

**Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta**

Studijní program: Gerontologie



MUDr. Tomáš Richter

Antiagregační účinky citalopramu

Anti-platelet effects of citalopram

Disertační práce

Školitel: Prof.MUDr.Štefan Alušík,CSc.

Praha 2014

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 29.05.2014

MUDr. Tomáš Richter

Podpis

Identifikační záznam:

RICHTER, Tomáš. Antiagregační účinky citalopramu. (Anti-platelet effects of citalopram). Praha, 2014. 86 s., 4 příl. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Geriatrická klinika 1.LF UK a VFN. Školitel Prof.MUDr.Štefan Alušík, CSc.

Poděkování

Předkládaná práce vznikala s velkou podporou mnohých spolupracovníků, bez jejichž odborných konzultací, rad a připomínek by nebyla dokončena. Zvláštní a velké poděkování patří mému školiteli, panu prof.MUDr.Štefanu Alušíkovi, CSc, který je mým velkým učitelem ve vědecké práci a odborníkem, který mě zasvětil do tajů a krás geriatrické farmakologie. Velký dík patří i panu Doc.MUDr.Zoltánu Palúchovi, Ph.D. MBA za laboratorní zpracování výsledků i za jeho výraznou pomoc a podporu při publikování výsledků této práce. Žádná věda se dnes neobejde bez statistického zpracování výsledků. Na tomto místě tímto děkuji paní Mgr.Jeleně Skibové z IKEMu.Současně patří dík i paní Prof.MUDr.Evě Topinkové,CSc, mojí laskavé „šéfové“, bez jejíž podpory bych disertaci nedokončil.

Velké poděkování patří i mým blízkým, kteří mi vytvořili časový prostor k vědecké práci, i omluva za čas, který jim nemohl být věnován.

Obsah

Poděkování.....	4.
Abstrakt (CZ).....	7.
Abstrakt (EN).....	9.
Úvod	
Antiagregační účinek citalopramu.....	11.
Patofyziologie serotoninu.....	11.
Trombocyty.....	15.
Adheze destiček.....	16.
Trombocyty a serotonin.....	17.
Destičkové receptory.....	21.
Destičkové transportéry.....	25.
Laboratorní metody a měření účinků SSRI na destičky.....	29.
Citalopram.....	30.
Klinické aspekty a krvácivé projevy při užívání SSRI.....	32.
Cíl práce.....	44.
Soubor pacientů a vyšetřovací metody.....	45.

Výsledky.....	51.
Diskuse.....	57
Gerontologický aspekt	63.
Perspektiva.....	67.
Závěr.....	67.
Literatura.....	68.

Abstrakt

Úvod

Citalopram je preferovaným lékem v léčbě deprese, který patří do skupiny léků se zpětným vychytáváním serotoninu (SSRI). Při dlouhodobém užívání vede k výraznému poklesu serotoninu v trombocytech. U léčených se popisují častější krvácivé projevy, vysvětlované jeho antiagregačním účinkem, který více či méně platí i pro ostatní přípravky ze skupiny SSRI.

Cíl práce

Cílem práce bylo zjistit:

- a, zda léčba citalopramem (2 týdny) ovlivní koncentrace tromboxanu B2 v plazmě
- b, zda je závislost mezi očekávaným poklesem tromboxanu B2 a koncentrací citalopramu v plazmě

Metody a soubor pacientů

V souboru starých a polymorbidních pacientů jsme provedli klinické a laboratorní vyšetření před a po 14-denní léčbě citalopramem v dávce 20 mg denně. Kromě jiných vyšetření jsme sledovali koncentrace tromboxanu a citalopramu v plazmě. Ze 160 pacientů, u kterých jsme zahájili vyšetření, bylo k hodnocení zavzato 78 pacientů.

Výsledky

V naší studii jsme prokázali, že i krátkodobá léčba citalopramem vedla k významnému poklesu koncentrace tromboxanu B2 v plazmě a míra suprese tromboxanu B2 korelovala s vyšší koncentrací citalopramu v plazmě. Zajímavý byl i

fakt, že koncentrace citalopramu v našem souboru značně převyšovaly obvyklé koncentrace u mladších jedinců při stejné dávce citalopramu.

Závěr

Léčba citalopramem vede k supresi tromboxanu B2 v plazmě, která koreluje s výškou dosažených koncentrací citalopramu. Tento efekt lze prokázat už po 14-denní léčbě. Dosažené koncentrace citalopramu v plazmě u starých pacientů jsou při stejné dávce výrazně vyšší než u mladších jedinců a často přesahují doporučené terapeutické rozmezí.

Abstract

Introduction

Citalopram is a preferred medication used for the treatment of depression and belongs to a group known as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). When used on a long-term basis, it leads to a significant decrease of serotonin in thrombocytes. Citalopram-treated patients often display haemorrhagia that is explained by its anti-platelet effect, which is also - more or less - the case for other medications from the SSRI group.

Aim of the Thesis

The aim of the thesis was to find out:

- a) Whether citalopram treatment (2 weeks) has influence on the plasma concentration of thromboxane B₂;
- b) Whether there is a relation between the expected decrease of thromboxane B₂ levels and the plasma concentration of citalopram.

Methods and Patient Population

We carried out clinical and laboratory tests on a study population consisting of elderly and polymorbid patients who underwent a 14-day citalopram treatment with daily doses of 20mg. Among other tests, we observed the plasma concentration of thromboxane and citalopram. Out of 160 patients examined, 78 patients were assessed.

Results

Our study has proved that even a short-term citalopram treatment results to a significant increase in the plasma concentration of thromboxane B₂ and the suppression rate of thromboxane B₂ correlates with the higher plasma concentration of citalopram. An interesting fact is that the concentration of citalopram in our

population considerably exceeded the usual concentrations in younger patients taking the same dose of citalopram.

Conclusion

Citalopram treatment results in suppression of the plasma concentration of thromboxane B₂ and correlates with the amount of citalopram concentrations. This effect can be evidenced after a mere 14-day treatment. The plasma concentrations of citalopram (administered in the same doses) achieved in old patients are considerably higher than in younger patients and they often exceeded the recommended interval.

Úvod.

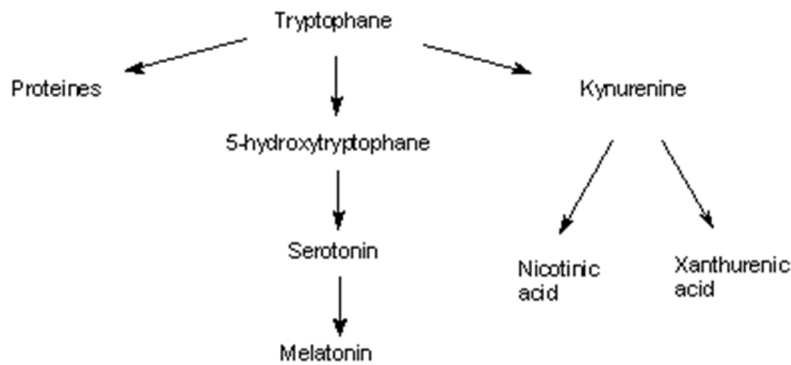
Antiagregační účinek citalopramu

Citalopram je preferovaným lékem v léčbě deprese. Patří do skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Prolongované užívání SSRI vede k výraznému poklesu serotoninu v trombocytech (1,2). Serotonin způsobuje vazokonstrikci a aktivaci destiček. Jeho úloha v koagulaci se pokládala za málo významnou. Klinická pozorování však ukazují, že pacienti léčení inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) mají vyšší výskyt krvácivých příhod, zejména do gastrointestinálního traktu (3-5). Mechanismus účinku se vysvětloval antiagregačním působením SSRI. I u pacientů léčených aspirinem SSRI dále prohlubovaly inhibiční efekt na trombocyty (6).

Patofyziologie serotoninu

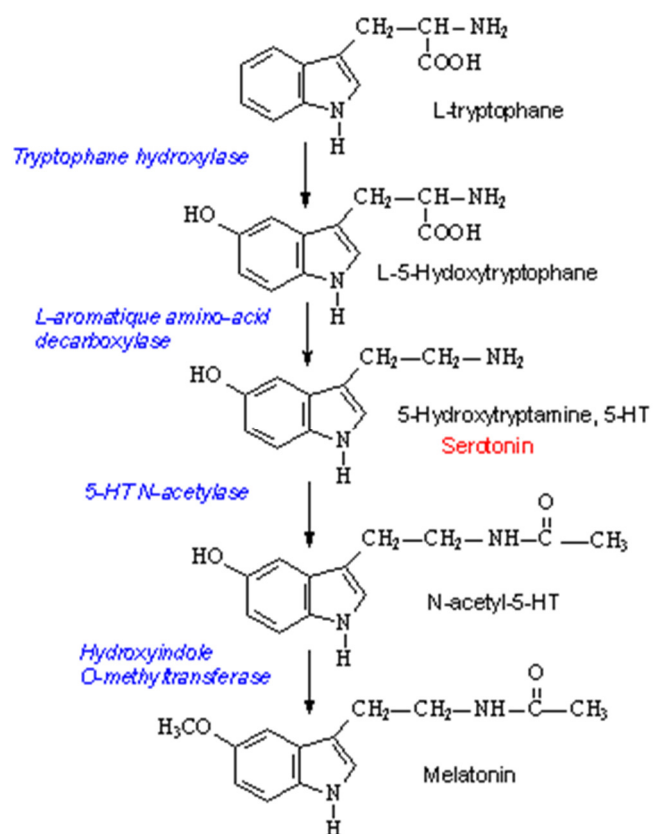
Serotonin (5-hydroxytryptamin) byl poprvé izolován a pojmenován v roce 1948 (7) a dodnes není zcela zmapováno jeho působení v organismu (8). Už 10 let předtím byl popsán v literatuře pod názvem enteramin (9) a až později se ukázalo, že enteramin a serotonin jsou identické (10). Serotonin je neurotransmitter, který má důležitou úlohu v ovlivňování mnohých stavů jako je agrese, bolest, strach, spánek, chuť k jídlu, migréna, zvracení a nejnověji se ukazuje jeho úloha v jiných oblastech, jako např. v metabolismu kostí, hemostáze, regulaci krevního tlaku, ovlivňování zánětu apod. (11-16). Serotonin vzniká hydroxylací a dekarboxylací L-tryptofanu (obr.1).

