorů i vlastních retrospektivních studií byla předpokládána vyšší účinnost KAD, její rychlejší nástup účinku a vyšší kapacita v udržení dosažené odpovědi na léčbu. V otázce snášenlivosti obou léčebných modalit nebyl jasný předpoklad, ačkoli recentní otevřená, randomizovaná studie popsala vyšší výskyt nežádoucích účinků u KAD oproti ADM (22).

Byly testovány následné nulové hypotézy:

H01: Redukce depresivní symptomatiky definována poklesem skóru ve škále MADRS na konci léčby se mezi skupinou léčenou antidepresivní monoterapií (ADM) a skupinou s KAD se neliší.

H02: Podíly respondérů ve skupině léčené ADM a skupině s KAD se neliší.

H03: Redukce depresivní symptomatiky po 2 týdnech léčby se mezi skupinami neliší.

H04: Výskyt nežádoucích účinků během léčby se mezi léčebnými skupinami neliší

H05: Není rozdíl v podílu pacientů z obou skupin, kteří dosáhli odpovědi na léčbu a následně prodělali relaps v údobí následné léčby.

Metoda disertační práce

Uspořádání studie

Jednalo se o otevřenou, monocentrickou, randomizovanou, paralelní studii zahrnující 2 léčebné větve. Po krátkém, iniciálním, očišťovacím období (1-2 dny) byly subjekty hodnoceny léčení po dobu 6 týdnů v akutní fázi studie.

Pacienti byli alokováni do obou léčebných skupin (ADM, KAD) pomocí blokované randomizace s velikostí bloku 4, v poměru 1:1 pro oba typy léčeb. Pacienti z obou skupin, kteří odpověděli na 6-týdenní léčbu čímž dokončili celou akutní fázi studie, vstoupili do pokračovací fáze studie (follow-up), která trvala 8 týdnů.

Protokol a design studie byl uspořádán v souladu s poslední verzí Helsinské deklarace a ICH/Good Clinical Practice Guidelines (Tokio 2004). Etická komise Psychiatrického centra Praha posoudila protokol a schválila ho k provedení. Písemný informovaný souhlas byl obdržán od všech účastníků studie. Studie byla registrována v databázi Current Controlled

Trials, Ltd. pod kódem ISRCTN65259480 (www.controlled-trials.com). Provedení studie bylo podpořeno grantem Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví České republiky č. NS 10368-3. Protokol studie byl posouzen Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL), podle jehož stanoviska čj. 20584/08 ze dne 29.4.2008 se nejednalo o klinické hodnocení léčiva podle aktuálních právních předpisů.

Populace

Účastníci akutní fáze studie byli hospitalizováni na otevřeném oddělení Psychiatrického centra Praha v období od ledna 2009 do března 2011 pro DP (rekurentní či jedinou epizodu) bez psychotických příznaků diagnostikovanou podle kritérií Diagnostického a statistického manuálu Americké psychiatrické asociace, 4. revize (DSM IV) (29), která byla verifikována užitím škály The Mini – International Neuropsychiatric Interview – M.I.N.I., Czech version 5.0.0 (30). Byli hospitalizováni pro nedostatečnou odpověď na předchozí léčby na doporučení různých psychiatrických ambulancí a psychiatrických nemocnic z České republiky, nikoliv tedy za účelem účasti ve studii. Účast ve studii nebyla honorována.

Pacienti naplňovali nejméně stupeň 1 (≥ 1 neúspěšný adekvátní antidepresivní pokus) v hodnocení rezistence podle hodnocení Thase a Rushe (TR-S) (31). Ověření adekvátnosti předchozí antidepresivní léčby bylo provedeno pomocí škály Antidepressant Treatment History Form (ATHF) (32), kde adekvátní léčba byla hodnocena skórem ≥ 3 body (více než 4 týdny léčby v adekvátní dávce). Poslední léčba před zařazením do studie v obou skupinách je uvedena v **Tabulce č. 1**.

Do studie byli zařazeni pouze pacienti (18-65 let věku), kteří dosáhli skóre alespoň 25 bodů v MADRS a ≥ 4 body ve škále Globálního klinického dojmu (CGI) (33). Vyloučeny byly subjekty s psychiatrickou komorbiditou na ose I a II podle DSM IV v posledních 6 měsících před zařazením do studie, pacienti trpící závažným a nestabilním somatickým onemocněním, které může zapříčinit vznik depresivního syndromu (systémová onemocnění, hypotyreóza, nádorová onemocnění aj.) a v závažném riziku suicidia (klinické posouzení a skóre ≥ 3 body v položce suicidalita ve škále MADRS), kteří nebyli vhodní pro hospitalizaci na otevřeném oddělení kliniky.

Výběr pacientů byl založen na psychiatrickém vyšetření jednoho z členů řešitelského týmu. K vyloučení tzv. sekundární deprese (z tělesných příčin) bylo použito standardní somatické vyšetření včetně anamnézy somatických onemocnění, laboratorní vyšetření krve, moči a elektroencefalografické vyšetření.

Léčba ve studii

Po podepsání informovaného souhlasu byli pacienti náhodně (randomizovaně) přiřazeni k léčbě ADM či KAD. Nová léčba byla vybrána podle klinického rozhodnutí ošetřujícího psychiatra s ohledem na historii předchozích léčeb, klinický stav (úzkost, porucha spánku, psychomotorické zpomalení aj.) a současná vodítka k léčbě DP. Účinnost AD či jejich kombinací, které byly aplikovány ve studii (viz **tabulka č. 1**) je v klinické praxi všeobecně přijímána a AD byla podávána ve flexibilním dávkování, které se pohybovalo v rozmezí udávaném v SPC jednotlivých AD podle SÚKL (www.sukl.cz).

AD neúčinná v průběhu léčby indexové epizody nebylo možno podat znovu a změna AD v rámci skupiny nebyla povolena s výjimkou SSRI, u kterých byla v literatuře demonstrována účinnost i při intraskupinové změně AD (34,35) – viz také úvod Farmakologická léčba RD. Nová anxiolytická léčba (benzodiazepiny) byla povolena pouze v případech závažné úzkosti či těžké nespavosti podle posouzení ošetřujícího lékaře. Nebyla vysazována předchozí anxiolytická léčba, pokud byla zahájena před zařazením do studie. Užití další psychotropních léků (antipsychotika, thymostabilizéry aj.) nebyla povolena stejně jako systematicky vedená psychoterapie cílená na ovlivnění depresivní poruchy, kupř. kognitivně behaviorální psychoterapie. Respondéři, kteří dokončili akutní fázi studie, byli léčeni dalších 8 týdnů v rámci pokračovací léčby úspěšnou ADM či KAD.

Tabulka č 1: Vstupní demografické a klinické parametry a léčba ve studii (ITT analýza)

	ADM (n=29)	KAD (n=31)	Statistická významnost
Věk (roky)	46,7±12,3	45,6±10,2	NS ^a
Pohlaví (Ž : M)	22:7	22:9	NS ^b
Trvání depresivní poruchy (měsíce)	80,3±92,1	94,7±104,5	NS ^a
Počet předchozích epizod	2,3±2,9	2,3±2,3	NS ^a
Trvání indexové epizody před zařazením (týdny)	31,8±2,9	27,0±2,3	NS ^a
Počet předchozích adekvátních léčeb indexové epizody	1,5±0,8	1,5±0,7	NS ^a
Poslední léčba před zařazením	NaSSA+NDRI-1 NaSSA (SARI)+SSRI-4 NaSSA(SARI)+SNRI-3 NDRI+SSRI-1 SNRI(SSRI)+SGA-4 SNRI-3 SSRI-12 TCA-1	NaSSA-1 NaSSA(SARI)+SSRI-6 NaSSA(SARI)+SNRI-3 NDRI+SSRI-1 NDRI+NaSSA-1 SNRI (SSRI)+AP2G-6 SNRI-3 SSRI-8 RIMA-1 TCA-1	NS ^{*,c}
TR-S před zahájením studie	1,5±0,7	1,4±0,6	NS ^d
MGH-S před zahájením studie	2,0±1,4	19±0,9	NS ^d
Léčba ve studii	NaSSA-5 NDRI-4 SNRI-11 SSRI-7 TCA-2	NaSSA (SARI)+NDRI-2 NaSSA(SARI)+ SNRI-8 NaSSA(SARI)+ SSRI-9 NDRI+SSRI-7 TCA+TCA-5	NA
Dávka antidepresiv ve studii-ekvivalent IMI (mg/d)	233,1±74,9	407,8±117,1	p<0,001

Vysvětlivky:*-nesignifikantní rozdíl v počtu pacientů s kombinovanou léčbou, tj. kombinace antidepresiv a augmentace, ^a-nepárový t-test, ^b-Fischerův exaktní test, ^c-Mann-Whitneyův U test, ^d-McNemarův test, ADM-monoterapie antidepresivy, AP2G-antipsychotika 2.generace, BDI-SF-Beckův depresivní inventář-krátká verze, KAD-kombinace antidepresiv, CGI-škála

Globálního klinického dojmu, IMI-imipramin, MADRS-hodnotící stupnice deprese podle Montgomeryho a Åsbergové, MGH-S-Massachusetts General Hospital Staging Method to Classify Treatment-Resistant Depression, NA-nelze aplikovat, NaSSA-noradrenergni a specificky serotoninergní antidepresiva, NDRI-inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu, NS-statisticky nevýznamné, RIMA-reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy, SARI-serotoninoví antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, SNRI-inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SSRI-selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, TCA-tricyklická antidepresiva, TR-S-Phase and Rush Treatment-Resistant Depression Staging Method

Hodnocení klinického stavu

Primární ukazatelem výsledku (primary outcome measure) byla změna skóru ve škále MADRS. Klinické symptomy byly hodnoceny pomocí škály MADRS, CGI a Beckova inventáře depresivních příznaků- krátká verze (BDI-SF) (36).

Výskyt nežádoucích účinků byl hodnocen škálou Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects (FIBSER) (37). Tato sebehodnotící škála neposkytuje informace o výskytu specifických nežádoucích a vedlejších účinků antidepresivní léčby, ale o jejich interferenci s běžným denním fungováním pacienta v posouzení frekvence jejich výskytu, intenzity a dopadu na pacienta pomocí 7-položkové, vizuální analogové škály.

Použité škály byly administrovány při zařazení do studie, na začátku léčby a dále vždy po 2 týdnech akutní léčby a respondéři, kteří dokončili studii, byli hodnoceni ještě po 2 měsících pokračovací léčby. Výzkumníci v týmu (Martin Bareš, Jan Čermák, Miloslav Kopeček, Tomáš Novák, Pavla Stopková) absolvovali před zahájením studie několik tréninků v hodnocení klinické psychopatologie pomocí aplikovaných škál. V hlavním hodnotícím nástroji (MADRS) dosáhli hodnoty vnitrotřídního korelačního koeficientu (intra-class correlation coefficient) $>0,80$ pro každého hodnotitele. Odpověď na léčbu byla definována jako redukce skóru ve škále MADRS vyšší či rovna 50 procentům a remise jako skór ve stejné škále ≤ 12 bodů. Tato bodová hranice je jednou z používaných v klinických studiích (38,39,40) a jako kritérium remise byla také uvedena v nedávno publikovaném článku Farmakopsychiatrické sekce Světové psychiatrické asociace, který hodnotil účinnost AD v léčbě DP (41). Vzhledem k tomu, že k dispozici není žádné obecně uznávané kritérium relapsu DP, byla použita definice zahrnující skór v MADRS ≥ 20 bodů společně s nárůstem MADRS $\geq 50\%$ v době následné vizity (2 měsíce po ukončení akutní fáze léčby) v porovnání s poslední vizitou akutní fáze či nutnost změny antidepresivní léčby v následné fázi léčby pro podstatné zhoršení klinického stavu.

Statistické metody a analýza dat

Fisherův exaktní test a nepárový t-test byly užity k zjištění rozdílů mezi skupinami (KAD;ADM) v klinických a demografických proměnných. Proměnné jsou prezentovány jako průměr a směrodatná odchylka. V případě neparametrických, kontinuálních proměnných byl použit Mann-Whitneyův U test.

Primární analýza účinku byla provedena na souboru určených k léčbě (intent to treat, ITT), který byl definován jako soubor pacientů, kteří absolvovali hodnocení (vizitu) při zahájení léčby a nejméně jedno následné řádné hodnocení v souladu s protokolem studie. Chybějící data u pacientů, kteří nedokončili studii, byla doplněna pomocí metody posledního pozorování (last observation carried forward - LOCF).

Hodnoty primárního ukazatele (míry) výsledku (MADRS) byly stejně jako výsledky z dalších užitých hodnotících škál (CGI, BDI-SF, FIBSER) testovány pomocí analýzy variance pro opakovaná měření s Greenhouse-Geisserovou korekcí pro nonsfericitu (RM ANOVA G-G). Intraskupinové rozdíly ve skórech hodnotících škál mezi vstupní a poslední vizitou v akutní fázi studie byly hodnoceny pomocí párových t-testů. Porovnání podílů respondérů, remitérů a

pacientů, kteří vypadli z akutní fáze studie či užívali benzodiazepiny a prodělali relaps v pokračovací fázi studie, bylo provedeno použitím Fisherova exaktního testu.

Počet respondérů na léčbu a remitérů byl také analyzován na souboru pacientů, kteří studii dokončili (observed cases analysis – OC).

Dávky tzv. imipraminového ekvivalentu (IMID), které byly odvozeny z maximálních denních dávek uvedených v aktuálních SPC (www.sukl.cz), byly kalkulovány pro obě léčebné skupiny z dávek aplikovaných v době poslední vizity v akutní fázi studie (regulérní poslední vizita či poslední dostupná vizita u pacientů, kteří studii nedokončili). Metoda odvození dávek IMID z dávek popsanych v SPC byla použita vzhledem k tomu, že data o IMID a jeho hodnoty v psychiatrické literatuře nejsou konsistentní a obvykle nezahrnují novější AD (42,43,44). Použití této metody výpočtu není však také ideální vzhledem k tomu, že SPC starších AD nebyla dlouhou dobu aktualizována, takže výše uvedených dávek např. pro TCA neodpovídá současné klinické praxi. Z protokolu projektu však bylo a priori zřejmé, že obě léčebné skupiny se budou lišit v celkové podávané dávce AD a bude nutné srovnání dosažených výsledků i z tohoto aspektu.