Obr.1 Metabolismus tryptofanu

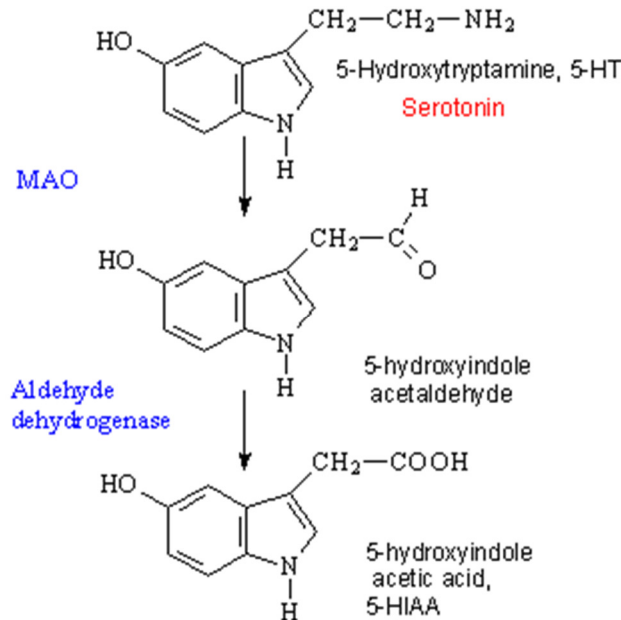


Má podobnou chemickou strukturu jako melatonin a patří do skupiny tzv. indolalkylaminů (obr.2). V organismu se syntetizuje v neuronech mozkového kmene a v gastrointestinálním traktu. Klíčovým enzymem syntézy serotoninu je tryptofan hydroxyláza (Tph). Před 10 lety se ukázalo, že Tph má dvě izoformy –Tph1 a Tph2 (17). Výskyt Tph2 je omezen na nervové buňky, kdežto Tph1 se vyskytuje v ostatních non-neuronálních tkáních. Serotonin syntetizovaný v mozku ovlivňuje pozornost, chování a termoregulaci. Odhaduje se, že serotonin syntetizovaný v mozku představuje 1-2% z celkového množství serotoninu v organismu. Až 95% serotoninu se tvoří v chromatinových buňkách gastrointestinálního traktu, odkud se uvolňuje do cirkulace. Odtud je vychytáván trombocyty prostřednictvím specifických transportérů (18). Malé množství zůstává v krvi, působí jako hormon a ovlivňuje např. metabolismus kostí. Serotonin syntetizovaný v gastrointestinálním

Obr.2. Syntéza serotoninu a melatoninu



Obr.3. Degradace serotoninu



traktu ovlivňuje motilitu gastrointestinálního traktu, vasokonstrikci, kontrakce uteru, bronchokonstrikci. Serotonin je metabolizován převážně monoaminoxidázou (MAO) a vylučován močí jako 5-hydroxyindoloctová kyselina (obr.3).

Již v roce 1979 Peroutka a Snyder (19-20) identifikovali v mozku dva druhy receptorů, na které se váže serotonin, 5-HT₁ a 5-HT₂, později se skupina receptorů dále rozšiřovala a doplňovala novými objevy. Dnes se receptory člení do 7 skupin, některé z nich se dále rozdělují na další podskupiny. U některých nových receptorů není jejich úloha známa (21), i když se v této oblasti intenzivně zkoumá (22-23). Receptor 5-HT_{1A} se převážně vyskytuje v mozku, periferně hlavně v plexus myentericus v gastrointestinálním traktu (24). Je kódován genem, který je lokalizován na chromozomu 5q11.2-q13. Gen pro receptor 5-HT_{2A} je lokalizován na chromozomu 13q14-q21. Receptor 5-HT_{2A} je kromě mozku poměrně hojně zastoupen i v periferních orgánech a zprostředkuje konstrikční odpověď hladké svaloviny (bronchy, uterus, močový trakt), vasokonstrikci /vasodilataci, agregaci trombocytů a zvyšuje permeabilitu kapilár (21,24). Serotonin v mozku je produkován

presynaptickými neurony, hlavně v mostu a horní části mozkového kmene. Pokud se naváže na postsynaptické receptory, zůstává účinný, dokud není odstraněn pumpami zpětného vychytávání nebo degradován monoaminoxidázou. Příčinou serotoninové intoxikace je nadměrná stimulace postsynaptických serotoninových receptorů v CNS, zejména při užívání SSRI. Protože serotonin neprochází hematoencefalickou bariérou, zvýšení koncentrací periferního serotoninu např. u karcinoidu nevyvolá CNS projevy (25). Ve vztahu k serotoninovému syndromu mají největší význam receptory 5-HT_{1A} a 5-HT_{2A}. Z hlediska klinické symptomatologie se nadměrné stimulaci 5-HT_{1A} připisují projevy jako hyperaktivita, hyperreflexie a anxieta, a stimulaci 5-HT_{2A} hypertermie, poruchy koordinace a neuromuskulární dráždivost.

Trombocyty

Trombocyty neboli krevní destičky jsou bezjaderné krevní elementy, které se podílí na procesu zástavy krvácení a srážení krve. Krevní destička má oválný tvar (disku), velikosti 2-4 μm , a tloušťce 0,5-1 μm . Trombocyt nemá jádro, ale obsahuje organely jako např. mitochondrie a Golgiho aparát. Trombocyty vznikají z megakaryocytů v kostní dřeni. Megakaryocyty, podobně jako ostatní krevní buňky, vznikají z hemopoetických kmenových buněk. Na základě unikátní schopnosti megakaryocytů - endomitózy - podstupují mnohotnou replikaci kyseliny deoxyribonukleové (DNA) bez dělení buňky a výsledkem jsou obrovské buňky megakaryocytů. Megakaryocyty vysouvají své výběžky do sinusoidů kostní dřene a jejich úlomky se uvolňují do krve. Úlomky se účinkem krevního proudu dále fragmentují na jednotlivé trombocyty. Z jednoho megakaryocytu vznikne až 5000 krevních destiček. Z celkového množství trombocytů se 1/3 nachází ve slezině, zbytek v cirkulaci. Za normálních okolností je životnost trombocytu 8-10 dní. Aby udržel rovnovážný stav, organismus musí denně vyprodukovat aspoň 1×10^{11} trombocytů k udržení normálního počtu trombocytů a produkce se za některých okolností ještě může zvýšit. Vznik a fungování megakaryocytů a formování trombocytů je regulováno na mnoha úrovních četnými cytokiny včetně trombopoetinu faktoru-1 stromálních buněk, interleukinu-3, 6, 11 a růstového faktoru pro mastocyty (také Steel faktor, SCF-stem cell factor, c-kit ligand)

Obrat destiček

Pro stanovení obratu destiček se využívá kvantifikace subpopulace mladých nezralých destiček. V roce 1969 Ingram a Coopersmith (26) poprvé popsali, že nově tvořené destičky obsahují ribonukleovou kyselinu (RNA), která je barvitelná metylenovou modří a má charakteristický vzhled při pozorování ve světelném mikroskopu („retikulované“ trombocyty). Nově tvořené destičky mohou být pozorovány také fluorescenčním barvením a také průtokovou cytometrií.

Adheze destiček- počátek trombotické kaskády

Proces aktivace destiček, agregace a následná tvorba trombu je často iniciována adhezí destiček k poškozené cévní stěně. Subendoteliální struktury, které spouštějí reaktivitu destiček, zahrnují různé typy kolagenu, von Willebrand faktor, fibronektin a jiné adhezivní proteiny jako je vitronektin a trombospondin. Na povrchu destiček je exprimovaných několik kolagen-vázcích proteinů, které také ovlivňují kolagenem indukovanou adhezi destiček. Tyto receptory zahrnují GP IV, GP VI a integrin $\alpha 2\beta 1$. Receptorový komplex GP Ib/IX/V je klíčovým jak pro adhezi, tak i pro aktivaci destiček. Při poškození cévní stěny se tento komplex váže na von Willebrand faktor a ten způsobí, že destičky adherují na subendotel v místě poškození. Kromě toho von Willebrand faktor navázaný na komplex GP Ib/IX/V transformuje receptor GP IIb/IIIa do aktivního stavu a tento receptor pak váže další von Willebrand faktor nebo fibrinogen s vysokou afinitou.