Dále byly kalkulovány skóry TR-S a MGH-S před zahájením léčby pro zařazené pacienty. Důvodem pro kalkulaci skóru MGH-S bylo to, že na rozdíl od TR-S reflektuje i tzv. optimalizaci antidepresivní léčby (zvýšení dávky, kombinace AD) a augmentace AD a zároveň nepředpokládá na rozdíl od TR-S hierarchii v účinnosti AD (45). Použití obou skóru sloužilo k bližší charakterizaci rezistence celého souboru a pacientů zařazených do obou léčebných větví.

Potenciální vliv rozdílných dávek AD (vyjádřených v IMID) a skóru TR-S a MGH-S byl ověřen pomocí série analýz kovariance (ANCOVA) s celkovou změnou skóru MADRS na konci studie jako závislou proměnnou, odpovědí jako grupujícím faktorem a hodnotou IMID, MGH-S a TR-S jako kovariátami. Také byl ověřován vztah mezi hodnotou IMID v celém souboru a redukcí MADRS na konci studie (Spearmanův korelační koeficient) a porovnávány hodnoty IMID mezi respondéry a nonrespondéry v obou léčebných skupinách.

Byl srovnáván (McNemarův test) počet pacientů v obou skupinách, kteří byli v posledním léčebném pokusu před zařazením do studie, léčení kombinovanou farmakologickou intervencí (tj. KAD či augmentace AD). Porovnání rozdílů v hodnotách klinických a demografických parametrů mezi respondéry a nonrespondéry z obou skupin bylo provedeno neparametrickým nepárovým testem (Mann – Whitneyův U test).

Velikost vzorku 52 pacientů byla dostatečná k detekci velikosti účinku (f) 0,4 (RM – ANOVA) při statistické významnosti $\alpha = 0,05$ a síle testu $(1 - \beta) = 0,8$. Všechny použité testy byly oboustranné s použitou hladinou statistické významnosti 0,05. Analýzy byly provedeny se softwarem SPSS version 19, Statistica version 9.

Výsledky

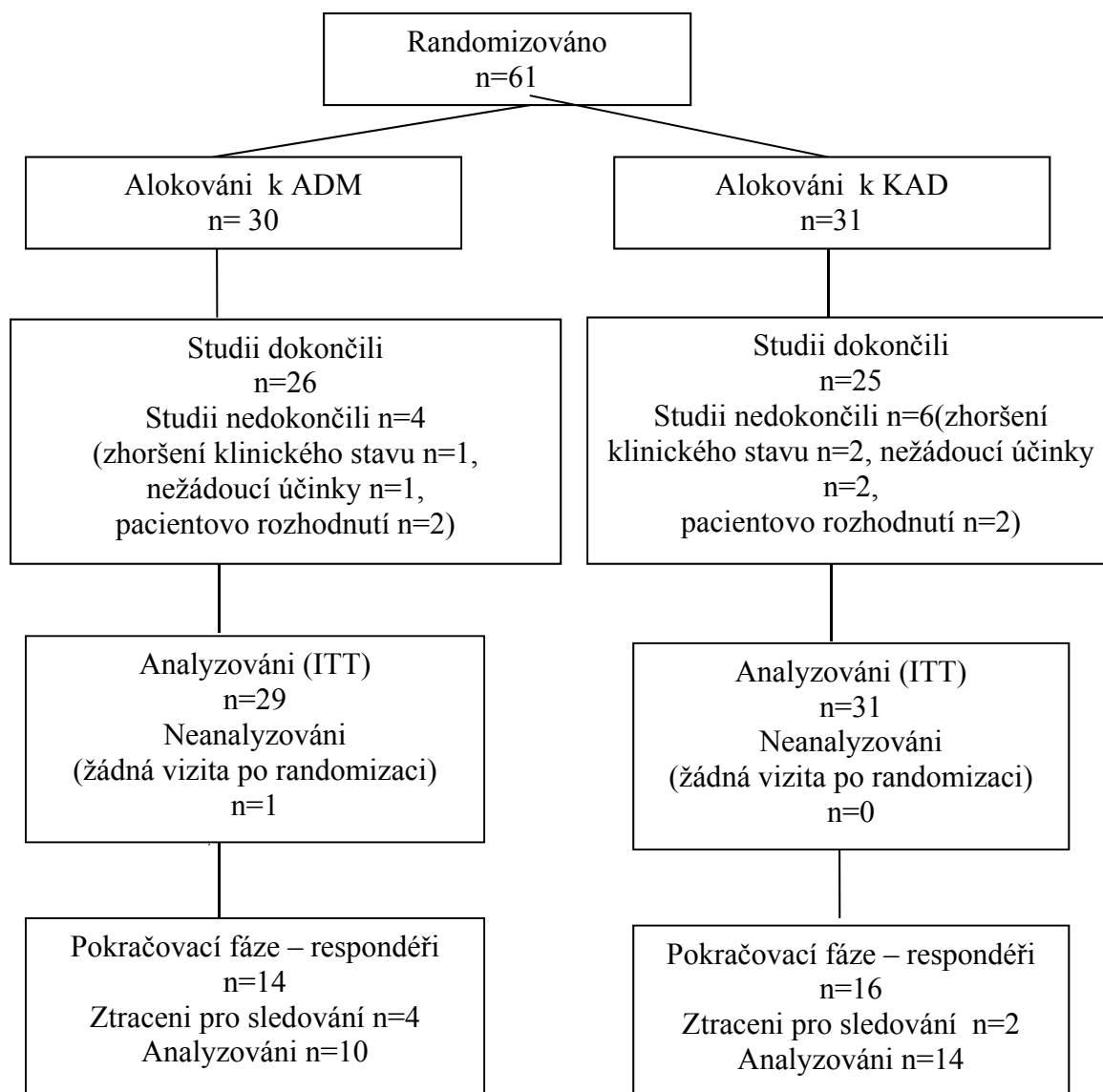
Charakteristika souboru

Celkem do studie vstoupilo 61 subjektů (44 žen, 17 mužů, průměrný věk $46,1 \pm 11,2$ let), kteří byli randomizované (náhodně) přiřazeni k léčbě ADM ($n=30$) či KAD ($n=31$) – viz – **obrázek č. 1** (46,47).

Jeden z účastníků studie ze skupiny ADM odmítl pokračovat ve studii před první řádnou vizitou po zahájení studie a byl propuštěn i z hospitalizace podle svého přání. Celkový počet pacientů, kteří vypadli ze studie, se statisticky významně nelišil mezi oběma léčebnými skupinami (ADM- 4/30, KAD- 6/31, $p=0,30$).

Vstupní demografické, klinické a léčebné charakteristiky souboru (ITT; $n=60$) se mezi léčebnými skupinami nelišily- viz **tabulka č. 1**.

Obrázek č. 1: Účastníci studie



Vysvětlivky: ADM – monoterapie antidepresivy, KAD-kombinace antidepresiv, ITT – „intent to treat“ (zamýšlených k léčbě) analýza

Rovněž se staticky významně nelišil mezi skupinami počet pacientů, kteří brali benzodiazepiny na začátku studie (ADM 17/29; KAD=20/31; $p=0,79$) a při ukončení její akutní fáze (ADM 18/29; KAD 20/31; $p=1,0$). Rozdíl mezi skupinami nebyl detekován ani v dávce aplikovaných anxiolytik (benzodiazepinů), která byla vyjádřena v tzv. diazepamovým ekvivalentem (48) a to opět ani na počátku (ADM=10,7 mg pd; KAD=10,8 mg pd; $t=0,02$, $df=35$, $p=0,98$) či konci akutní léčby (ADM=11,3 mg pd; KAD=10,0 mg pd; $t=0,63$, $df=36$, $p=0,53$). Užití hypnotik nebylo rozdílné mezi skupinami.

Hodnocení účinku léčby a nežádoucích účinků

Akutní fáze studie

Celkem 60 pacientů bylo hodnoceno alespoň při jedné plánované vizitě po zahájení studijní léčby a bylo zařazeno do analýzy jejího účinku (ITT).

Průměrná změna ve skóru MADRS od počátku studie do její finální vizity (6.týden) činila $13,2 \pm 8,6$ bodu ($t=8,25$, $df=28$, $p<0,001$) pro skupinu léčenou ADM a $14,5 \pm 9,5$ bodu ($t=8,48$, $df=30$, $p<0,001$) pro pacienty z KAD skupiny. Mezi skupinami nebyl v tomto parametru statisticky významný rozdíl ($t=0,56$, $df=58$, $p=0,58$). Obdobný výsledek byl zaznamenán pro další použité klinické hodnotící škály (BDI-SF, CGI). Skóry hodnotících škál na počátku léčby a na konci akutní fáze studie (ITT) jsou uvedeny v **tabulce č. 2**.

Tabulka č.2: Skóry klinických hodnotících škál – vstup a závěrečná vizita (ITT)

Škála	Léčba	Vstupní vizita týden 0	Finální vizita týden 6	Statistická významnost ^a
MADRS	ADM	28,4±3,2	15,2±8,6	<0,001
	KAD	28,6±3,2	14,3±9,6	<0,001
BDI-SF	ADM	20,2±6,6	13,1±9,1	<0,001
	KAD	18,9±6,2	11,4±6,7	<0,001
CGI	ADM	4,6±0,5	2,7±1,2	<0,001
	KAD	4,6±0,6	2,7±1,5	<0,001

Vysvětlivky: ^a-párový t-test, ADM-antidepresivní monoterapie, BDI-SF-Beckův depresivní inventář-krátká verze, KAD-kombinace antidepresiv, CGI-škála globálního klinického dojmu, MADRS-Hodnotící stupnice deprese podle Montgomeryho a Åsbergové.

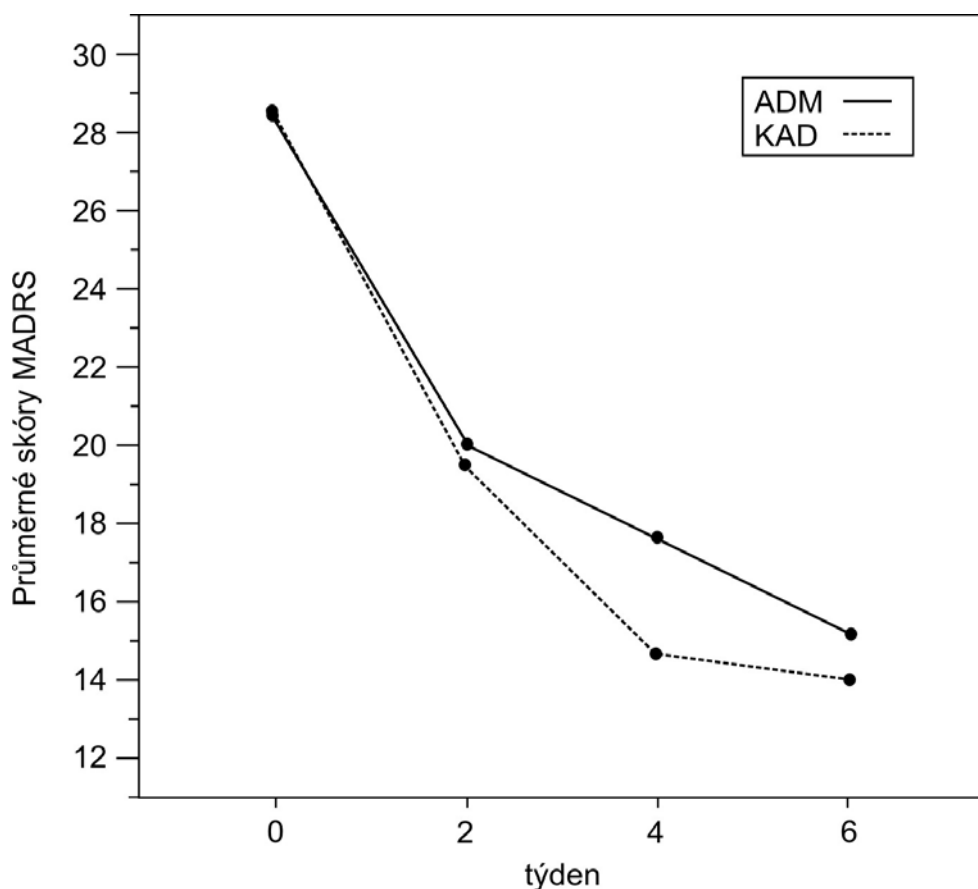
Při vstupu do studie ani na jejím konci (finální vizita) nebyly zjištěny signifikantní rozdíly mezi oběma skupinami při analýze RM ANOVA v žádné z použitých hodnotících škál.

Pro škálu MADRS, RM-ANOVA-G-G potvrdila signifikantní efekt času ($F=89.16$, $df=3,174$, $p<0,001$). Nebyl však nalezen efekt skupiny ($F=0,43$, $df=1,58$, $p=0,52$) či interakce čas x skupina ($F=0,95$, $df=3,174$, $p=0,40$) (**obrázek č. 2.**), ergo obě skupiny se nelišily mezi sebou v redukci depresivní symptomatiky celkově ani v době kterékoliv studijní vizity.

Nebyly detekovány ani žádné signifikantní meziskupinové rozdíly v dalších užitých klinických hodnotících škálách- BDI-SF (interakce čas x skupina: $F = 0,57$, $df = 3,174$, $p = 0,57$) a CGI (interakce čas x skupina: $F = 1,28$, $df = 3,174$, $p = 0,28$).

Podíl odpovědí na léčbu se mezi skupinami ADM a KAD nelišil, ať již při použití ITT (48% vs. 58%; $p=0,61$) či OC (54% vs. 64%; $p=0,57$) analýzy a k obdobnému výsledku došla analýza podílu remisí – viz **tabulka č. 3**.