Tab.1 Agonisté, ligandy a receptory důležité pro funkci destiček.

Funkce	Receptory	Ligandy/Agonisté
Adheze	GPIb/V/IX	vWF
	GPIa/IIa	Kolagen
Aktivace a amplifikace	PAR-1	Trombin
	P2Y ₁ , P2Y ₁₂	ADP
	5-HT _{2A}	Serotonin
	TP $\alpha\beta$, TP β	TXA ₂
	α_{2A}	Epinefrin
Agregace	Aktivovaný GPIIb/IIIa	Fibrinogen

TXA₂= thromboxan A₂

Trombocyty a serotonin

Trombocyty obsahují 3 hlavní druhy intracelulárních granulí, ve kterých se shromažďují a koncentrují různé chemické látky: alfa granula, lysosomální granula a densní granula.

Alfa granula obsahují proteiny důležité pro adhezi, jako je von Willebrand faktor, trombospondin a fibrinogen, jakož i inhibitory proteáz, růstový faktor, koagulační faktory a imunoglobulin G. Lysozomy obsahují celou řadu hydrolytických enzymů, které se uplatňují v eliminaci cirkulujících trombocytárních agregátů a potenciálně i v obraně organismu. Densní granula obsahují extrémně vysoké koncentrace látek malých molekul, jako jsou ADP, ATP, serotonin a kalcium. Densní granula participují v hemostáze několika způsoby, např. ADP aktivuje okolní trombocyty a serotonin způsobuje vazokonstrikci. Serotonin se po uvolnění ve vztahu k agregaci uplatňuje prostřednictvím receptoru 5-HT_{2A} na trombocytech (1). Shromažďování serotoninu v trombocytech se uskutečňuje prostřednictvím tzv. serotoninových transportérů

SERT (nebo také 5-HTT). SERT se vyskytují v různých tkáních včetně mozku. Z dosavadních poznatků se zdá, že mozkové a trombocytární transportní proteiny jsou identické. Tricyklická antidepresiva, ale zejména SSRI, blokují funkci SERT a tím reuptake serotoninu do neuronů a také uskladňování serotoninu v trombocytech. Proto byly trombocyty používány jako model pro monitorování účinků antidepresiv (2,27). Prolongované užívání SSRI má za následek významné snížení obsahu serotoninu v trombocytech (1,2).

Aktivace destiček

Trombocyty jsou aktivovány prostřednictvím mnoha faktorů, např. obnaženým kolagenem, trombinem, ADP, TXA2 a jinými faktory.

Proces aktivace destiček probíhá v několika fázích:

- ligand-receptorová interakce
- přenos (transdukce) signálu do nitra krevní destičky
- specifická odpověď stimulované krevní destičky

Při aktivaci krevní destičky dochází uvnitř buňky k těmto pochodům:

- k přesunu nitrobuněčného vápníku (koncentrace volných Ca^{2+} se zvýší)
- ke změnám membránové struktury:

- a) přetočení membrány (fenomén flip-flop)
- b) poškození membrány s následnou tvorbou membránových mikročástic

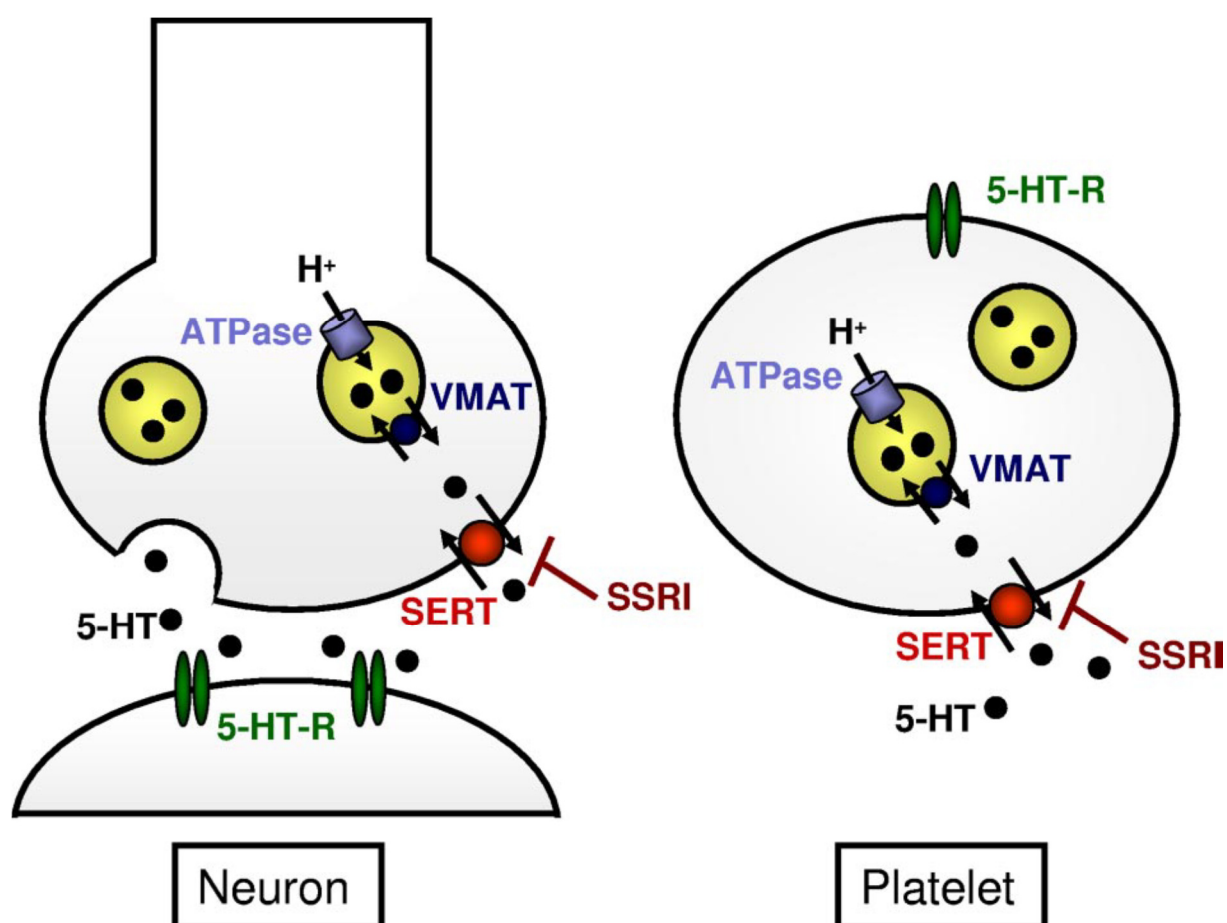
V důsledku aktivace destiček dochází k:

- a) expresi receptorů GP IIb/IIIa (až 100 000 na jednom trombocytu)
- b) sekreci aktivních látek, např. TXA2
- c) změně tvaru kontraktilní bílkoviny a cytoskeletu

Při aktivaci destiček dojde ke změně tvaru z diskoidního na sférický. Při aktivaci má rozhodující úlohu translokace intracelulárního kalcia, které vede k uvolňování ADP z denzních granul a aktivaci P2Y1 a P2Y12 ADP receptorů (28). Kalcium vede také k aktivaci fosfolipázy A2, která spouští metabolismus arachidonové kyseliny, který vyústí v produkci tromboxanu A2. Kromě tromboxanu dochází k uvolňování serotoninu, adrenalinu a ADP. Procesy nastartované aktivací umožní agregaci destiček.

V destičkách, podobně jako v mozku, se nachází receptor 5-HT2A. Agregační odpověď indukovaná serotoninem prostřednictvím tohoto receptoru se ukázala jako slabá (28). Jiné práce však ukázaly, že specifická blokáda 5-HT2A receptoru snižovala trombotické příhody nejen v experimentu (29-31), ale i v klinice (32,33). Mnohem častěji než přímé inhibitory 5-HT2A receptoru se v klinice užívají inhibitory 5-HT transporterů (SERT), obr. 4. SSRI jsou dnes široce používanou skupinou léčiv, z nichž citalopram je lékem první volby při léčbě deprese. Schopnost SSRI ovlivňovat protrombotické působení serotoninu může být vysvětleno působením na několika místech současně (34-38). Někteří autoři se domnívají, že význam serotoninu v koagulaci a jeho ovlivňování je v současnosti podceňováno a jeho úloha je daleko významnější (39).

Obr.4.Schéma transportu a uskladňování serotoninu v neuronech a trombocytech, působení SSRI na SERT.Uskladňování v densních granulech je zprostředkováno VMAT(SLC18A) (40,41).Energie pro transport je poskytována vakuolární H⁺ - ATPázou. 5-HT-R= serotoninový receptor. Podle Jedlitschky et al (18).



Destičkové receptory

Aktivita destiček je kontrolována různými receptory na povrchu destiček, které regulují různé funkce. Tyto receptory jsou ovlivňovány širokým spektrem agonistů (stimulantů) a adhezivních proteinů. Tyto pochody vedou ke dvěma různým procesům:

- 1) stimulaci různých interních pochodů, které mají za následek další aktivaci destiček a uvolnění obsahu granul
- 2) zvyšují kapacitu destiček pro vazbu adhezivních proteinů destiček vedoucích k tvorbě trombu.