Obrázek č. 2: Změna ve skórech MADRS¹ ve skupinách léčených ADM a KAD



Vysvětlivky: ¹-analýza posledního pozorování (last observation analysis), ADM-antidepresivní monoterapie, KAD-kombinace antidepresiv, MADRS- hodnotící stupnice deprese podle Montgomeryho a Åsbergové

Mezi oběma skupinami byl zjištěn statisticky významný rozdíl v hodnotě IMID na konci studie (viz **tabulka č.1**). K ověření vlivu tohoto nálezu na výsledky studie, byla data (skóre ve škále MADRS) re-analizována metodou ANCOVA s použitím IMID jako kovariáty a byl detekován pouze nesignifikantní meziskupinový rozdíl pro změnu MADRS ($F=1,97$, $df=1,57$, $p=0,17$). Nebyla nalezena korelace ($\rho=-0,08$, $p=0,53$) mezi hodnotami IMID a redukcí MADRS na konci akutní fáze studie (ITT).

Separátní analýzy obou skupin neprokázaly vyšší hladiny IMID u respondérů ve srovnání s nonrespondéry v ITT souboru (ADM- respondéři=209 mg/d, nonrespondéři=255 mg/d; $U=70,5$, $p=0,13$; KAD: 379 mg/d vs. 448 mg/d, $U=76,5$, $p=0,11$) ani v OC analýze (ADM- 209 mg/d vs. 247 mg/d, $U=63$, $p=0,3$; KAD- 381 mg/d vs. 460 mg/d, $U=47$, $p=0,17$).

Jako další faktory s potenciálním vlivem na výsledek byly testovány hodnoty TR-S a MGH-S (kovariáty), ale analýzy (ANCOVA) neprokázaly signifikantní rozdíl mezi skupinami ve změně MADRS od počátku do ukončení akutní fáze studie (TR-S- $df=1,56$, $F=0,21$, $p=0,65$; MGH-S- $df=1,56$, $F=2,16$, $p=0,15$). Stejně tak se nelišil počet pacientů, u kterých byla aplikována v posledním léčebném pokusu před zařazením do studie kombinovaná léčba (McNemarův test, $p=0,86$).

Tabulka č.3: Podíl odpovědí a remisí na léčbu ve skupinách ADM a KAD (ITT a OC analýza)

	analýza	ADM	KAD	Statistická významnost ^a
Podíl odpovědí % (počet pozitivních případů/ počet subjektů ve skupině)	ITT	48% (14/29)	58% (18/31)	0,61
	OC	54 % (14/26)	64 % (16/25)	0,57
Podíl remisí % (počet pozitivních případů /počet subjektů ve skupině)	ITT	41 % (12/29)	45 % (14/31)	0,8
	OC	46 % (12/26)	52 % (13/25)	0,78

Vysvětlivky: ^a –Fisherův exaktní test, ADM-antidepresivní monoterapie, KAD-kombinace antidepresiv, ITT-zamýšlení k léčbě, OC – analýza subjektů, kteří dokončili studii (observed cases)

Obě léčebné modalitty byly dobře tolerovány (počet vyřazených ze studie viz Charakteristika souboru). Celkem 3 pacienti byli vyřazeni pro nežádoucí účinky (ADM n=1, syndrom neklidných nohou indukovaný escitalopramem; KAD n=2, přesmyk do hypománie indukovaný kombinací mirtazapinu a milnacipramu, kožní alergická reakce na léčbu escitalopramem a bupropionem). Nebyly detekovány (RM-ANOVA-G-G) žádné rozdíly (interakce čas x skupina) mezi skupinami (ADM, KAD) v jednotlivých položkách škály FIBSER, která hodnotila celkovou přítomnost a závažnost nežádoucích či vedlejších účinků, které byly participanty studie přičítané podávané antidepresivní léčbě (frekvence - F=0,09 df=2,116, p=0,91; intenzita - F=1,35, df=2,116, p=0,26; dopad na pacienta - F=0,40, df=2,116, p=0,67). Žádná průměrná hodnota v položkách škály FIBSER v průběhu akutní fáze studie nepřesáhla 2 body.

Následné sledování

Třicet pacientů, kteří odpověděli na léčbu v akutní části studie (ADM=14; KAD=16), vstoupilo do následného sledování o délce 8 týdnů. Bohužel 6 z nich (ADM=4; KAD=2) bylo ztraceno pro analýzu, protože odmítli pokračovat ve výzkumu a nedostavili se na studijní vizitu. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl (p=1,0) v počtu relapsů mezi respondéry léčenými ADM (n=2), u obou pacientů změna léčby) a KAD (n=3). Z 25 remitérů v úvodní části studie bylo pro analýzu ztraceno 5 pacientů (1 z nich byl ze skupiny KAD). Při použití stejné definice relapsu jako u odpovědí na léčbu, nebyl opět zaznamenán rozdíl mezi skupinami v počtu pacientů, u kterých byl detekován (ADM- 0/8; KAD- 2/12, p=0,49).

Diskuse

Hlavním nálezem této otevřené, randomizované studie, která porovnávala účinnost ADM a KAD v akutní léčbě pacientů s rezistentní depresí je, že změna skóru v škále MADRS, podíl odpovědí, remisí stejně jako vyřazení ze studie nebyly odlišné mezi oběma léčebnými modalitami po 6 týdnech léčby. Obě léčebné skupiny se nelišily ani v redukci depresivní symptomatiky po 2. týdnech léčby, ergo nebyl detekován rozdíl v rychlosti nástupu efektu léčby. Navzdory užití relativně vysokých dávek AD (IMID) a to zvláště u KAD byly oba typy intervencí dobře tolerovány. Nebyl zaznamenán rozdíl v počtu relapsů DP během 2-měsíčního

období následné léčby. V souhrnu je nutno konstatovat, že nebyla vyvrácena ani jedna z výchozích nulových hypotéz, tj. analýzy výsledků studie nepotvrdily nadřazenost KAD v žádném ze zkoumaných parametrů.

Naše výsledky jsou ve shodě s recentní, rozsáhlou (n=665), jednoduše slepou, randomizovanou studií (22), která nedetekovala po 12 týdnech léčby rozdíl v účinnosti mezi skupinami pacientů léčenými escitalopramem, escitalopramem+ bupropionem a kombinací venlafaxinu a mirtazapinu, ale v rozporu s výsledky několika studií, které popsaly vyšší účinnost různých KAD (kupř. mirtazapin + paroxetin, mirtazapin + fluoxetin, mirtazapin + venlafaxin, mirtazapin + bupropion, fluoxetin + desimipramin) aplikovaných od zahájení léčby oproti ADM (14,17,19,21).

Jedním z vysvětlení rozdílného výsledku naší studie oproti předchozím citovaným s pozitivním hodnocením KAD, může být vyšší míra rezistence našeho souboru s výjimkou studie porovnávající trazodon jako ADM s kombinací trazodonu a fluoxetinu či pindololu (17). V první z Blierových studií (14) (mirtazapin+paroxetin vs mirtazapin vs paroxetin) se pohyboval poměr pacientů, kteří absolvovali ≥ 1 neúspěšnou antidepresivní léčbu před zařazením do studie v jednotlivých skupinách od 11 do 43% se statisticky významnou převahou v mirtazapinové skupině, která také dosáhla číselně nejnižšího podílu dosažených remisí. V druhé studii téhož autora (21) (fluoxetin vs fluoxetin+mirtazapin vs mirtazapin+venlafaxin vs mirtazapin+bupropion) se stejný parametr pohyboval od 38 do 54%. V Nelsonově studii byl podíl pacientů, kteří neodpověděli na ≥ 1 předchozí léčbu, v léčebných skupinách (fluoxetinu, desimipramin, fluoxetin+desimipramin) cca 40% (19). Nejnovější dostupná studie, s otevřeným randomizovaným uspořádáním, která neprokázala přínos KAD oproti ADM, nekomentovala míru rezistence souboru (22). Kolem 50% pacientů ve všech skupinách však mělo chronický průběh DP (trvání ≥ 2 roky) a rekurentní průběh byl konstatován u cca 40% pacientů. Autoři v diskusi uvedli, že v jejich studii bylo více chronických, a tedy snad i rezistentních subjektů než ve studiích Blierových (14,21).

Je pravděpodobné, že vyšší stupeň rezistence je spojen s horší odpovědí nejen na ADM, ale také na KAD (23). Zcela jasné důkazy potvrzující tento předpoklad nejsou k dispozici. Nicméně rozsáhlé otevřené studie přinesly data, která pro něj svědčí. Z výsledků studie STAR*D je patrné, že účinnost antidepresivních intervencí ať již ADM, KAD či augmentací klesá se zvyšující se rezistencí, tj. počtem předchozích neúspěšných antidepresivních léčeb (23,24). Obdobný obraz poskytla německá studie hodnotící čtyřkrokový algoritmus pro léčbu depresivní poruchy (ADM, augmentace lithiem, IMAO, ECT) (49). Navíc podstatná část subjektů v obou skupinách studie, která je předmětem disertační práce – viz **tabulka č. 1** – byla léčena KAD či augmentací AD AP2G již před zařazením do studie a většina z použitých AD má vícečetný profil farmakologických mechanismů účinků, kupř. TCA, SNRI, NDRI etc. Jejich podíl však nebyl rozdílný mezi skupinami ani mezi respondéry a nonrespondéry v meziskupinovém porovnání. Nelze také zcela vyloučit, že rozdíl ve výsledku naší studie a předchozích popisujících vyšší účinnost KAD, může záviset na tom, že v těchto studiích byla hodnocena specifická AD. Ačkoliv je účinnost všech AD z hlavních používaných antidepresivních tříd považována za srovnatelnou (4,6), výsledky některých metaanalýz poukazují na možnou rozdílnost (50,51,52). Mezi AD s “vyšší” účinností je uváděn například sertralin, escitalopram, clomipramin, venlafaxin aj.

Naše studie byla uspořádána tak, aby byla co nejbližší běžné klinické praxi v léčbě RD. Neověřovala účinnost jednotlivých AD, ale porovnávala účinnost a snášenlivost dvou široce ohraničených typů léčebných modalit. Z tohoto důvodu a vzhledem k velikosti souboru není možno komentovat účinnost specifických AD použitých ve studii. Volba AD ve studii byla založena na klinické úvaze ošetřujícího psychiatra s omezeními komentovanými v sekci Metoda – Léčba ve studii při respektování základních pravidel uváděných v současných vodítcích k léčbě DP (4,6). Při klinickém rozhodnutí o volbě léčby byla brána v potaz historie

předchozí léčby indexové epizody, stejně tak jako aktuální klinický obraz (přítomnost úzkosti, zpomaleného psychomotorického tempa či dyssomie). Je pravděpodobné, že volba specifických AD založená na individuálních symptomech pacienta, které jsou přítomny v rámci klinického obrazu depresivní poruchy, může bohužel ovlivnit výsledky projektu. Psychiatrická literatura komentuje diferenciální účinnost AD vzhledem k specifickým symptomům DP (9,53). Svůj vliv na výsledek léčby může mít i heterogenita etiologie a klinického obrazu DP, kdy stejný klinický obraz může mít různý biologický podklad a naopak relativně obdobný biologický podklad se může projevit v různém klinickém obrazem (54). Navíc z obecně klinického pohledu je volba antidepresivní intervence založena ne pouze na obrazu depresivní poruchy, anamnéze předchozích léčeb, výsledcích studií s jednotlivými AD a vodících k léčbě, ale také na klinické zkušenosti psychiatra, jeho opatrnosti v dávkování AD atd., které lze jen obtížně jasně popsat, natož algoritmizovat. Na druhou stranu v léčbě ve studii byly použity KAD a ADM, jejichž účinnost v léčbě RD byla demonstrována v klinických studiích (14,21,22,35,55,56,57,58,59,60, 61,62) či byly doporučovány ve vodících k léčbě DP či přehledových člancích (4,6,9,10,11,63).

Proto pokládám za oprávněný předpoklad, že předložená studie navazuje na dosavadní srovnání kombinované léčby a monoterapie deprese a doplňuje ho o pragmatické a praktické aspekty při výběru pacientů a volbě antidepresivní intervence. Přes uvedené limity projektu se domnívám, že studie dokládá, že výhody kombinované léčby uváděné v literatuře (synergie efektu, posílení farmakodynamického ev. farmakokinetického účinku na specifický neurotransmiterový a jemu odpovídající receptorový systém) (64,9,63) se v případě individuální volby AD nemusí jasně projevit.

Na základě našich výsledků lze usuzovat, že účinek AD v naší studii nebyl závislý na jejich dávce, protože nebyl nalezen rozdíl v dávce AD (IMID) mezi respondéry a nonrespondéry v obou skupinách a vyšší celkové dávky použité ve skupině KAD nevyšly v lepší výsledek léčby. Navíc nebyla také zjištěna korelace mezi hodnotami IMID na konci akutní fáze studie a celkovou redukcí skóru ve škále MADRS ani vliv významně vyšší hodnoty IMID u skupiny KAD na konci léčby na redukcí skóru ve škále MADRS (ANCOVA). Současná psychiatrická literatura nepřináší jednoznačné výsledky o souvislosti výše dávky AD a velikosti antidepresivního účinku (65,66).

Výsledky analýz ve studii neprokázaly ani vliv počtu a typu léčeb před zařazením do studie vyjádřených ve skórech škál TR-S a MGH-S na naše výsledky. Jak bylo uvedeno výše, oba typy léčeb byly dobře snášeny a obdobně jako v dalších studiích porovnávajících účinnost KAD a ADM nebyl detekován rozdíl v počtu vyřazených pro nežádoucí účinky mezi oběma skupinami (13,14,19,21,22,67,68). Pro různorodost podávaných AD byla v hodnocení výskytu nežádoucích účinků použita škála FIBSER, která mapuje interferenci nežádoucích účinků léčby s pacientovým dením fungování, ale neposkytuje informace o jejich výskytu. Z tohoto důvodu není možno porovnat výskyt specifických nežádoucích účinků mezi skupinami, ale výsledky škály FIBSER meziskupinový rozdíl nedetekovaly. Navíc dopad na životní fungování pacientů vyjádřených průměrným skórem v položkách FIBSER byl hodnocen jako mírný, nepřesahující v průměru hodnotu 2 bodů z 6 možných.

Výsledky studie je nutné interpretovat opatrně s ohledem na její metodologická omezení.

1. Délka akutní fáze studie (6 týdnů léčby) nemusí být zcela dostatečná, aby se projevila plná účinnost antidepresivní léčby (2,69). Nicméně stejná doba léčby byla použita ve dvou aktuálních dvojitě slepých studiích hodnotících účinnost KAD a 6- týdenní antidepresivní intervence je obecně akceptovaným obdobím pro dosažení odpovědi na léčbu. Navíc medián času potřebného k dosažení odpovědi na léčbu v druhém stupni studie STAR* D, která hodnotila odpověď na léčbu u souboru pacientů s obdobným stupněm rezistence, byl 4 týdny (průměrná doba do dosažení odpovědi na léčbu byla 6,5 týdne) (23) a podobná průměrná doba

k dosažení stabilní odpovědi (5,1 týdne) byla nedávno zjištěna také v rozsáhlé (n=1842), observační studii provedené v Německu (70).

2. Velikost souboru pacientů byla omezená. A priori kalkulovaná velikost souboru byla dostatečná k detekci velikosti účinku 0,4, tj. velké velikosti účinku (skór ve škále MADRS, analýza variance). Byla obdobná jako v našich předchozích retrospektivních studiích detekujících vyšší účinnost KAD či kombinované léčby (KAD a různé typy augmentací) (26,27). Ačkoli nemůžeme zcela vyloučit falešnou negativitu výsledků, je nutno poznamenat, že a posteriori stanovená velikost účinku (Cohenovo d) pro škálu MADRS byla 0,1, což je pod limitem i pro malý účinek.

3. Hodnotitelé ve studii nebyli slepí k použité léčbě.

4. Protiúzkostná léčba nebyla striktně limitována, ale počet pacientů, kteří brali anxiolytika (BZD) stejně jako dávky benzodiazepinů (benzodiazepinový ekvivalent) se mezi skupinami nelišily.

5. Část respondérů, kteří dokončili studii a vstoupili do následného sledování, byla ztracena pro analýzu stability odpovědi na léčbu.

Přes tato omezení, výsledky studie ukazují, že účinnost ADM a KAD měřené parametry redukce depresivní symptomatiky, dosažení odpovědi či remise, snášenlivosti a stability dosažené odpovědi je v léčbě pacientů s RD srovnatelná.

Závěry

Obě léčebné modalities (ADM, KAD) v akutní léčbě dosáhly klinicky relevantní redukce depresivní symptomatologie v akutní léčbě pacientů s RD. Nelišily se, jak bylo uvedeno výše, ani ve snášenlivosti či stabilitě odpovědi po 2 měsíční následné léčbě. Tento výsledek není v rozporu se současným psychiatrickým poznáním. Poznání se někdy zakládá na nejednoznačných a v některých případech si navzájem protirečících výsledcích výzkumu, které se týkají jednoho problému. Pouze velmi málo oblastí a témat lze v psychiatrii a medicíně obecně považovat za jednoznačně vyřešené a uzavřené a to bohužel i v oblasti léčby.

Jak bylo uvedeno v Diskusi význam předložené otevřené, randomizované studie je omezen, jak z pohledu obecného (postavení v hierarchii důkazů), tak z pohledu konkrétního uspořádání projektu (velikost vzorku, volba intervence). Tato studie, svým uspořádáním velmi blízkým běžné klinické praxi, doplňuje dvojité slepé studie a zabývá se účinností KAD a ADM v situaci blízké skutečné klinické praxi.

Studie byla provedena v souladu se současným trendem výzkumu RD u pacientů z běžné depresivní populace bez výrazných restriktivních vylučovacích kritérií (71). Ve studii byly použity aktuální, standardní hodnotící nástroje psychopatologie, resistance na léčbu i výskytu a dopadu nežádoucích účinků léčby. Výsledky jsou významné pro probíhající diskusi o optimálním léčebném postupu u rezistentních forem depresivního onemocnění (71,72). Ve světle výsledků našeho projektu a v souladu s některými dalšími pracemi (22,60) lze konstatovat, že použití kombinované léčby deprese od počátku intervence jako metody první volby nevede u pacientů, kteří na předchozí léčbu neodpověděli, k lepšímu výsledku než volba monoterapie .

Použitá literatura:

1. FAVA, M. New approaches to the treatment of refractory depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2000, 61, Suppl 1, 26-32. ISSN - 0160-6689.
2. TRIVEDI, M. H., RUSH, A. J., WISNIEWSKI, S. R., NIERENBERG, A. A., WARDEN, D., RITZ, L., NORQUIST, G., HOWLAND, R. H., LEBOWITZ, B., MCGRATH, P. J., SHORES-WILSON, K., BIGGS, M. M.,

- BALASUBRAMANI, G. K. a FAVA, M. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *American Journal of Psychiatry*, 2006, 163, (1), 28-40. ISSN - 0002-953X.
3. NIERENBERG, A. A., KATZ, J. a FAVA, M. A critical overview of the pharmacologic management of treatment-resistant depression. *Psychiatric Clinics of North America*, 2007, 30, (1), 13-29. ISSN-0193-953X .
 4. ANDERSON, I. M., FERRIER, I. N., BALDWIN, R. C., COWEN, P. J., HOWARD, L., LEWIS, G., MATTHEWS, K., LISTER-WILLIAMS, R. H., PEVELER, R. C., SCOTT, J. a TYLEE, A. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*, 2008, 22, (4), 343-396. ISSN - 0269-8811.
 5. BAUER, M., BSCHOR, T., PFENNIG, A., WHYBROW, P. C., ANGST, J., VERSIANI, M. a MOLLER, H. J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2007, 8, (2), 67-104. ISSN - 1562-2975.
 6. LAM, R. W., KENNEDY, S. H., GRIGORIADIS, S., MCINTYRE, R. S., MILEV, R., RAMASUBBU, R., PARIKH, S. V., PATTEN, S. B. a RAVINDRAN, A. V. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *Journal of Affective Disorders*, 2009, 117 Suppl 1, S26-S43. ISSN - 0165- 0327.
 7. DE LA GANDARA, J., AGUERA, L., ROJO, J. E., ROS, S. a DE PEDRO, J. M. Use of antidepressant combinations: which, when and why? Results of a Spanish survey. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2005, 112, 32-36. ISSN - 0001-690X.
 8. HORGAN, D., DODD, S. a BERK, M. A survey of combination antidepressant use in Australia. *Australasian Psychiatry*, 2007, 15, (1), 26-29. ISSN - 1440- 1665.
 9. STAHL, S. M. Antidepressants. In: Stahl, S. M. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. New York: Cambridge University Press, 2008, s. 511-666. ISBN-978-0-521-67376-1.
 10. DODD, S., HORGAN, D., MALHI, G. S. a BERK, M. To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. *Journal of Affective Disorders*, 2005, 89, (1-3), 1-11. ISSN - 0165-0327.
 11. LAM, R. W., WAN, D. D., COHEN, N. L. a KENNEDY, S. H. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2002, 63, (8), 685-693. ISSN - 0160-6689.
 12. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Guideline watch and practice guideline for treatment of patients with major depressive disorder. In: *Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders. Compendium*, 2006.

Arlington: American Psychiatric Association,2006, s.747-840. ISBN-0-89042-385-7.

13. BAREŠ, M. a NOVÁK, T.Kombinace antidepresiv v akutní léčbě rezistentní depresivní poruchy: přehled randomizovaných studií. *Psychiatrie*, 2010, 14,(1),28-34. ISSN - 1211-7579.
14. BLIER, P., GOBBI, G., TURCOTTE, J. E., DE, Montigny C., BOUCHER, N., HEBERT, C. a DEBONNEL, G.Mirtazapine and paroxetine in major depression: A comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *European Neuropsychopharmacology*, 2009, 18, 457-465. ISSN - 0924-977X .
15. CARPENTER, L. L., YASMIN, S. a PRICE, L. H.A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biological Psychiatry*, 2002,51,(2),183-188. ISSN - 0006-3223.
16. LAURITZEN, L., CLEMMESSEN, L., KLYSNER, R., LOLDRUP, D., LUNDE, M., SCHAUMBURG, E., WAARST, S. a BECH, P.Combined treatment with imipramine and mianserin. A controlled pilot study. *Pharmacopsychiatry*, 1992,25,(4),182-186. ISSN - 0176-3679.
17. MAES, M., VANDOOOLAEGHE, E. a DESNYDER, R.Efficacy of treatment with trazodone in combination with pindolol or fluoxetine in major depression. *Journal of Affective Disorders*,1996,41,(3), 201-210. ISSN - 0165- 0327.
18. MAES, M., LIBBRECHT, I., VAN, Hunsel F., CAMPENS, D. a MELTZER, H. Y. Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1999,19,(2),177-182. ISSN - 0271-0749.
19. NELSON, J. C., MAZURE, C. M., JATLOW, P. I., BOWERS, M. B., Jr. a PRICE, L. H.Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. *Biological Psychiatry*, 2004, 55,(3), 296-300. ISSN - 0006-3223.
20. DAVIDSON, J., MCLEOD, M., LAW-YONE, B. a LINNOILA, M.A comparison of electroconvulsive therapy and combined phenelzine-amitriptyline in refractory depression. *Archives of General Psychiatry*,1978,35,(5), 639-642. ISSN - 0003-990X.
21. BLIER, P., WARD, H. E., TREMBLAY, P., LABERGE, L., HEBERT, C. a BERGERON, R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *American Journal of Psychiatry*, 2010, 167,(3), 281-288. ISSN - 0002-953X.
22. RUSH, A. J., TRIVEDI, M. H., STEWART, J. W., NIERENBERG, A. A., FAVA, M., KURIAN, B. T., WARDEN, D., MORRIS, D. W., LUTHER, J. F., HUSAIN, M. M., COOK, I. A., SHELTON, R. C., LESSER, I. M., KORNSTEIN, S. G., a WISNIEWSKI, S. R. Combining Medications to Enhance Depression Outcomes (CO-MED): Acute and Long-Term Outcomes

of a Single-Blind Randomized Study. *American Journal of Psychiatry*, 2011, 168, (7), 689-701. ISSN - 0002-953X.

23. RUSH, A. J., TRIVEDI, M. H., WISNIEWSKI, S. R., NIERENBERG, A. A., STEWART, J. W., WARDEN, D., NIEDEREHE, G., THASE, M. E., LAVORI, P. W., LEBOWITZ, B. D., MCGRATH, P. J., ROSENBAUM, J. F., SACKEIM, H. A., KUPFER, D. J., LUTHER, J. a FAVA, M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 2006,163,(11), 1905-1917. ISSN - 0002-953X.
24. RUSH, A. J. Limitations in efficacy of antidepressant monotherapy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2007, 68 ,(Suppl 10),8-10. ISSN - 0160-6689.
25. WARDEN, D., RUSH, A. J., TRIVEDI, M. H., FAVA, M. a WISNIEWSKI, S. R. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Current Psychiatry Reports*, 2007,9,(6),449-459. ISSN - 1523-3812.
26. BARES, M., NOVAK, T., KOPECEK, M., STOPKOVA, P. a SOS, P. Is combined treatment more effective than switching to monotherapy in patients with resistant depression? A retrospective study. *Neuroendocrinology Letters*, 2009, 30, (6), 723-728. ISSN - 0172-780X.
27. BARES, M., NOVAK, T., KOPECEK, M., STOPKOVA, P. a HOSCHL, C. Antidepressant monotherapy and combination of antidepressants in the treatment of resistant depression in current clinical practice. A retrospective study. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2011,14,(4),303-308. ISSN - 1365-1501.
28. BARES, M. a NOVAK, T. Depresivní porucha. In: Seifertova, D., Praško, J., Horáček, J. a Höschl, C. *Postupy v léčbě psychických poruch: Algoritmy České neuropsychofarmakologické společnosti*. Praha: Medical Tribune, 2008, s.103-130. ISBN-80-86694-07-0.
29. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press, 2004. ISBN- 0890420629.
30. SHEEHAN, D. V., LECRUBIER, Y., SHEEHAN, K. H., AMORIM, P., JANAVS, J., WEILLER, E., HERGUETA, T., BAKER, R. a DUNBAR, G. C. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1998,59 Suppl 20, 22-33. ISSN - 0160-6689.
31. THASE, M. E. a RUSH, A. J. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1997,58, Suppl 13,23-29. ISSN - 0160-6689.
32. SACKEIM, H. A. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2001,62 Suppl 16, 10-17. ISSN - 0160-6689.

33. GUY, W. ECDU assessment manual for psychopharmacology-revised. In: US Dept. Health, Education and Welfare Publication (ADM) 76-338. Rockville, MD; 1976, s. 218.
34. PAPA KOSTAS, G. I., FAVA, M. a THASE, M. E. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biological Psychiatry*, 2008, 63, (7), 699-704. ISSN - 0006-3223.
35. RUSH, A. J., TRIVEDI, M. H., WISNIEWSKI, S. R., STEWART, J. W., NIERENBERG, A. A., THASE, M. E., RITZ, L., BIGGS, M. M., WARDEN, D., LUTHER, J. F., SHORES-WILSON, K., NIEDEREHE, G. a FAVA, M. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354, (12), 1231-1242. ISSN - 0028-4793.
36. BECK, A. T., RIAL, W. Y. a RICKELS, K. Short form of depression inventory: cross-validation. *Psychological Reports*, 1974, 34, (3), 1184-1186. ISSN - 0033-2941.
37. WISNIEWSKI, S. R., RUSH, A. J., BALASUBRAMANI, G. K., TRIVEDI, M. H. a NIERENBERG, A. A. Self-rated global measure of the frequency, intensity, and burden of side effects. *Journal of Psychiatric Practice*, 2006, 12, (2), 71-79. ISSN - 1527-4160.
38. BERMAN, R. M., FAVA, M., THASE, M. E., TRIVEDI, M. H., SWANINK, R., MCQUADE, R. D., CARSON, W. H., ADSON, D., TAYLOR, L., HAZEL, J. a MARCUS, R. N. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectrums*, 2009, 14, (4), 197-206. ISSN - 1092-8529.
39. GORWOOD, P., WEILLER, E., LEMMING, O. a KATONA, C. Escitalopram prevents relapse in older patients with major depressive disorder. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2007, 15, (7), 581-593. ISSN - 1064-7481.
40. MONTGOMERY, S. A., HUUSOM, A. K. a BOTHMER, J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology*, 2004, 50, (1), 57-64. ISSN - 0302-282X.
41. BAGHAI, T. C., BLIER, P., BALDWIN, D. S., BAUER, M., GOODWIN, G. M., FOUNTOULAKIS, K. N., KASPER, S., LEONARD, B. E., MALT, U. F., STEIN, D., VERSIANI, M. a MOLLER, H. J. General and comparative efficacy and effectiveness of antidepressants in the acute treatment of depressive disorders: a report by the WPA section of pharmacopsychiatry. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2011, 261, Suppl 3, 207-245. ISSN-0940-1334.
42. BALDESSARINI, R. J. Drug therapy of depression and anxiety disorders. In: Brunton, L. L., Lazo, J. S. a Parker, K. L. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill Medical Publication Division, 2005, s. 429-459. ISBN- 0-07-142280-3.