Transmembránové receptory

Do této skupiny patří např. trombinový receptor, ADP receptory, prostaglandinové receptory, lipidové a chemokinové receptory.

Trombinový receptor

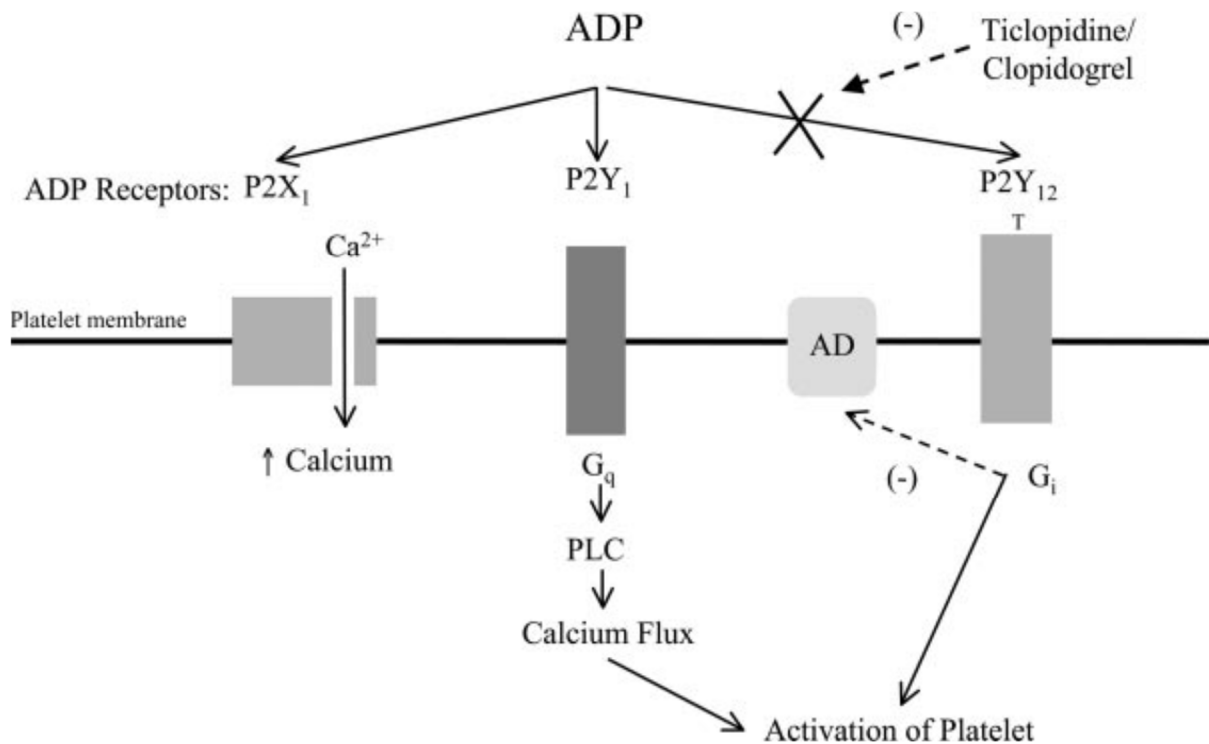
Trombinový receptor je nejvýznamnější receptor z rodiny 7-transmembránových receptorů. Poprvé byl identifikován jako proteázou aktivovaný receptor-1 (PAR-1) (42). Jiné PAR receptory přítomné na povrchu destiček zahrnují PAR2 (není aktivován trombinem) a PAR4 receptor.

Purinergní receptory destiček (ADP receptory)

Mezi purinergní receptory na destičkách patří receptor P2X₁, P2Y₁ a P2Y₁₂. Receptor P2X₁, jehož agonistou je adenosin trifosfát (ATP), se účastní procesu změny tvaru trombocytu při průniku extracelulárního kalcia do trombocytů a zesiluje odpověď trombocytu na procesy zprostředkované jinými agonisty (43). ADP je

fyziologický agonista, který působí na oba receptory P2Y1 a P2Y12 (44,45). Aktivace receptoru P2Y1 má za následek přechodnou změnu tvaru, intracelulární mobilizaci kalcia, uvolnění obsahu granul s jinými mediátory a finálně iniciuje slabou a přechodnou fázi agregace (43,44). Přesto, že ke kompletní agregaci je nutná aktivace obou receptorů (P2Y1 a P2Y12) (46), významnější úlohu v agregaci má receptor P2Y12. Jeho aktivace vyvolá celou řadu intracelulárních pochodů, které mají za následek mobilizaci kalcia, uvolnění obsahu granul, tvorbu tromboxanu A₂, aktivaci glykoproteinu IIb/IIIa receptoru, který vede k zesílení agregace a stabilizaci destičkových agregátů (45-47). Proto blokáda receptoru P2Y12 je klíčová, protože brání aktivaci i agregaci a předchází vzniku destičkového trombu. Z klinického pohledu mezi inhibitory P2Y12 receptoru patří thienopyridiny, z první generace tiklopidin, z druhé klopidoogrel a v klinickém zkoušení je celá řada nových přípravků (48-50). Schéma aktivace všech tří receptorů je uvedeno na obr.5.

Obr.5 .Schéma podle Freedmanové (51) znázorňující aktivaci tří receptorů prostřednictvím ADP. Aktivace receptoru P2Y₁₂ je blokována ticlopidinem a klopidoogrelem. AD- adenyl cykláza, PLC-fosfolipáza C



19

Integriny

Integriny jsou adhezivní a signální molekuly, které se skládají ze dvou podjednotek – heterodimerů alfa a beta spojených nekovalentní vazbou. Za normálních okolností existují ve stavu s nízkou nebo vysokou afinitou a ten je ovlivňován signalizací v cytoplazmě a fosforylací jejich cytoplasmatických domén. V destičkách jsou 3 skupiny integrinů, zmíníme se jen o nejvýznamnějším.

Glykoprotein IIb/IIIa

Přesto, že destičky nemají jádro, jak jsme se zmiňovali již dříve, mají zachovány mnohé signální cesty, které nacházíme v buňkách s jádrem. Aktivace destiček je výsledkem rychlé série různých signálních cest, zahrnujících aktivaci tyrozin kinázy,

serin/treonin kinázy a aktivaci lipidové kinázy. U nestimulovaných destiček je hlavní destičkový integrin GP IIb/IIIa v neaktivním stavu a funguje jako nízko-afinitní receptor pro fibrinogen. Tento integrin je unikátní a vyskytuje se jenom v destičkách.

Po stimulaci dochází k interakci mezi fibrinogenem a GPIIb/III, k tvorbě intercelulárních můstků mezi destičkami a k agregaci destiček. Změna extracelulární domény GP IIb/IIIa umožňuje vazbu na fibrinogen plazmy s vysokou afinitou. Tato primární fáze může být reverzibilní, nebo dalšími pochody (včetně mobilizace kalcia, fosforylace tyrozinu, aktivace metabolismu fosfoinozitudu a reorganizace cytoskeletu) se stává ireverzibilní. Agregace destiček je kompletně blokována, pokud zablokujeme 80% povrchového DP IIb/IIIa receptoru (52).

Sekrece a nábor (recruitment) destiček

Po stimulaci a agregaci destičky se uvolňují různé látky, které vedou k aktivaci dalších cirkulujících destiček. Proces náboru (přitahování) dalších destiček se nazývá recruitment. Podobně jako aktivace a agregace je i proces recruitment

balancováním mezi protrombotickými a antitrombotickými silami. Jednou z nejlépe charakterizovaných látek uvolňovaných destičkami, které vedou k náboru destiček, je tromboxan. Tromboxan není preformován v granulech, ale je tvořen destičkami po stimulaci. Po aktivaci destiček dochází k uvolnění kyseliny arachidonové z membránových fosfolipidů působením fosfolipázy A2 a C. Katalytická aktivita prostaglandin (PG)H-syntázy metabolizuje arachidonovou kyselinu na

prostaglandiny (53). Aspirin inhibuje cyklooxygenázovou aktivitu PGH-syntázy, která blokuje metabolismus kyseliny arachidonové na prostaglandin H₂(PGH₂), prekurzor tromboxanu A₂(TXA₂) a jiné cyklické prostanoidy (prostacyklin a jiné prostaglandiny). Destičky syntetizují a uvolňují TXA₂ po stimulaci agonisty jako je kolagen, trombin nebo ADP (54,55). TXA₂ uvolněný destičkami se váže na tromboxanové receptory destiček (54,55). Tyto pak aktivují fosfolipázu C a uvolňují intracelulární kalcium. Zvýšení intracelulárního kalcia zesiluje stimulaci destiček a má za následek další syntézu a uvolnění dalšího ADP a TXA₂ z aktivovaných destiček. Obojí - ADP i TXA₂ - funguje jako pozitivní zpětná vazba a vede k agregaci destiček a k náboru dalších. U zdravých jedinců i pacientů s aterosklerotickým postižením cév vede podání aspirinu (v závislosti na dávce) k inhibici destičkové

cyklooxygenázy už po jednorázové aplikaci aspirinu. Vzhledem k ireverzibilní inhibici cyklooxygenázy aspirinem trvá efekt aspirinu po celou dobu života destičky, tj. kolem 10 dní. Aktivita cyklooxygenázy se obnoví až u nových destiček, které jsou uvolňovány do cirkulace. Antiagregační účinek aspirinu je výrazný, pokud na destičky působí relativně slabý agonista. Pokud na destičky působí silný agonista, (např. trombin, který dokáže aktivovat destičky i bez přítomnosti TXA₂), účinek aspirinu je slabý, za určitých okolností žádný. Aspirin nezabránil v experimentu aktivaci destiček vyvolané smykovým stresem ani adhezi destiček (56). Klinické studie prokázaly účinnost aspirinu v primární i sekundární prevenci srdečního infarktu, ischemického iktu a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Přes prokázanou účinnost riziko recidiv cévních příhod u pacientů užívajících aspirin zůstává relativně vysoké - odhaduje se na 8-18% po dvou letech.