43. BOLLINI, P., PAMPALLONA, S., TIBALDI, G., KUPELNICK, B. a MUNIZZA, C. Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *British Journal of Psychiatry*, 1999, 174, (297-303). ISSN - 0007-1250.
44. SHIMIZU, E., HASHIMOTO, K., OKAMURA, N., KOIKE, K., KOMATSU, N., KUMAKIRI, C., NAKAZATO, M., WATANABE, H., SHINODA, N., OKADA, S. a IYO, M. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry*, 2003, 54, (1), 70-75. ISSN - 0006-3223.
45. FAVA, M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 2003, 53, (8), 649-659. ISSN - 0006-3223.
46. ALTMAN, D. G., SCHULZ, K. F., MOHER, D., EGGER, M., DAVIDOFF, F., ELBOURNE, D., GOTZSCHE, P. C. a LANG, T. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine*, 2001, 134, (8), 663-694. ISSN - 0003-4819.
47. MOHER, D., SCHULZ, K. F. a ALTMAN, D. G. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*, 2001, 357, (9263), 1191-1194. ISSN - 0140-6736 .
48. BAZIRE, S. Psychotropic drug directory 2010. The professionals' pocket handbook and aide memoire. Aberdeen: HealthComm UK Ltd, A Schofield Healthcare Media Company, 2010. ISBN- 9780955575884.
49. BIRKENHAGER, T. K., VAN DEN BROEK, W. W., MOLEMAN, P. a BRUIJN, J. A. Outcome of a 4-step treatment algorithm for depressed inpatients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2006, 67, (8), 1266-1271. ISSN - 0160-6689.
50. CIPRIANI, A., FURUKAWA, T. A., GEDDES, J. R., MALVINI, L., SIGNORETTI, A., MCGUIRE, H., CHURCHILL, R., NAKAGAWA, A. a BARBUI, C. Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2008, 69, (11), 1732-1742. ISSN - 0160-6689.
51. CIPRIANI, A., FURUKAWA, T. A., SALANTI, G., GEDDES, J. R., HIGGINS, J. P., CHURCHILL, R., WATANABE, N., NAKAGAWA, A., OMORI, I. M., MCGUIRE, H., TANSELLA, M. a BARBUI, C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 2009, 373, (9665), 746-758. ISSN - 0140-6736 .
52. MONTGOMERY, S. A., BALDWIN, D. S., BLIER, P., FINEBERG, N. A., KASPER, S., LADER, M., LAM, R. W., LEPINE, J. P., MOLLER, H. J., NUTT, D. J., ROUILLON, F., SCHATZBERG, A. F. a THASE, M. E. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *International Clinical Psychopharmacology*, 2007, 22, (6), 323-329. ISSN - 0268-1315.

53. NUTT, D. J. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2009, 69, (Suppl E1), 4-7. ISSN - 1555-2101.
54. GARRIOCK, H. A. a MORENO, F. A. Genetics of depression: implications for clinical practice yet? *Clinical Neuropsychiatry*, 2011, 8, (1), 37-46. ISSN - 1724-4935.
55. BALDOMERO, E. B., UBAGO, J. G., CERCOS, C. L., RUILOBA, J. V., CALVO, C. G. a LOPEZ, R. P. Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study. *Depression and Anxiety*, 2005, 22, (2), 68-76. ISSN - 1542-1880.
56. DEBATTISTA, C., SOLVASON, H. B., POIRIER, J., KENDRICK, E. a SCHATZBERG, A. F. A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2003, 23, (1), 27-30. ISSN - 0271-0749.
57. FAVA, M., RUSH, A. J., WISNIEWSKI, S. R., NIERENBERG, A. A., ALPERT, J. E., MCGRATH, P. J., THASE, M. E., WARDEN, D., BIGGS, M., LUTHER, J. F., NIEDEREHE, G., RITZ, L. a TRIVEDI, M. H. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 2006, 163, (7), 1161-1172. ISSN - 0002-953X.
58. KIELHOLZ, P., TERZANI, S., GASTPAR, M. a ADAMS, C. [Treatment of therapy-resistant depressions. Results of combined infusion treatment]. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1982, 112, (31-32), 1090-1095. ISSN - 0036-7672.
59. LAM, R. W., HOSSIE, H., SOLOMONS, K. a YATHAM, L. N. Citalopram and bupropion-SR: combining versus switching in patients with treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2004, 65, (3), 337-340. ISSN - 0160-6689.
60. MCGRATH, P. J., STEWART, J. W., FAVA, M., TRIVEDI, M. H., WISNIEWSKI, S. R., NIERENBERG, A. A., THASE, M. E., DAVIS, L., BIGGS, M. M., SHORES-WILSON, K., LUTHER, J. F., NIEDEREHE, G., WARDEN, D. a RUSH, A. J. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 2006, 163, (9), 1531-1541. ISSN - 0002-953X.
61. TRIMBLE, M. R. Worldwide use of clomipramine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1990, 51 Suppl, 51-54. ISSN - 0160-6689.
62. TRIVEDI, M. H., FAVA, M., WISNIEWSKI, S. R., THASE, M. E., QUITKIN, F., WARDEN, D., RITZ, L., NIERENBERG, A. A., LEBOWITZ, B. D., BIGGS, M. M., LUTHER, J. F., SHORES-WILSON, K. a RUSH, A. J. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354, (12), 1243-1252. ISSN - 0028-4793.
63. STAHL, S. M. Enhancing outcomes from major depression: using antidepressant combination therapies with multifunctional pharmacologic mechanisms from

the initiation of treatment. *CNS Spectrums*, 2010,15,(2),7 9-94. ISSN - 1092-8529.

64. DE LA GANDARA, J., ROJO, J. E., ROS, S., AGUERA, L. a DE PEDRO, J. M. Neuropharmacological basis of combining antidepressants. *Acta Psychiatrica Scandinavica*,2005, 428,11-13, 36. ISSN - 0001-690X.
65. ADLI, M., BAETHGE, C., HEINZ, A., LANGLITZ, N. a BAUER, M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*,2005,255,(6),387-400. ISSN - 0940-1334.
66. RUHE, H. G., HUYSER, J., SWINKELS, J. A. a SCHENE, A. H. Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: systematic review. *British Journal of Psychiatry*, 2006,189, 309-316. ISSN - 0007-1250.
67. FAVA, M., ALPERT, J., NIERENBERG, A., LAGOMASINO, I., SONAWALLA, S., TEDLOW, J., WORTHINGTON, J., BAER, L. a ROSENBAUM, J. F. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*,2002,22,(4),379-387. ISSN - 0271-0749.
68. FERRERI, M., LAVERGNE, F., BERLIN, I., PAYAN, C. a PUECH, A. J. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2001,103, (1), 66-72. ISSN - 0001-690X .
69. RUSH, A. J., KRAEMER, H. C., SACKEIM, H. A., FAVA, M., TRIVEDI, M. H., FRANK, E., NINAN, P. T., THASE, M. E., GELENBERG, A. J., KUPFER, D. J., REGIER, D. A., ROSENBAUM, J. F., RAY, O. a SCHATZBERG, A. F. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*,2006,31,(9),1841-1853. ISSN - 0893-133X .
70. HENNINGS, J. M., OWASHI, T., BINDER, E. B., HORSTMANN, S., MENKE, A., KLOIBER, S., DOSE, T., WOLLWEBER, B., SPIELER, D., MESSER, T., LUTZ, R., KUNZEL, H., BIERNER, T., POLLMACHER, T., PFISTER, H., NICKEL, T., SONNTAG, A., UHR, M., ISING, M., HOLSBOER, F. a LUCAE, S. Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. *Journal of Psychiatric Research*, 2009,43,(3),215-229. ISSN - 0165-1781.
71. RUSH, A. J., FAVA, M., WISNIEWSKI, S. R., LAVORI, P. W., TRIVEDI, M. H., SACKEIM, H. A., THASE, M. E., NIERENBERG, A. A., QUITKIN, F. M., KASHNER, T. M., KUPFER, D. J., ROSENBAUM, J. F., ALPERT, J., STEWART, J. W., MCGRATH, P. J., BIGGS, M. M., SHORES-WILSON, K., LEBOWITZ, B. D., RITZ, L. a NIEDEREHE, G. Sequenced treatment

alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Controlled Clinical Trials*, 2004,2 5,(1),119-142. ISSN - 0197-2456.

Publikační činnost autora disertační práce

1. Monografie a kapitoly v monografiích

- **Bareš, M., Praško, J. Depresivní porucha. In Seifertová, D. Praško, J. Höschl, C. Postupy v léčbě psychických poruch. Praha : Academia Medica Pragensis, 2004,s. 67-91.. ISBN 80-86694-06-2.**
- Kopeček, M., Bareš, M., Horáček, J., et al. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace. In Seifertová, D. Praško, J. Höschl, C. Postupy v léčbě psychických poruch. Praha : Academia Medica Pragensis, 2004,s. 420-424. ISBN 80-86694-06-2.
- Mohr, P., Horáček, J., Bareš, M., et al. Psychické poruchy v graviditě a laktaci. In Seifertová, D. Praško, J. Höschl, C. Postupy v léčbě psychických poruch. Praha : Academia Medica Pragensis, 2004, s. 373-385 s. ISBN 80-86694-06-2.
- **Bareš, M., Novák, T. Depresivní porucha. In Seifertová, D. Praško, J. Horáček, J. Höschl, C. Postupy v léčbě psychických poruch: Algoritmy České neuropsychofarmakologické společnosti. Praha : Medical Tribune, 2008, S.103-130 . ISBN 978-80-87135-10-5.**
- Kopeček, M., Bareš, M., Horáček, J., Škrdlantová, L. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace. In Seifertová, D. Praško, J. Horáček, J. Höschl, C. Postupy v léčbě psychických poruch: Algoritmy České neuropsychofarmakologické společnosti. Praha : Medical Tribune, 2008, s.563-567. ISBN 978-80-87135-10-5.
- Mohr, P., Praško, J., Bareš, M., Seifertová, D., Herman, E., Horáček, J. . Psychické poruchy v graviditě a laktaci. In Seifertová, D. Praško, J. Horáček, J. Höschl, C. Postupy v léčbě psychických poruch: Algoritmy České neuropsychofarmakologické společnosti. Praha : Medical Tribune, 2008, S.484-497. ISBN 978-80-87135-10-5.

2. Původní články

- Hrdlička, M., Propper, L., Vinař, O., Bareš, M., Lorenc, J., Koutek, J., Pánková, I. . Risperidon v akutní léčbě schizofrenie v adolescenci. Česká a slovenská psychiatrie, 1998, roč. 94, č. 3, s. 131-136. ISSN 1212-0383.
- Propper, L., Hrdlička, M., Bareš, M. Mianserin v léčbě deprese a úzkosti v dětství a adolescenci. Česká a slovenská psychiatrie, 2000, roč. 96, č. 7, s. 376-380. ISSN 1212-0383.
- Propper, L., Hrdlička, M., Bareš, M. Olanzapin v léčbě adolescentních psychóz. Česká a slovenská psychiatrie, 2001, roč. 97, č. 8, s. 407-410. ISSN 1212-0383.
- Preiss, M., Nováková, S., Bareš, M., Klose, J., Krámská, L. Diagnostika poruch osobnosti - využití strukturovaného rozhovoru IPDE. Česká a slovenská psychiatrie, 2004, roč. 100, č. 3, s. 158-162. ISSN 1212-0383.
- Kopeček, M., Bareš, M., Seifertová, D. Efektivita EKT v léčbě farmakorezistentní depresivní poruchy z pohledu pacientů. Psychiatrie, 2005, roč. 9, č. 4, s. 280-285. ISSN 1211-7579.
- **Bareš, M., Brunovský, M., Kopeček, M., Stopková, P., Novák, T., Kožený, J., Čermák, J., Šoš, P., Höschl, C. EEG v predikci odpovědi na antidepresiva u pacientů s depresivní poruchou: přehled a rozšířená pilotní data. Psychiatrie, 2006, roč. 10, č. 4, s. 205-210. ISSN 1211-7579.**
- Brunovsky, M., Bares, M., Kopecek, M., Stopkova, P., Novak, T., Krajca, V., Zavesicka, L., Tislerova, B., Sos, P. The response-specific changes in EEG