Destičkové transportéry

V transportu endogenních metabolitů, signálních molekul a léčiv se uplatňují dvě hlavní proteinové superfamilie. První skupinu tvoří tzv. **ABC** proteiny s přibližně 50 geny, které se člení na 7 subfamilií (57,58). Druhou skupinu představují tzv. **SLC** (solute carriers) transportéry, kterých je více než 300 a dělí se na 55 subfamilií (59,60). V destičkách se vyskytují zastupci obou skupin.

Nejznámějším reprezentantem první skupiny (ABC) transporterů je ABCB1 protein, lépe známý jako P-glykoprotein. Původně byl identifikován na základě své schopnosti vyvolat rezistenci na celou řadu cytotoxických léčiv (strukturálně nepodobných) u nádorových buněk (multiléková rezistence). Vyskytuje se hlavně v tkáních s funkcí bariéry např. střeva, tkání hematoencefalické bariéry, ale nevyskytuje se v destičkách. Nicméně některé schopnosti P-glykoproteinu sdílejí členové C větve ABC famílie, tzv. MRP transportéry. Členové subfamílie, např. MRP4, jsou výrazně zastoupeny v destičkách. Zajišťují transport anionů, léků a celé řady signálních molekul, včetně arachidonátu a purinových nukleotidových mediátorů.

Druhá skupina (SLC) transportérů je složena z různých typů nosičů a zajišťuje transport širokého spektra substrátů, jako jsou živiny, ionty, cukry aminokyseliny,

nukleotidy, vitamíny a léčiva. Z této skupiny je v destičkách nejvíce zastoupen transporter serotoninu (SERT, SLC6A4).

ABC transportéry v destičkách

MRP4 (ABCC4) transportér

Vysoká koncentrace ADP uvnitř densních granul (až 0,6M) je zřejmě způsobena aktivním transportem proteinem. Předpokládá se, že za aktivní transport odpovídá glykoprotein označovaný jako MRP4. Kromě plazmatické membrány se vyskytuje také v membráně densních granul. Kromě ADP MRP4 transportéry lokalizované v plazmatické membráně mohou transportovat i jiné látky, hlavně navenek, jako jsou thromboxan A2 a leukotrieny, léky (aspirin) apod. Efekt transportérů MRP4 je blokován dipyridamolem, i když hlavní účinek dipyridamolu je inhibice fosfodiesteráz (61).

Z dalších transportérů přitahují pozornost zejména MRP1 (ABCC1) a MRP3 (ABCC3), i transportéry ze skupiny ABCA a ABCB, ale jejich funkce není ještě přesně popsána.

SLC transportéry v destičkách

Serotoninový transportér

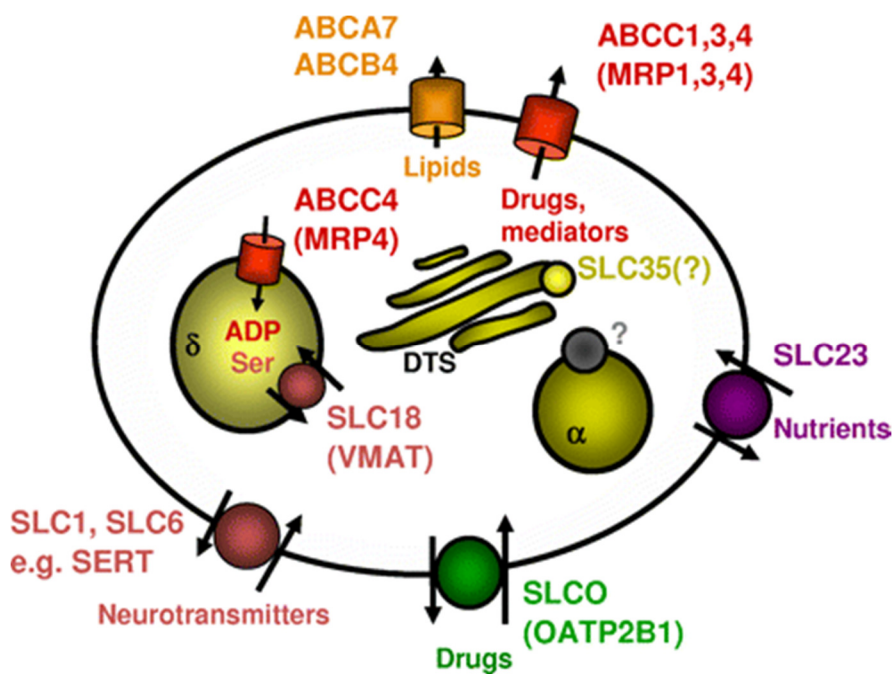
Serotonin je shromažďován v densních granulech destiček a pokud je uvolněn, uplatňuje se v agregaci prostřednictvím serotoninového receptoru (5-HT_{2A}) na destičkách. Navíc vykazuje silné vazomotorní vlastnosti pravděpodobně stimulací serotoninových receptorů v endoteliálních buňkách, čímž ovlivňuje produkci oxidu dusnatého NO (62). Proces shromažďování serotoninu v destičkách má dva stupně: prvním je transport serotoninu z cirkulace do cytosolu trombocytu přes plazmatickou membránu destiček. Tento transport zajišťuje SERT(5-HTT). Druhým je transport

přes membránu denzních granul. Serotoninové transportéry jsou identické v mozku i trombocytech. Transport probíhá tak, že serotonin se váže na rozpoznávací místo transportéru a společně s iontem Na^+ se transportuje dovnitř přes membránu. Současně probíhá translokace iontu K^+ , který se transportuje ven z buňky. Současný opačný transport K^+ je charakteristický pro SERT v rámci SLC6 rodiny (63).

OATP transportéry

OATP (organic anion –transporting polypeptide) se uplatňují hlavně v transportu živin a léčiv. Jejich aktivní úloha v transportu léčiv do destiček byla dobře popsána u statinů (64).

Obr. 6 Destičkové transportéry SLC a ABC, které jsou lokalizovány nejenom v plazmatické membráně, ale i ve vnitřních kompartmentech jako jsou densní (delta) a alfa granula a jiné intracelulární systémy, densní tubulární systém (DTS) apod., mají důležitou úlohu v absorpci, sekvestraci a uvolňování mediátorů, které ovlivňují funkci destiček. Podle Jedlitschky a kol. (18).



Laboratorní metody a měření efektu SSRI na funkci destiček

Vlivem SSRI na funkci destiček se zabývala celá řada prací za použití různých laboratorních metod (1,2,6,39, 65-68). Při hodnocení antiagregačního efektu léčby, zejména aspirinu, při použití různých laboratorních metod, se mezi výsledky zjišťovala slabá nebo žádná korelace. Světelná agregometrie (light-transmission aggregometry, LTA) je hůře standardizovaná technika citlivá na mnohé faktory (69). Dříve se často používaly metody vyšetření stabilnějších metabolitů TXA₂-zejména 11-dehydrothromboxanu B₂ v moči. Neúplná suprese thromboxanu představuje pro nositele zvýšené kardiovaskulární riziko (70). Ukázalo se však, že až 30% močových metabolitů pochází z extra-destičkových zdrojů a některé okolnosti, např. zánětlivé procesy, mohou tento podíl dále zvyšovat (71). Naproti tomu vyšetření sérových koncentrací thromboxanu B₂ (TXB₂) se dnes pokládá za nejspecifičtější test pro měření účinku aspirinu na destičky (72) a donedávna i pro hodnocení účinku jiných antiagregancií. Při hodnocení léčiv inhibujících receptor P₂Y₁₂ pomocí ADP indukované agregace hodnocené LTA dochází k nadhodnocování počtů non-responderů, pravděpodobně v důsledku interakce s oběma receptory P₂Y₁ a P₂Y₁₂. Za nejslibnější se t.č. pokládá metoda VerifyNow P₂Y₁₂ a měření VASP (vasodilator stimulated phosphoprotein) fosforylace pomocí průtokové cytometrie (73,74). V práci při sledování efektu citalopramu jsme zvolili metodu vyšetření thromboxanu B₂ v plazmě. Teoretickým předpokladem byla práce Tsenga a kol. (68), který laboratorně prokázal, že citalopram specificky inhibuje kolagenem vyvolanou agregaci destiček. V experimentu citalopram inhiboval konvulxinem indukovanou agregaci a aktivaci integrinu alfa₂bbeta₃. Kromě toho citalopram inhiboval sekreci alfa granul i denzních granul. Po přeléčení citalopramem bylo kolagenem indukované uvolňování thromboxanu A₂ oslabené.