- tomography (LORETA) after 1 and 4 weeks of treatment in patients with drug-resistant depression. *Psychiatrie*, 2006, roč. 10, č. Suppl. 3, s. 71-79. ISSN 1211-7579.
- Praško, J., Bareš, M., Horáček, J., Kopeček, M., Novák, T., Pašková, B., Tišlerová, B., Vašková, K., Záleský, R. rTMS u obsedantně kompulzivní poruchy neodpovídající na SSRI. *Psychiatrie*, 2006, roč. 10, č. Suppl. 3, s. 89-94. ISSN 1211-7579.
 - Prasko, J., Paskova, B., Zalesky, R., Novak, T., Kopecek, M., Bares, M., Horacek, J. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuroendocrinology Letters*, 2006, vol. 27, no. 3, s. 327-332. ISSN 0172-780X. **IF 0, 924.**
 - Bares, M., Brunovsky, M., Kopecek, M., Stopkova, P., Novak, T., Kozeny, J., Hoschl, C. **Changes in QEEG prefrontal cordance as a predictor of response to antidepressants in patients with treatment resistant depressive disorder: a pilot study.** *Journal of Psychiatric Research*, 2007, vol. 41, no. 3-4, s. 319-325. ISSN 0022-3956. **IF 3,710**
 - Bareš, M., Novák, T., Kopeček, M., Raszka, M., Šedivá, J.. **Cholesterol a odpověď na léčbu inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SRI) u pacientů s depresivní poruchou: retrospektivní studie.** *Psychiatrie*, 2007, roč. 11, č. 4, s. 203-207. ISSN 1211-7579.
 - Kopeček, M., Bareš, M., Brunovský, M., Stopková, P. EEG kordance jako prediktor antidepressivní odpovědi. *Psychiatrie*, 2007, roč. 11, č. 2, s. 78-81. ISSN 1211-7579.
 - Kopeček, M., Bareš, M., Horáček, J. Jedna nebo více velkých depresivních poruch? Individualizovaná PET analýza u pacientu s depresivní poruchou. *Psychiatrie*, 2007, roč. 11, č. Suppl. 3, s. 71-78. ISSN 1211-7579.
 - Kopecek, M., Cerna, L., Sulak, J., Raszka, M., Bares, M., Seifertova, D. Depressed patients perception of the efficacy of electroconvulsive therapy and venlafaxine therapy. *Neuroendocrinology Letters*, 2007, vol. 28, no. 6, s. 889-894. ISSN 0172-780X. **IF 1,443.**
 - Prasko, J., Zalesky, R., Bares, M., Horacek, J., Kopecek, M., Novak, P., Pasková, B. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) add on serotonin reuptake inhibitors in patients with panic disorder: a randomized, double blind sham controlled study. *Neuroendocrinology Letters*, 2007, vol. 28, no. 1, s. 33-38. ISSN 0172-780X. **IF 1,443.**
 - Bares, M., Brunovsky, M., Kopecek, M., Novak, T., Stopkova, P., Kozeny, J., Sos, P., Krajca, V., Hoschl, C. **Early reduction in prefrontal theta QEEG cordance value predicts response to venlafaxine treatment in patients with resistant depressive disorder.** *European Psychiatry*, 2008, vol. 23, no. 5, s. 350-355. ISSN 0924-9338. **IF 2,433.**
 - Preiss, M., Bareš, M., Kopeček, M., Stopková, P., Krámská, L., Rothanzlová, S. Vliv osobnostní psychopatologie na efektivitu léčby unipolární deprese - katamnestická studie. *Psychiatrie*, 2008, roč. 12, č. 1, s. 4-9. ISSN 1211-7579.
 - Bares, M., Kopecek, M., Novak, T., Stopkova, P., Sos, P., Kozeny, J., Brunovsky, M., Hoschl, C. **Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study.** *Journal of Affective Disorders*, 2009, vol. 118, no. 1-3, s. 94-100. ISSN 0165-0327. **IF 3,763.**
 - Bares, M., Novak, T., Kopecek, M., Stopkova, P., Sos, P. **Is combined treatment more effective than switching to monotherapy in patients with resistant**

depression? A retrospective study. Neuroendocrinology Letters, 2009, vol. 30, no. 6, s. 723-728. ISSN 0172-780X. IF 1,047.

- Kopeček, M., Bareš, M., Novák, T., Brunovský, M. Postavení rTMS v léčbě depresivní poruchy a možnost predikce odpovědi na léčbu deprese - česká zkušenost. *Psychiatrie*, 2009, roč. 13, č. 4, s. 160-164. ISSN 1211-7579.
- Bares, M., Brunovsky, M., Novak, T., Kopecek, M., Stopkova, P., Sos, P., Krajca, V., Hoschl, C. The change of prefrontal QEEG theta cordance as a predictor of response to bupropion treatment in patients who had failed to respond to previous antidepressant treatments. *European Neuropsychopharmacology*, 2010, vol. 20, no. 7, s. 459-466. ISSN 0924-977X. IF 3,684.
- Bareš, M., Novák, T., Brunovský, M. Depresivní epizoda bipolární afektivní poruchy - časná změna prefrontální kordance jako možný prediktor odpovědi na léčbu. *Psychiatrie*, 2010, roč. 14, č. Suppl. 2, s. 61-65. ISSN 1211-7579.
- Bares, M., Novak, T., Kopecek, M., Stopkova, P., Hoschl, C. Antidepressant monotherapy and combination of antidepressants in the treatment of resistant depression in current clinical practice. A retrospective study. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2010, vol. 14, no. 4, s. 303-308. ISSN 1365-1501. IF 0,500.
- Novák T, Bareš M, Kopeček M, Stopková, P. Cholesterol a odpověď na léčbu u pacientů s depresivní poruchou - prospektivní sledování. *Psychiatrie*, 2011, roč. 15, č. 2, s. 71-76. ISSN 1211-7579.
- Kopeček, M., Kohútová, B., Bareš, M., Novák, T., Stopková, P., Šóš, P., Brunovský, M. Změny proudové hustoty (sLORETA) po aplikaci pravostranné prefrontální 1Hz repetitivní transkraniální magnetické stimulace v léčbě depresivní poruchy. *Psychiatrie*, 2011, roč. 15, č. Suppl. 2, s. 65-69. ISSN 1211-7579.
- Bareš, M., Novák, T., Kopeček, M., Brunovský, M. QEEG prefrontální kordance v predikci odpovědi na léčbu u afektivních poruch. *Psychiatrie*, 2011, roč. 15, č. Suppl. 2, s. 60-64. ISSN 1211-7579.
- Bares, M., Novak, T., Brunovsky, M., Kopecek, M., Stopkova, P., Krajca, V., Hoschl, C. The change of QEEG prefrontal cordance as a response predictor to antidepressive intervention in bipolar depression. A pilot study. *Journal of Psychiatric Research*, 2012, roč. 46, č.2, s.219-225. ISSN 0022-3956. IF – 3,827.
- Bares, M., Novak T., Kopecek, M., Stopkova, P., Kozeny, J., Hoschl, C. The early improvement of depressive symptoms as a potential predictor of response to antidepressants in depressive patients who failed to respond to previous antidepressant treatments. Analysis of naturalistic data. *European Psychiatry*, 2011, doi:10.1016/j.eurpsy.2011.05.002. ISSN 0924-9338. IF-3,365
- Bares, M., Novák, T., Kopecek, M., Stopkova, P., Cermak, J., Kozeny, J., Höschl, C. Antidepressant monotherapy compared with combinations of antidepressants in the treatment of resistant depressive patients: A randomized, open-label study. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2012, Early-online: 1-9, doi: 10.3109/13651501.2012.674533. ISSN 1365-1501. IF-0,427

3. Statě ve sbornících

- Bareš, M. **Atypická neuroleptika v léčbě poruch nálady.** In **Biologické podklady psychických poruch, 8. celostátní konference biologické psychiatrie s mezinárodní účastí**, Luhačovice 12.-15. června 1997, s. 13-15. ISBN 80-85824-62-0.
- Bareš, M., Borzová, K. **Elektrokonvulzivní léčba v kombinaci s psychofarmaky.** In **Biologické podklady psychických poruch, 8. celostátní konference biologické psychiatrie s mezinárodní účastí**, Luhačovice 12.-15. června 1997, s.16-18. ISBN 80-85824-62-0. Bareš, M. **Psychotická deprese a její léčba.** In Sikora, J., Fišar, Z. **Neurobiologie duševních poruch, 9. celostátní konference biologické psychiatrie s mezinárodní účastí**, Luhačovice, 16.-19. června 1999. Praha: Galén, 1999, s. 14-16. ISBN 80-7262-015-0.
- Propper, L., Hrdlička, M., Thořová, K., Bareš, M. **Dětský autismus. Moderní trendy v diagnostice a léčbě.** In Sikora, J., Fišar, Z. **Neurobiologie duševních poruch, 9. celostátní konference biologické psychiatrie s mezinárodní účastí**, Luhačovice, 16.-19. června 1999. Praha: Galén, 1999, s. 225-229. ISBN 80-7262-015-0.
- Bareš, M. **Antidepresiva v těhotenství - užití v léčbě depresivní poruchy** In **10. celostátní konference biologické psychiatrie**, Luhačovice 6.-9. června 200. **Psychiatrie**, roč. 5, č. Suppl. 2, s. 5-7. ISSN 1211-7579.
- Bareš, M. **Léčba pacienta trpícího farmakorezistentní depresí.** In **Na rozhraní těla a duše**, Luhačovice, 11.-14. června 2003. **Psychiatrie**, 2003, roč. 7, č. Suppl. 2, s. 13-14. ISSN 1211-7579.
- Bareš, M., Kopeček, M. **Repetitivní transkraniální magnetická stimulace /rTMS/ v léčbě depresivní poruchy.** **Psychiatrie**, 2003, roč. 7, č. Suppl. 2, s. 15-16. ISSN 1211-7579.
- Bareš M, Kopeček M. **Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) v léčbě depresivní poruchy.** In **Na rozhraní těla a duše**, Luhačovice, 11.-14. června 2003. **Psychiatrie**, 2003, roč. 7, č. Suppl. 2, s. 15-16. ISSN 1211-7579.
- Kopeček, M., Bareš, M. **Mechanismus účinku rTMS v terapii deprese a algoritmus léčby: vysoká nebo nízká frekvence.** In Raboch, J. Zrzavecká, I. Doubek, P. Anders, M. **Česká psychiatrie a svět. Sborník přednášek a abstrakt V. sjezdu České psychiatrické společnosti s mezinárodní účastí**, 10.6. – 13.6. 2004, Špindlerův Mlýn, Praha: Galén, 2004, s. 102-103. ISBN 80-7262-273-0.
- Praško, J., Záleský, R., Herman, E., et al. **Obsedantně-kompulzivní porucha - kazuistiky.** In Raboch, J. Zrzavecká, I. Doubek, P. Anders, M. **Česká psychiatrie a svět. Sborník přednášek a abstrakt V. sjezdu České psychiatrické společnosti s mezinárodní účastí**, 10.6. – 13.6. 2004, Špindlerův Mlýn, Praha: Galén, 2004, s. 212-217. ISBN 80-7262-273-0.
- Praško, J., Záleský, R., Herman, E., et al. **Obsedantně-kompulzivní porucha - základní modely.** In Raboch, J. Zrzavecká, I. Doubek, P. Anders, M. **Česká psychiatrie a svět. Sborník přednášek a abstrakt V. sjezdu České psychiatrické společnosti s mezinárodní účastí**, 10.6. – 13.6. 2004, Špindlerův Mlýn, Praha: Galén, 2004, s. 218-223. ISBN 80-7262-273-0.
- Záleský, R., Horáček, J., Bareš, M., et al. **Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) v terapii panické poruchy: výsledky studie.** In Raboch, J. Zrzavecká, I. Doubek, P. Anders, M. **Česká psychiatrie a svět. Sborník přednášek a abstrakt V. sjezdu České psychiatrické společnosti s mezinárodní účastí**, 10.6. – 13.6. 2004, Špindlerův Mlýn, Praha: Galén, 2004, s. 288-289. ISBN 80-7262-273-0.

- Preiss, M., Bareš, M. Rezistentní deprese – změny v měření osobnosti v průběhu hospitalizace. In 12. celostátní konference biologické psychiatrie, Luhačovice, 15.-18. června 2005. Psychiatrie, 2005, roč. 9, č. Suppl. 2, s. 93-94. ISSN 1211-7579.
- Bareš, M., Kopeček, M. Rezistentní deprese – definice, klasifikace a problémy výzkumu. In 12. celostátní konference biologické psychiatrie, Luhačovice, 15.-18. června 2005. Psychiatrie, 2005, roč. 9, č. Suppl. 2, s. 23-24. ISSN 1211-7579.
- Seifertová, D., Kopeček, M., Bareš, M. Hodnocení elektrokonvulzivní léčby z pohledu pacientů. In Nemocná duše - nemocný mozek: klinická zkušenost a fakta. Sborník přednášek a abstrakt 6. sjezdu České psychiatrické společnosti s mezinárodní účastí. Praha: Galén, 2006, s. 234-235. ISBN 80-7262-420-2.
- **Bareš, M., Brunovský, M., Kopeček, M., Stopková, P., Novák, T., Kožený, J., Vonásková, K., Čermák, J., Höschl, C. Změny prefrontální aktivity jako prediktor odpovědi na různá antidepresiva u pacientů s rezistentní depresí. In Nemocná duše - nemocný mozek: klinická zkušenost a fakta. Sborník přednášek a abstrakt 6. sjezdu České psychiatrické společnosti s mezinárodní účastí. Praha: Galén, 2006, s. 1-3. ISBN 80-7262-420-2.**
- Kopeček, M., Šulák, M., Razska, M., Bareš, M. Účinnost antidepresivních intervencí z pohledu hospitalizovaných pacientů. In Nemocná duše - nemocný mozek: klinická zkušenost a fakta. Sborník přednášek a abstrakt 6. sjezdu České psychiatrické společnosti s mezinárodní účastí. Praha: Galén, 2006, s. 84-86. ISBN 80-7262-420-2.
- Razska, M., Kopeček, M., Bareš, M., Novák, T. Jak hodnotí pacienti změnu nálady a úzkosti v závislosti na použité antidepresivní intervenci. In Nemocná duše - nemocný mozek: klinická zkušenost a fakta. Sborník přednášek a abstrakt 6. sjezdu České psychiatrické společnosti s mezinárodní účastí. Praha: Galén, 2006, s. 227-229. ISBN 80-7262-420-2.
- **Bareš, M., Brunovský, M., Kopeček, M., Novák, T., Stopková, P., Šoš, P., Krajča, V. Depresivní porucha - biologické prediktory efektu léčby - část 2: QEEG prefrontální kordance - rozšířený soubor. In 13. celostátní konference biologické psychiatrie, „Jednota těla a duše“, Luhačovice, 6.-9. června 2007. Psychiatrie, 2007, roč. 11, č. Suppl. 2, s. 15-16. ISSN 1211-7579.**
- **Bareš, M., Kopeček, M., Novák, T., Razska, M., Stopková, P., Šedivá, J. Depresivní porucha - biologické prediktory efektu léčby - část 1: Cholesterol. In 13. celostátní konference biologické psychiatrie, „Jednota těla a duše“, Luhačovice, 6.-9. června 2007. Psychiatrie, 2007, roč. 11, č. Suppl. 2, s. 14-15. ISSN 1211-75 79.**
- Brunovský, M., Bareš, M., Kopeček, M., Stopková, P., Novák, T., Tišlerová, B., Šoš, P., Kožený, J., Höschl, C. Nové metody EEG analýzy (kordance a EEG tomografie) v časné predikci odpovědi na léčbu antidepresivy. In 13. celostátní konference biologické psychiatrie, „Jednota těla a duše“, Luhačovice, 6.-9. června 2007. Psychiatrie, 2007, roč. 11, č. Suppl. 1, s. 21. ISSN 1211-7579.
- **Bareš, M. Rezistentní deprese - léčebné rozvahy. In 13. celostátní konference biologické psychiatrie, „Jednota těla a duše“, Luhačovice, 6.-9. června 2007. Psychiatrie, 2007, roč. 11, č. Suppl. 2, s. 17. ISSN 1211-7579.**
- Preiss M, Bareš M, Kopeček M, Stopková, P. Je harm avoidance prediktorem odpovědi na léčbu? In 13. celostátní konference biologické psychiatrie, „Jednota těla a duše“, Luhačovice, 6.-9. června 2007. Psychiatrie, 2007, roč. 11, č. Suppl. 2, s. 72-73. ISSN 1211-7579.
- **Bareš, M. Depresivní porucha - alternativní pohledy na standardní léčebné postupy. In Raboch, J. Zrzavecká, I. Doubek, P. Nawka, A. Uhlíková, P. Quo**

vadis, psychiatria? Sborník abstrakt VII. sjezdu České psychiatrické společnosti. Praha: Galén, 2008, s. 3-4. ISBN 978-80-7262-567-3.

- Praško, J., Bareš, M., Horáček, J., Praško, J., Bareš, M., Horáček, J., Kopeček, M., Kopřivová, J., Novák, T., Pašková, B., Raszka, M., Tišlerová, B., Záleský, R. et al. Účinnost rTMS u OCD neodpovídající na SSRI. In Raboch, J. Zrzavecká, I. Doubek, P. Nawka, A. Uhlíková, P. Quo vadis, psychiatria? Sborník abstrakt VII. sjezdu České psychiatrické společnosti. Praha: Galén, 2008, s. 178-181. ISBN 978-80-7262-567-3.
- **Bareš, M., Novák, T., Kopeček, M., Stopková, P. Je kombinace antidepresiv účinnější než monoterapie antidepresivem u depresivních pacientů, kteří neodpověděli na předchozí antidepresivní léčby? Retrospektivní analýza. In Duševní poruchy a kvalita péče. Sborník přednášek a abstrakt VIII. Sjezdu Psychiatrické společnosti ČLS JEP s mezinárodní účastí. Brno: Tribun EU s.r.o., 2010, s. 20-22. ISBN 978-80-7399-958-2.**
- Preiss, M., Bareš, M., Novák, T., Dočkalová, E. Temperament a charakter u pacientů s unipolární depresivní poruchou a odpověď na léčbu. In Duševní poruchy a kvalita péče. Sborník přednášek a abstrakt VIII. Sjezdu Psychiatrické společnosti ČLS JEP s mezinárodní účastí. Brno: Tribun EU s.r.o., 2010, s. 269-273. ISBN 978-80-7399-958-2.
- **Bareš, M., Novák, T. Použití kombinace antidepresiv v akutní léčbě rezistentní deprese - otevřená, randomizovaná studie. In Společně na cestě k moderní psychiatrii. Sborník příspěvků, 15. Česko-slovenský psychiatrický sjezd. Brno : Tribun EU s.r.o., 2011, s. 102-105.**
- **Bareš, M., Novák, T., Brunovský, M., Stopková, P., Höschl, C. Predikce odpovědi na antidepresivní intervence u pacientů s bipolární depresí-změna QEEG kordance. In: Civilizace, čas a duševní poruchy. Sborník příspěvků IX. sjezdu Psychiatrické společnosti ČLS JEP. Brno: Tribun EU s.r.o., 2012, s. 116-119. ISBN 978-80-263-0243-8.**

4. Přehledové články

- Hrdlička, M., Propper, L., Bareš, M. Farmakoterapie panické poruchy. Praktický lékař, 1997, roč. 77, č. 12, s. 594-596. ISSN 0032-6739.
- **Bareš, M., Borzová, K., Hrdlička, M., Propper, L. Elektrokonvulzivní léčba v kombinaci s psychofarmaky. Praktický lékař, 1998, roč. 78, č. 2, s. 71-73. ISSN 0032-6739.**
- **Bareš, M., Hrdlička, M., Propper, L. Atypická neuroleptika v léčbě poruch nálady. Česká a slovenská psychiatrie, 1998, roč. 94, č. 1, s. 39-44. ISBN 1212-0383.**
- Propper, L., Hrdlička, M., **Bareš, M.** Sexuální dysfunkce navozené podáváním antidepresiv. Praktický lékař, 1998, roč. 78, č. 1, s. 6-8. ISSN 0032-6739.
- **Bareš, M. Bipolární afektivní porucha. Diagnóza, 1999, roč. 2, č. 38, s. 9. ISSN 1212-3595.**
- **Bareš, M., Borzová, K., Hrdlička, M., Propper, L. Valproát v léčbě bipolární afektivní poruchy. Praktický lékař, 1999, roč. 79, č. 5, s. 282-284. ISSN 0032-6739.**
- **Bareš, M., Hrdlička, M., Propper, L., Borzová, K. Elektrokonvulzivní léčba v pokračovací a udržovací léčbě poruch nálady. Česká a slovenská psychiatrie, 1999, roč. 95, č. 4, s. 212-219. ISSN 1212-0383.**

- Hrdlička, M., Bareš, M., Propper, L. Postavení neuroleptik v léčbě bipolární poruchy. Česká a slovenská psychiatrie, 1999, roč. 95, č. 7, s. 453-461. ISSN 1212-0383.
- Hrdlička, M., Propper, L., Bareš, M. Atypická neuroleptika v léčbě schizofrenie s časným začátkem. Česká a slovenská psychiatrie, 1999, roč. 95, č. 3, s. 157-164. ISSN 1212-0383.
- Propper, L., Hrdlička, M., Bareš, M. Elektrokonvulzivní terapie - úskalí aplikace u extrémních věkových skupin. Praktický lékař, 1999, roč. 79, č. 2, s. 94-95. ISSN 0032-6739.
- Propper, L., Hrdlička, M., Bareš, M. Elektrokonvulzivní terapie: efektivní metoda v léčbě adolescentních psychóz. Česko-slovenská pediatrie, 1999, roč. 54, č.8, s. 433-436. ISSN 0069-2328.
- **Bareš, M. Užití antidepresiv v těhotenství a v laktaci. Psychiatrie, 2000, roč. 4, č. 3, s. 172-178. ISSN 1211-7579.**
- **Bareš, M., Hrdlička, M., Propper, L. Akutní farmakologická léčba psychotické deprese. Česká a slovenská psychiatrie, 2000, roč. 96, č. 2, s. 86-92. ISSN 1212-0383.**
- **Bareš, M., Hrdlička, M., Propper, L. Atypické neuroleptikum olanzapin v léčbě poruch nálady. Praktický lékař, 2000, roč. 80, č. 6, s. 329-332. ISSN 0032-6739.**
- **Bareš, M., Hrdlička, M., Propper, L. Pokračovací a udržovací farmakologická léčba psychotické deprese. Česká a slovenská psychiatrie, 2000, roč. 96, č. 7, s. 357-360. ISSN 1212-0383.**
- Hrdlička, M., Propper, L., Bareš, M. Některé možnosti užití atypických neuroleptik v pedopsychiatrii. Česko-slovenská pediatrie, 2000, roč. 55, č. 9, s. 578-584. ISSN 0069-2328.
- **Bareš, M. Antidepresiva v těhotenství - užití v léčbě depresivní poruchy. Psychiatrie, 2001, roč. 5, č. Suppl. 2, s. 5-7. ISSN 1211-7579.**
- **Bareš, M., Linhartová, L. Lithium, valproát a karbamazepin v léčbě bipolární afektivní poruchy v graviditě a v období po porodu. Praktický lékař, 2001, roč. 81, č. 11, s. 645-648. ISSN 0032-6739.**
- **Bareš, M., Záleský, R. Atypická neuroleptika v léčbě rezistentní obsedantně kompulzivní poruchy. Psychiatrie, 2002, roč. 6, č. 4, s. 222 - 229. ISSN 1211-7579.**
- **Bareš, M. Antidepresiva v léčbě depresivní poruchy v těhotenství a po porodu. Psychiatrie, 2002, roč. 6, č. Suppl. 2, s. 11-18. ISSN 1211-7579.**
- Baudiš, P., Seifertová, D., Bareš, M., Hendrychová, Y. Znovu k otázce nezvládnutého afektu. Diskuse k článku J. Rampáčka, F. Uhlíře a P. Vavříka. Česká a slovenská psychiatrie, 2003, roč. 99, č. 4, s. 213. ISSN 1212-0383.
- Kopeček, M., Bareš, M., Horáček, J., Záleský, R., Škrdlantová, L., Švarc, J. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) v léčbě farmakorezistentní deprese. Kazuistická série. Psychiatrie, 2003, roč. 7, č. 3, s. 168-172. ISSN 1211-7579.
- Kopeček, M., Bares, M., Svarc, J., Dockery, CA., Horacek, J. Hyperprolactinemia after low dose of Amisulpride. Neuroendocrinology Letters, 2004, vol. 25, no. 6, s. 419-422. ISSN 0172-780X.
- **Bareš, M. Léčba depresivní poruchy v pozdním věku. Klinická farmakologie a farmacie, 2004, roč. 18, č. 1, s. 38-44. ISSN 1212-7973.**
- Záleský, R., Horáček, J., Bareš, M., Pašková, B., Praško, J., Bělohlávek, O. Panická porucha s agorafobií: Léčba repetitivní transkraniální magnetickou stimulací (rTMS) a hodnocení regionálního metabolismu mozku (18FDG PET). Kazuistika. Psychiatrie, 2004, roč. 8, č. 1, s. 63-66. ISSN 1211-7579.

- Kopeček, M., Brunovský, M., Bareš, M., Horáček, J. Chronický syndrom depersonalizace a derealizace v obraze 18FDG PET. Kazuistika. Psychiatrie, 2004, roč. 8, č. 4, s. 321-325. ISSN 1211-7579.
- Simová, M., Preiss, M., Bareš, M., Kopeček, M., Ježková, T., Stopková, P., Klose, J. Změny osobnostních rysů v průběhu psychiatrické hospitalizace. Pilotní studie s Cloningerovým dotazníkem temperamentu a charakteru (TCI). Psychiatrie, 2004, roč. 8, č. 4, s. 286-292. ISSN 1211-7579.
- **Bareš, M., Kopeček, M., Brunovský, M., Horáček, J. Kazuistika pacientky trpící muzikálními halucinacemi a obsedantně kompulzivní poruchou. Individulizované 18FDG PET - statistické parametrické mapování a rTMS. Psychiatrie, 2005, roč. 9, č. 1, s. 40-45. ISSN 1211-7579.**
- **Bareš, M., Kopeček, M., Záleský, R. Risperidon v augmentační léčbě panické poruchy: kazuistika pacientky po léčbě repetitivní transkraniální magnetickou stimulací (rTMS). Psychiatrie, 2005, roč. 9, č. 2, s. 125-128. ISSN 1211-7579.**
- Kopeček, M., Bares, M., Horacek, J. Normalization of hyperprolactinaemia after withdrawal of a low dose of amisulpride. Neuroendocrinology Letters, 2005, vol. 26, no. 4, s. 320. ISSN 0172-780X. **IF 1,005.**
- Kopeček, M., Bareš, M., Horáček, J. Odpověď na rTMS v závislosti na mozgovém metabolismu u pacientky s depresivní poruchou. Psychiatrie, 2005, roč. 9, č. 4, s. 317-320. ISSN 1211-7579.
- Kopeček, M., Bares, M., Mohr, P. Ziprasidone-induced galactorrhea: A case report. Neuroendocrinology Letters, 2005, vol. 26, no. 1, s. 69-70. ISSN 0172-780X. **IF 1,005.**
- Kopeček, M., Bares, M., Mohr, P. Ziprasidone-induced galactorrhea: A case report. Review Series of Psychiatry, 2005, vol. 7, no. 5, s. 85-86. ISSN 1401-9302.
- Kopeček, M., Bareš, M. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) v léčbě deprese. Přehled publikovaných studií. Psychiatrie, 2004, roč. 8, č. 2, s. 117-132. ISSN 1211-7579.
- Kopeček, M., Brunovsky, M., Bares, M., Spaniel, F., Novak, T., Dockery, CA., Horacek, J. Regional cerebral metabolic abnormalities in individual patients with non-quantitative 18FDG PET and qEEG (LORETA). Psychiatrie, 2005, roč. 9, č. Suppl. 3, s. 56-63. ISSN 1211-7579.
- Loučimová, B., Preiss, M., Chrzová, D., Bareš, M. Příspěvek k validizaci dotazníku temperamentu a charakteru C.R.Cloningerova pomocí životního příběhu. Kasuistická studie. Psychiatrie, 2005, roč. 9, č. 1, s. 5-13. ISSN 1211-7579.
- Zalesky, R., Paskova, B., Horacek, J., Novak, T., Bares, M., Prasko, J. Transcranial magnetic stimulation in Tourette Syndrome with obsessive-compulsive disorder and regional brain metabolism (18FDG PET). A case report. Psychiatrie, 2005, roč. 9, č. 3, s. 228-232. ISSN 1211-7579.
- **Bareš, M., Kopeček, M. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) a deprese. Psychiatrie, 2005, roč. 9, č. Suppl. 3, s. 69-80. ISSN 1211-7579.**
- Preiss, M., Kučerová, H., Bareš, M., Dušánková, E. Kognitivní funkce v průběhu depresivní poruchy. Úvod do problematiky. Psychiatrie, 2005, roč. 9, č. Suppl. 3, s. 64-68. ISSN 1211-7579.
- Seifertová, D., Mohr, P., Bareš, M., Herman, E., Horáček, J., Praško, J., Strunzová, V. Léčba psychofarmaky v těhotenství a kojení. Sanquis, 2005, roč. 7, č. 38, s. 35-37. ISSN 1212-6535.