Metodu vyšetření thromboxanu v naší studii jsme zvolili z několika důvodů: 1) prokázaná souvislost citalopramu (i ostatních SSRI) a thromboxanu B₂ v experimentu, 2) na našem pracovišti jsme měli dlouhodobé zkušenosti s vyšetřováním metabolitů TXA₂ v moči i v posledních letech i v plazmě (75-77),

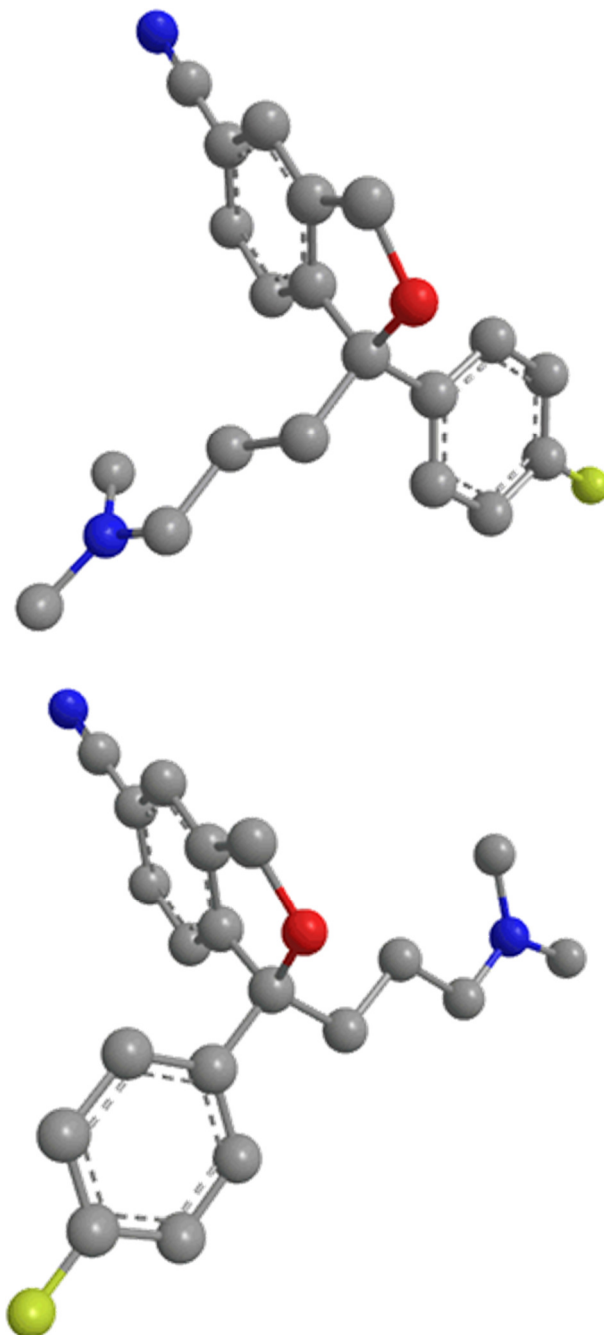
3) všichni pacienti v souboru užívali aspirin a při jeho užívání je to v současnosti nejvhodnější metoda pro hodnocení antiagregačního účinku.

Citalopram

Farmakologická charakteristika citalopramu

Po perorálním podání se citalopram rychle absorbuje a maximální koncentrace v plazmě dosahuje za 1 až 4 hodiny po podání. Jeho poločas je kolem 35 hodin. Při podávání jednou za den se rovnovážný stav dosáhne za 7 dní. Je vysoce lipofilní a má jedno chirální centrum. V plazmě se váže na proteiny z 80%. Citalopram je racemická směs dvou izomerů, S- a R-citalopramu (50/50). Inhibici zpětného vychytávání serotoninu způsobuje především S- citalopram. Biologická dostupnost po perorálním podání dosahuje 80%. Biotransformace probíhá hlavně v játrech. Na demethylaci citalopramu v játrech se uplatňují CYP 3A4 a CYP 2C19. Hlavními metabolity jsou demethylcitalopram (DCT) a didemethylcitalopram (DDCT). Asi 12-23% podaného citalopramu se vylučuje do moče v nezměněné formě a asi 10% se vyloučí stolicí. SSRI u starých jedinců mají sníženou renální clearance a prodloužený biologický poločas. Mezi podávanou dávkou a plazmatickými koncentracemi je zde vysoká lineární korelace (78). I když se terapeutické koncentrace v plazmě při monitorování léčby udávají v širokém rozmezí, po doporučení nižších dávek (79-81) pokládali někteří autoři koncentraci citalopramu nad 50ng/ml už za vysokou (82). Na druhé straně pacienti s hodnotami nad 50ng/ml dosahovali lepších terapeutických výsledků a měli kratší dobu hospitalizace.

Obr.7. Dva enantiomery citalopramu-nahoře S-citalopram, pod ním R-citalopram



Klinické aspekty a krvácivé projevy při užívání SSRI

Za poslední dekádu byla provedena celá řada klinických studií sledujících riziko krvácení při léčbě SSRI, zejména studií sledujících krvácení do gastrointestinálního traktu (tab.2). Kvalita těchto studií je různá a také heterogenita studií brání jednoznačnému závěru. Výsledky těchto studií může ovlivňovat celá řada faktorů, jako jsou např. další současně užívané léky, komorbidity apod. Studie ukázaly, že léčiva ze skupiny SSRI s vysokou afinitou k SERT mají vyšší riziko krvácení do GIT (98,100). Mezi tato léčiva patří clomipramin, fluoxetin, sertralin a paroxetin. Do skupiny se středně vysokou afinitou k SERT patří citalopram, fluvoxamin a serotonin-norepinefrin reuptake inhibitor –venlafaxin (100).

Tab. 2. Epidemiologické studie sledující krvácení do gastrointestinálního traktu při léčbě SSRI. (Upraveno podle 83).

Citace	Charakteristika studie	Výsledky a závěry
de Abajo et al 1999 (84)	Populační „case-control“ studie 1651 pacientů s UGIB a 248 s vředy 10,000 pacientů-kontrolní skupina	RR 3.0; 95% CI, 2.1-4.4 pro GI krvácení se SSRIs RR 0.8; 95% CI, 0.1-2.4 pro GI krvácení a non-SSRI antidepressiva SSRI + NSAIDs zvyšují riziko UGIB více než každá skupina samostatně – RR 15.6; 95% CI, 6.6-36.6 Žádná asociace s vředy
Dunn et al 2000 (85)	Prospektivní kohortová studie na monitorování preskribce/událostí 103 krvácení v expozici	RR UGIB 1.30; 95% CI, 0.75-2.27 vs. neuživatelé SSRI RR UGIB pro SSRI vs. venlafaxine 0.75; 95% CI, 0.5-

Citace	Charakteristika studie	Výsledky a závěry
	237609 pacient/měsíců	1.7
van Walraven et al 2001 (86)	Retrospektivní kohortová studie 317,824 starších pacientů sledovaných >130,000 pacient/roků	U silnějších SSRI byla vyšší pravděpodobnost GI krvácení vs. slabší SSRI; RR 1.10; 95% CI, 1.02-1.19 Vyšší riziko bylo u starších pacientů a u pacientů s předešlým GI krvácením
Dalton et al 2003 (87)	Populační kohortová studie	Užívání SSRI zvyšovalo riziko hospitalizace pro UGIB více než trojnásobně; po přerušení léčby se riziko vrátilo k normě Riziko se zvyšovalo s užíváním aspirinu a NSA
Meijer et al 2004 (88)	196 pacientů hospitalizovaných pro primární diagnózu abnormálního krvácení 972 pacientů kontrolní skupiny podle věku a pohlaví	Významně vyšší riziko pro hospitalizaci pro léky se střední a vysokou schopností inhibice zpětného vychytávání serotoninu vs. léky s nízkou schopností (OR 1.9; 95% CI, 1.1-3.5 and OR 2.6, 95% CI 1.4-4.8)
Tata et al 2005 (89)	Případová kontrolovaná studie 11,261 pacientů s UGIB 53,156 pacientů kontrolní skupiny přiřazených podle	Léčba s SSRI a NSA byla spojená se zvýšeným rizikem krvácení Kombinace SSRI a NSA riziko

Citace	Charakteristika studie	Výsledky a závěry
	věku, pohlaví a všeobecné praxe	krvácení výrazně nezvyšovala
Weissinger et al 2006 (90)	Retrospektivní případová studie 579 hospitalizovaných pacientů pro GI krvácení 1000 pacientů v kontrolní skupině přiřazených podle věku a pohlaví	Léčba s SSRI byla spojená s vyšším krvácením LGIB, ale ne s UGIB Zvýšené riziko představovala kombinovaná léčba SSRI+NSA nebo aspirin
Helin-Salmivaara et al 2007 (91)	Případová kontrolní studie u neinstitucionalizovaných rezidentů 9191 pacientů se závažným UGIB 41,780 pacientů kontrolní skupiny přiřazených individuálně	Riziko vážného UGIB bylo větší u léčených SSRI a v kombinaci SSRI+ NSA v porovnání s kontrolou Riziko kombinace SSRI + NSAID bylo vyšší než NSA samotných
Ziegelstein et al 2007 (92)	Retrospektivní studie 158 pacientů s ACS užívajících SSRI Kontrolní skupina bez léčby SSRI Všichni pacienti byli léčeni inhibitory IIb/IIIa a téměř všichni také užívali aspirin, klopidogrel a heparin	U pacientů užívajících SSRI se krvácení vyskytovalo častěji (37,3% v 26,6%), naproti tomu nebyl rozdíl u závažných forem krvácení
de Abajo et al 2008 (93)	Kontrolovaná případová studie 1,321 pacientů	Pacienti s GI krvácením užívali významně více SSRI nebo

Citace	Charakteristika studie	Výsledky a závěry
	s UGIB a 10,000 pacientů kontrolní skupiny přiřazených podle věku, pohlaví a kalendářního roku	venlafaxinu Používání NSA zvyšovalo asociaci mezi SSRI a krvácením
Lewis et al 2008 (94)	Prospektivní případová kontrolovaná studie 359 hospitalizovaných pacientů pro UGIB, perforaci nebo benigní obstrukci žaludku 1889 pacientů kontrolní skupiny ze stejného regionu	Používání středně a vysoce účinných SSRI bylo asociováno s častější hospitalizací pro GI toxicitu (OR 2.0; 95% CI, 1.4-3.0).
Opatrny et al 2008 (95)	Případová-kontrolovaná studie 4,028 pacientů s GI krvácením 40,171 pacientů kontrolní skupina	SSRIs a venlafaxin-vyšší riziko krvácení TCAs-neprokázáno vyšší riziko krvácení
Vidal et al 2008 (96)	Prospektivní populační případová kontrolovaná studie 2813 pacientů s UGIB 7193 přiřazených kontrol	UGIB u pacientů užívajících SSRIs + NSA: žádný rozdíl oproti skupině jenom s NSA Dávka SSRI a afinita pro SERT nezvyšovala riziko krvácení
Targownik et al 2009 (5)	Populační případová kontrolovaná analýza 1,552 pacientů	Užívání SSRI zvyšovalo riziko krvácení SSRI + NSAID kombinace

Citace	Charakteristika studie	Výsledky a závěry
	<p>hospitalizovaných pro UGIB</p> <p>Kontrolní skupina:68,590</p> <p>přiřazených ambulantních</p> <p>pacientů bez anamnézy</p> <p>UGIB</p>	<p>nezvyšovala riziko krvácení</p> <p>více než NSA samotné</p> <p>PPI léčba snižovala riziko</p> <p>krvácení ve vztahu k léčbě</p> <p>SSRIs</p>
<p>Dall et al</p> <p>2009 (97)</p>	<p>Populační případová</p> <p>kontrolovaná studie</p> <p>3652 pacientů s vážným</p> <p>UGIB</p> <p>36,502 pacientů kontrolní</p> <p>skupiny přiřazených podle</p> <p>věku a pohlaví</p>	<p>Signifikantně zvýšené riziko</p> <p>UGIB u pacientů s SSRI</p> <p>Riziko krvácení nezáviselo na</p> <p>dávce a pohlaví a bylo vyšší u</p> <p>pacientů ve věku nad 55 let</p> <p>Riziko UGIB bylo zvýšené při</p> <p>léčbě fluoxetinem,sertralinem a</p> <p>citalopramem,ne u ostatních</p> <p>SSRIs</p> <p>Kombinace SSRI+NSA s/nebo</p> <p>bez aspirinu zvyšovala riziko</p> <p>UGIB</p>
<p>Barbui et al</p> <p>2009 (4)</p>	<p>Případová kontrolovaná</p> <p>studie</p> <p>11,025 pacientů</p> <p>vyšetřovaných pro krvácivé</p> <p>abnormality</p> <p>Kontrolní skupina 21 846</p> <p>pacientů</p> <p>1008 pacientů přijatých pro</p> <p>GI krvácení</p> <p>Kontrola: 1990 přiřazených</p> <p>vhodných subjektů</p>	<p>Antidepressiva jako skupina</p> <p>zvyšovaly riziko GI krvácení,</p> <p>ale nezvyšovaly riziko každého</p> <p>krvácení</p> <p>SSRIs a TCAs nezvyšovaly</p> <p>riziko GI krvácení</p>
<p>Carvajal et al</p>	<p>Prospektivní případová</p>	<p>Nebylo zjištěno zvýšené riziko</p>

Citace	Charakteristika studie	Výsledky a závěry
2011 (98)	kontrolovaná studie 581případů akutního UGIB 1358 pacientů v kontrolní skupině přiřazovaných podle věku, pohlaví a doby přijetí	pro UGIB (OR 1.06; 95% CI, 0.57-1.96)
Verdel et al 2011 (99)	Populační případová kontrolovaná studie 28,289 případů hospitalizovaných pro krvácení (GI, intrakraniální a genitální u žen) 50,786 pacientů kontrolní skupiny	Užívání antidepresiv mělo vliv na všechny tři typy krvácení Nebyl prokázán vztah mezi stupněm afinity pro SERT nebo serotoninový receptor a zvýšeným rizikem pro žádný typ krvácení

Vysvětlivky: ACS-akutní koronární syndrom , CI-konfidenční interval, GI-gastrointestinální, LGIB-krvácení z dolní části GIT, NSA-nesteroidní antirevmatika, OR- odds ratio; RR-relativní riziko, SERT-serotoninový transporter, SSRI-inhibitor zpětného vychytávání serotoninu, TCA-tricyklické antidepresivum, UGIB-krvácení z horní částí GI;

Schalekamp a kol. použil k analýze data z databáze v Holandsku, která zahrnuje kolem 2 milionů pacientů léčených warfarinem. Autoři zjistili, že léčba s SSRI byla spojena s nevelkým zvýšením krvácení, ale ne krvácením do gastrointestinálního traktu (101). Rozsáhlá studie, která sledovala efekt užívaných SSRI v perioperačním období po velkém chirurgickém zákroku, byla provedena v USA. Analýza zahrnovala 530 416 pacientů z 375 amerických nemocnic. V perioperačním období užívalo SSRI 72 540 pacientů (13,7%). Užívání SSRI bylo spojeno se zvýšeným rizikem v celé řadě sledovaných parametrů včetně krvácení a mortality během hospitalizace (102). Problematika SSRI je zvláště aktuální u starších jedinců. Na jedné straně je to skupina, která nejvíce profituje z léčby, a na druhé straně riziko komplikací je u nich

nejvyšší. O této problematice podrobně pojednal nedávno de Abajo (103). I když se v posledních letech diskutuje o tom, zda v perioperačním období převažují nežádoucí účinky nebo pozitiva léčby SSRI, neexistují v současnosti žádná oficiální doporučení, jak postupovat. Obvykle se zavedená léčba SSRI ponechává i v perioperačním období u většiny pacientů a přerušuje se jenom u pacientů s vysokým rizikem krvácení (104). Přehled studií za posledních 5 let, zabývajících se SSRI a zejména perioperačním krvácením a jinými ukazateli, uvádí tabulka 3.

Tab.3. Klinické studie publikované v posledních 5 letech sledující některé komplikace v perioperačním období u pacientů léčených SSRI.

Studie	Charakteristika studie	Výsledky	Závěry
Ortopedická chirurgie			
Dall 2014 (105)	<ul style="list-style-type: none"> Retrospektivní studie pacientů s operací kýčle(2007-12) Primární ukazatel:intraoperační ztráta krve Sekundární ukazatel:potřeba transfuze 1318 pacientů (83 užívali SSRI, 33 jiná antidepresiva 1202 bez antidepresiv 	<ul style="list-style-type: none"> Průměrná krevní ztráta:350ml Adjustovaná ztráta u užívajících SSRI 93ml (95% CI 38-147) vs. Neužívající(-50ml (95% CI -125-25) Z hlediska potřeby transfuze žádné rozdíly nebyly zjištěny 	<ul style="list-style-type: none"> Vyšší krevní ztráta byla pacientů užívajících SSRI, ale bez potřeby většího počtu transfuzí není třeba žádná změna guidelines ohledně SSRI

Seitz 2013(106)	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektivní kohortová studie u pacientů nad 66 let, operovaných po zlomenině krčku stehenní kosti (2003-2009) • Primární ukazatel: potřeba transfuze • Sekundární: potřeba dalších krevních derivátů, krvácení, hematomy, pobyt na JIP, 30-denní mortalita • 11 384 pacientů, (6668 užívalo SSRI, 2816 bez SSRI, 1900- dřívější uživatelé SSRI) 	<ul style="list-style-type: none"> • Potřeba transfuze byla mnohem větší u pacientů užívajících SSRI • U sekundárních ukazatelů nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl • V podskupině pacientů užívajících současně antiagregační léčbu bylo riziko potřeby transfuze vyšší v obou skupinách 	<p>U starších pacientů užívajících SSRI je u operace kyčle vyšší riziko potřeby transfuze, přičemž morbidita a mortalita nebyly zvýšené</p> <p>Současná antiagregační léčba zvyšovala riziko potřeby transfuze</p>
Tavakoli 2012 (107)	Retrospektivní případová kontrolovaná studie u pacientů s operací kolena(endoprotéza)	<ul style="list-style-type: none"> • Žádný významný rozdíl v krevních ztrátách nebyl zjištěn mezi 2 skupinami (p=0.436) • Žádné rozdíly 	<ul style="list-style-type: none"> • Serotonergní léčba není asociována s vyšším rizikem krvácení