- **Bareš, M., Mohr, P., Hendrychová, Y., Kopeček, M., Mohapl, M. Vagová stimulace (VNS) v léčbě rezistentní depresivní poruchy - 1. rok zkušeností. Psychiatrie, 2006, roč. 10, č. 1, s. 18-20. ISSN 1211-7579.**
- **Bareš, M., Kopeček, M. Léčba psychotické deprese - akutní a pokračovací farmakologická léčba. Psychiatrie pro praxi, 2006, roč. 7, č. 1, s. 29-33. ISSN 1213-0508.**
- Kopecek, M., Bares, M., Horacek, J., Mohr, P. Low-dose risperidone augmentation of antidepressants or anxiolytics is associated with hyperprolactinemia. Neuroendocrinology Letters, 2006, vol. 27, no. 6, s. 803-806. ISSN 0172-780X. IF 0, 924.
- Seifertová, D., Bareš, M., Kopeček, M. Léčba farmakorezistentní deprese. Farmakoterapie, 2005, roč. 1, č. 6 s. 589-594. ISSN 1801-1209.
- Seifertová, D., Bareš, M., Kopeček, M. Antipsychotika v léčbě farmakorezistentní deprese. Psychiatrie pro Praxi, 2006, roč. 7, č. 6, s. 122-125. ISSN 1213-0508.
- **Bareš, M., Kopeček, M. Rezistentní deprese - úvod do definice a klasifikace. Psychiatrie, 2006, roč. 10, č. Suppl. 3, s. 45-48. ISSN 1211-7579.**
- **Bareš, M., Kopeček, M. Úvod do biologické léčby rezistentní depresivní poruchy. Psychiatrie pro praxi, 2006, roč. 7, č. 6, s. 276-280. ISSN 1213-0508.**
- Kopecek, M., Sos, P., Brunovsky, M., Bares, M., Stopkova, P., Krajca, V. Can prefrontal theta cordance differentiate between depression recovery and dissimulation? Neuroendocrinology Letters, 2007, vol. 28, no. 4, s. 524-526. ISSN 0172-780X. IF 1,443.
- **Bareš, M., Novák, T., Stopková, P., Šóš, P. Pravostranná, prefrontální, nízkofrekvenční repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) v léčbě depresivní poruchy. Psychiatrie, 2007, roč. 11, č. Suppl. 3, s. 84-88. ISSN 1211-7579.**
- Kopeček, M., Bareš, M. Shrnutí výsledků studie STAR*D. Psychiatrie, 2007, roč. 11, č. 1, s. 48-50. ISSN 1211-7579.
- Kopecek, M., Tislerova, B., Sos, P., Bares, M., Novak, T., Krajca, V., Brunovsky, M. QEEG changes during switch from depression to hypomania/mania: a case report. Neuroendocrinology Letters, 2008, vol. 29, no. 3, s. 295-302. ISSN 0172-780X. IF 1,359.
- **Bareš, M., Novák, T. Úloha kyseliny listové v léčbě depresivní poruchy a predikci odpovědi na léčbu antidepressiv. Psychiatrie, 2008, roč. 12, č. 1, s. 34-39. ISSN 1211-7579.**
- **Bareš, M., Kopeček, M., Šóš, P., Novák, T., Brunovský, M., Stopková, P. et al. Dvojitě slepá, paralelní, randomizovaná studie porovnávající účinnost 1 Hz repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) a venlafaxinu ER v léčbě rezistentní deprese: Diskuse k protokolu. Psychiatrie, 2008, roč. 12, č. Suppl. 3, s. 4-6. ISSN 1211-7579.**
- Šóš, P., Brunovský, M., Horáček, J., et al. Využití kordanční analýzy a elektromagnetické tomografie ke sledování změn elektrické mozkové aktivity během léčby depresivní poruchy. Psychiatrie, 2008, roč. 12, č. Suppl. 3, s. 167-171. ISSN: 1211-7579.
- **Bareš, M. Atypická antipsychotika v augmentaci antidepressiv v léčbě depresivní poruchy. Psychiatrie pro praxi, 2009, roč. 10, č. 3, s. 122-124. ISSN 1213-0508.**
- Novák, T., Bareš, M. Antidepressiva v léčbě bipolární deprese. Psychiatrie pro praxi, 2009, roč. 10, č. 2, s. 72-75. ISSN 1213-0508.

- Bareš, M., Novák, T. **Kombinace antidepresiv v akutní léčbě rezistentní depresivní poruchy: přehled randomizovaných studií.** *Psychiatrie*, 2010, roč. 14, č. 1, s. 27-33. ISSN 1211-7579.
- Bareš, M., Novák, T. **Zvýšení dávky antidepresiva při nedostatečné odpovědi na léčbu u pacientů s depresivní poruchou.** *Psychiatrie pro praxi*, 2010, roč. 11, č. 2, s. 59-61. ISSN 1213-0508.

5. Přednášky na odborných setkáních

- Bareš, M. Epidemiologie schizofrenie, Edukační program WPA o schizofrenii, schůze Psychiatrické společnosti JEP, Praha, Duben 1996.
- Bareš, M. Elektrokonvulzivní terapie v léčbě poruch nálady a úzkostných poruch, 1. sjezd České psychiatrické společnosti, Špindlerův mlýn, Červen 1996.
- Bareš, M., Borzová K. Neočekávaná smrt praktické lékařky - případ Alzheimerovy choroby, zasedání České psychiatrické společnosti, Praha, Leden 1997.
- Bareš, M. Epidemiologie schizofrenie, Edukační program WPA o schizofrenii, Seminář PL, Opava, Březen 1997.
- Bareš, M., Borzová, K. Kombinované užití ECT a psychofarmak, 8. Celostátní konference biologické psychiatrie, Luhačovice, Červen 1997.
- Bareš, M. Atypická neuroleptika v léčbě poruch nálady, 8. Celostátní konference biologické psychiatrie, Luhačovice, Červen 1997.
- Bareš, M. Farmakoterapie schizofrenie, Předatestační kurz IPVZ, Praha, Říjen 1997.
- Bareš, M. Elektrokonvulzivní léčba v udržování a léčbě afektivních poruch, 2. sjezd České psychiatrické společnosti, Špindlerův mlýn, Červen 1998.
- Bareš, M. Bipolární afektivní porucha - některé aspekty léčeb, 2. sjezd České psychiatrické společnosti, Špindlerův mlýn, Červen 1998.
- Bareš, M. Atypická neuroleptika v léčbě poruch nálady, 41. Česko-slovenská psychofarmakologická konference, Lázně Jeseník, Leden 1999.
- Bareš, M. Psychotická deprese a její léčba, 9. Celostátní konference biologické psychiatrie s mezinárodní účastí, Luhačovice, Červen 1999.
- Bareš, M. Jsou atypická neuroleptika účinná v léčbě poruch nálady a jak fungují?, 3. sjezd České psychiatrické společnosti, Špindlerův mlýn, Červen 2000.
- Bareš, M. Psychotické deprese a jejich léčba, Dětská psychiatrická klinika FNM, Praha, Listopad 2000.
- Bareš, M. Užití antidepresiv v těhotenství a v laktaci, 43. Česko-slovenská psychofarmakologická konference, Lázně Jeseník, Leden 2001.
- Bareš, M. Léčba psychofarmaky v graviditě a v laktaci, Předatestační kurz IPVZ, Praha, Duben 2001.
- Bareš, M. Užití antidepresiv v léčbě depresivních poruch během těhotenství a po porodu, Psychiatrická klinika Lékařské fakulty Plzeň UK Praha, Květen 2001.
- Bareš, M. Antidepresiva během těhotenství – užití v léčbě depresivních poruch, 10. Celostátní konference biologické psychiatrie, Luhačovice, Červen 2001.
- Bareš, M. Placebo odpověď v léčbě depresivní poruchy. Použití v klinické praxi. 44. Česko-slovenská psychofarmakologická konference, Lázně Jeseník, Leden 2002.

- Bareš, M. Léčba refrakterní deprese, 45. Česko-slovenská psychofarmakologická konference, Lázně Jeseník, Leden 2003.
- Bareš, M. Sponzoring v medicíně, schůze Psychiatrické společnosti JEP, Praha, Duben 2003.
- Bareš, M. Léčba pacienta s rezistentní depresí, 11. Celostátní konference biologické psychiatrie, Luhačovice, Červen 2003.
- Bareš, M., Kopeček M. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) v léčbě deprese. 11. Celostátní konference biologické psychiatrie, Luhačovice, Červen 2003.
- Bareš, M. Léčba pacienta s rezistentní depresí, 11. Celostátní konference biologické psychiatrie, Luhačovice, Červen 2003.
- Bareš, M. Depresivní porucha v praxi praktického lékaře, schůze Společnosti všeobecného lékařství, Nemocnice na Homolce, Praha, Květen 2004.
- Bareš, M. Léčba psychotické deprese – akutní a pokračovací léčba, 47. Česko-slovenská psychofarmakologická konference, Lázně Jeseník, Leden 2005.
- Bareš, M. Léčba rezistentní deprese - definice klasifikace a problémů výzkumu, 12. Konference biologické psychiatrie, Luhačovice, Červen 2005.
- Bareš, M., Kopeček M. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace /rTMS/ v léčbě depresivní poruchy, 5. konference Centra neuropsychiatrických studií, Nový Vojíšov, Zář 2005.
- Bareš, M., Kopeček, M. Rezistentní deprese - problémy výzkumu, 6. konference Centra neuropsychiatrických studií, Kamenice nad Lipou, Říjen 2006.
- Bareš, M. Rezistentní deprese - léčebné rozvahy, 13. Celostátní konference biologické psychiatrie, Luhačovice, Červen 2007.
- Bareš, M., Brunovský, M., Kopeček, M., Novák, T., Stopková, P., Šoš, P., Krajča. V. Depresivní porucha - biologické prediktory - část 2: QEEG prefrontální kordance - rozšířený soubor, 13. Celostátní konference biologické psychiatrie, Luhačovice, Červen 2007.
- Bareš, M., Kopeček, M., Novák, T., Razska, M., Stopková, P., Šedivá, J. Depresivní porucha - biologické prediktory efektu léčby - část 1: Cholesterol, 13. Celostátní konference biologické psychiatrie, Luhačovice, Červen 2007.
- Bareš, M., Novák, T., Šoš, P., Stopková, P. 1 Hz rTMS pravého dorsolaterálního prefrontálního kortexu v léčbě rezistentní deprese, 7. konference Centra neuropsychiatrických studií, Adršpašsko-teplické skály, Zdoňov, Říjen 2007.
- Bareš, M. Depresivní porucha - alternativní pohledy na standardní léčebné postupy, 7. Sjezd české psychiatrické společnosti, Špindlerův Mlýn, Červen 2008.
- Bares, M., Brunovsky, M., Kopecek, M., Novak, T., Stopkova, P., Kozeny, J., Sos, P., Krajca, V., Höschl, C. The decrease of prefrontal theta QEEG cordance value predicts response to venlafaxine treatment in patients with resistant depression. 16th Congress of Psychiatry, European Psychiatric Association, Nice, Franice, duben 2008
- Bareš, M., Novák, T., Kopeček, M., Šoš, P., Stopková, P., Brunovský, M., Kožený, J., Höschl C. Nízkofrekvenční (1Hz), repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) v léčbě rezistentní deprese v porovnání s venlafaxinem ER. Výsledky dvojité slepé, randomizované studie, 14. Celostátní konference biologické psychiatrie s mezinárodní účastí, Luhačovice, Červen 2009.
- Bareš, M., Novák, T. Léčba rezistentní deprese – zvýšení dávky, monoterapie nebo kombinace, 14. Celostátní konference biologické psychiatrie s mezinárodní účastí, Luhačovice, Červen 2009.
- Bareš, M., Kopeček, M., Novák, T., Stopková, P., Šoš, P., Brunovský, M., Kožený, J., Höschl, C. Účinnost léčby rezistentní deprese 1Hz, pravostrannou, rTMS v porovnání

s venlafaxinem ER. Výsledky dvojité slepé randomizované studie, 9. konference Centra neuropsychiatrických studií, Znojmo, Říjen 2009.

- Bareš, M., Brunovský, M., Novák, T., Kopeček, M., Stopková, P., Krajča, V., Šóš, P., Höschl, C. QEEG kordance jako nástroj predikce odpovědi na antidepresiva u pacientů s rezistentní depresí, 52. Česko-slovenská psychofarmakologická konference, Lázně Jeseník, Leden 2010.
- Bareš, M., Novák, T., Brunovský, M. QEEG kordance a možnost jejího použití v predikci odpovědi na léčbu bipolární deprese, 9. konference Centra neuropsychiatrických studií, Deštné v Orlických horách, Listopad 2010.
- Bareš, M. Použití klinického obrazu depresivní poruchy a jeho změny pro volbu léčby depresivní poruchy. Klinické zkušenosti versus nálezy výzkumných studií, 53. Česko-slovenská psychofarmakologická konference, Lázně Jeseník, Leden 2011.
- Bareš, M., Novák, T. Časné zlepšení depresivní symptomatiky v predikci odpovědi na antidepresiva u pacientů s rezistentní depresí. Otevřená, naturalistická studie. 53. Česko-slovenská psychofarmakologická konference, Lázně Jeseník, Leden 2011.
- Bareš M. The relevance of electroencephalography in antidepressant treatment outcome. 9th Congress of Biological Psychiatry, World Federation of Societies of Biological Psychiatry, Praha, Červen 2011
- Bareš, M., Novák, T. Použití kombinace antidepresiv v akutní léčbě rezistentní deprese - otevřená, randomizovaná studie. 15. Česko-slovenský psychiatrický sjezd, Brno, Říjen 2011
- Bares, M. The prediction of response to antidepressants. Psychiatry Congress 2011, Die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Berlín, Německá spolková republika, Listopad 2011.
- Bares, M., Novák, T., Höschl, C. Prediction of therapeutic outcome in treatment resistant depression. 20th European Congress of Psychiatry, European Psychiatric Association, Praha, Česká republika, březen 2012
- Bareš, M., Novák, T., Brunovský, M., Stopková, P., Höschl, C. Predikce odpovědi na antidepresivní intervence u pacientů s bipolární depresí-změna QEEG kordance. IX. sjezd Psychiatrické společnosti ČLS JEP, Špindlerův Mlýn, Česká republika, červen 2012.