	<ul style="list-style-type: none"> • Primární ukazatel:peroperační krevní ztráta • Sekundární: hematologické laboratorní parametry, potřeba transfuze • 194 pacientů (71 užívalo serotonergní medikaci) 	<p>v laboratorních parametrech nebyly zjištěny</p> <p>Krevní transfuze nebyly třeba ani v jedné skupině</p>	
van Haelst 2010 (108)	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektivní kohortová studie u pacientů s artroplastikou kyčle • Primární ukazatele: intraoperativní krevní ztráty • Sekundární:potřeba transfuze • 380 pacientů(66 užívalo SSRI a 29 jiná antidepresiva) • 285 kontrolní skupina bez antidepresiv 	<ul style="list-style-type: none"> • Rozdíly v krevních ztrátách:ve skupině s SSRI- 661ml vs kontrolní skupina 566ml: (95 mL, 95% CI 9 - 181) • Žádné rozdíly v potřebě krevní transfuze v jednotlivých skupinách 	U pacientů s SSRI byly vyšší krevní ztráty, ale z klinického hlediska to bylo nevýznamné
	•	•	•
Kardiochirurgie (CABG)			
Tully 2012 (109)	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektivní observační studie u pacientů podstupujících CABG 	<ul style="list-style-type: none"> • Žádný rozdíl v krvácení mezi dvěma skupinami, včetně pacientů na 	<ul style="list-style-type: none"> • SSRI nezvyšovaly • riziko pooperačního

	<ul style="list-style-type: none"> • Primární ukazatele: pooperační krvácení, potřeba transfuze krve a krevních derivátů, reoperace, GI krvácení • Sekundární ukazatele: pooperační morbidita a 30denní mortalita • 4136 pacientů (105 na SSRI , 4031 bez antidepresiv) 	<p>antiagregační léčbě</p> <ul style="list-style-type: none"> • V pooperačním období renální dysfunkce i prolongovaná ventilace byla významně vyšší v SSRI skupině • Žádné rozdíly nebyly v celkové mortalitě 	<p>krvácení ani mortalitu u pacientů s CAGB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compliance antidepresiv • nemůže být potvrzená
Xiong 2010 (110)	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektivní observační studie • Primární ukazatele: reoperace pro krvácení • Sekundární ukazatele: potřeba transfuze pooperačně, pokles hematokritu o více než 15% pooperačně, • 4794 (246 na SSRI, 4548-kontrola, bez antidepresiv) 	<ul style="list-style-type: none"> • Reoperace pro krvácení: SSRI skupina 3.3% vs. neužívající 2.6% (p=0.56); OR 1.14 (95% CI 0.52 to 2.47) • Žádný signifikantní rozdíl v krevních transfuzích: OR 1.04 (95% CI 0.75 - 1.44) 	<ul style="list-style-type: none"> • Užívání SSRI nebylo spojeno s častějším krvácením, rozdíly nebyly zjištěny ani u dalších sledovaných ukazatelů
Kim 2009 (111)	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektivní analýza pacientů podstupujících CABG • Primární ukazatele: hospitalizační mortalita nebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinace (mortalita + krvácení) : SSRI skupina 9.4% vs. non-SSRI 8.2%, OR 1.03 (95% CI 	<ul style="list-style-type: none"> • Zvýšené riziko u pacientů léčených SSRI nebylo zjištěno

	<p>krvácivá příhoda</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekundární ukazatele: rehospitalizace do 30 dní • 1380 pacientů (1076 na SSRI and 304 – jiná antidepresiva) 	<p>0.60 to 1.78)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 30-denní rehospitalizace: OR 0.93 (95% CI, 0.53 - 1.61) 	
Andreasen 2006 (112)	<ul style="list-style-type: none"> • Populační kohortová studie z Dánska u pacientů podstupujících CABG • Sledované ukazatele: potřeba transfuze,,reoperace pro krvácení, 30-denní mortalita • 3454 pacientů (124 na SSRIs, 40 na neselektivních non-selective SRIs , 37-jiná antidepresiva, 3025-kontrola bez antidepresiv) 	<ul style="list-style-type: none"> • Potřeba krevních transfuzí u uživatelů SSRI byla 1.1 (95% CI 0.9 - 1.4), pro uživatele SRI 0.9 (95% CI 0.6 -1,3), a pro uživatele jiných antidepresiv 1.1 (95% CI 0.7 t- 1.6) • Adjustovaný RR pro reoperace pro krvácení u uživatelů SSRI byl 1.0 (95% CI 0.5 - 2) • U 30-denní mortality nebyl zjištěn žádný rozdíl 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienti léčení SSRI nevyžadovali více krevních transfuzí než ostatní • Compliance medikace a správnost dokumentace nemohla být zaručená
<p>Vyvětlivky:CABG=bypass koronární tepny (coronary artery bypass grafting); CI=konfidenční interval; GI=gastrointestinální; OR=odds ratio; RR=relativní riziko; SRI=inhibitor zpětného vychytávání serotoninu; SSRI=selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu</p>			

V dosavadních klinických studiích ve vztahu k hemoragickým komplikacím hodnotili autoři efekt léčby trvající minimálně 3 měsíce a více. K poklesu koncentrace serotoninu v destičkách však dochází už po 7-14 dnech užívání inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu. Zcela nedávno byla publikována studie, ve které autoři zjistili, že také krátkodobé (7-28 dní) podávání této léčby významně zvyšuje krvácení do horní části gastrointestinálního traktu (113). Adjustovaný OR pro 7 denní interval byl 1,67(95% CI-1,23-2,26), pro 14 denní 1,84 (95% CI 1,42-2,40) a pro 28 denní interval 1,67 (95% CI-1,34-2,08).

Hypotézy a cíle práce

Cíl práce

Cílem práce bylo zjistit, zda:

1. citalopram má antiagregační účinek in vivo v obvyklých terapeutických dávkách
2. citalopram může prohlubovat (potencovat) antiagregační efekt aspirinu
3. je souvislost mezi antiagregačním účinkem citalopramu a jeho koncentrací (sérum/plazma).

Vzhledem k tomu, že šlo o soubor polymorbidních pacientů vyššího věku, všichni pacienti v obou souborech současně užívali antiagregační léčbu 100 mg aspirinu denně. Zjišťovali jsme tedy, zda citalopram prohlubuje antiagregační efekt aspirinu. Použití aspirinu v nejvyšší věkové skupině je problematické (114,115), a to hlavně vzhledem k narůstajícím hemoragickým komplikacím. Na druhé straně vyšší hodnoty tromboxanu B2 (TXB2) jsou nezávislým rizikovým faktorem pro vznik kardiovaskulárních příhod (116).

Metody

Soubor pacientů

Postup studie: vyšetřili jsme soubor pacientů klinicky a laboratorně před nasazením citalopramu. Po vyšetření začali pacienti užívat citalopram v dávce 20 mg 1x denně. Po 14 dnech od nasazení léku byl proveden druhý odběr. Z původního souboru 160 pacientů (tab.4) bylo vyřazeno 82 pacientů z různých důvodů (úmrť, propuštění, překlad na jiné oddělení apod). Charakteristika této skupiny je uvedena v tab.5. V celém souboru jsme kromě jiných vyšetření sledovali zejména plasmatické koncentrace tromboxanu B2 a koncentrace citalopramu v plazmě.

Odběr krevních vzorků

Vzorky byly odebírány ze žilní krve do doporučených zkumavek podle typu vyšetření. Vzorky byly odebírány u pacientů ráno po nočním lačnění, u citalopramu po 2 týdnech léčby, před podáním další dávky.

Soubor hodnotitelných pacientů sestával ze 78 osob, jejichž charakteristiku uvádí tab.6. Jednalo se o soubor starých, polymorbidních pacientů, jejichž komorbidity uvádí tab.7 a užívanou léčbu tab.9.

V souboru bylo 19 mužů a 59 žen. U všech byly vyšetřeny plazmatické koncentrace tromboxanu B2. U 1 pacienta nebyl zajištěn kontrolní odběr na vyšetření tromboxanu po léčbě, proto vstupní vyšetření je kalkulováno na 78 a výstupní na 77 pacientů. Všechna ostatní laboratorní vyšetření byla provedena a kalkulována v souboru 78 pacientů. Laboratorní nálezy ve skupině uvádí tab.8.

Tab.4 Charakteristika souboru polymorbidních pacientů:

Celkový soubor vyšetřených pacientů (n=160)

Klinické ukazatele	Stanovené hodnoty
Věk/ roky	78,14 ± 14,2
Ženy n (%)	91 (56,88 %)
Muži n (%)	69 (43,12%)
Systolický krevní tlak mm Hg	138,2 ± 26,2
Diastolický krevní tlak mm Hg	84,1 ± 12,4
Kuřák / -ačka n (%)	34 (21,25 %)

Tab.5 Charakteristika souboru vyřazených pacientů
během sledování (n=82)

Klinické ukazatele	Stanovené hodnoty
Věk / roky	84,12 ± 7,1
Ženy n (%)	53 (64,63 %)
Muži n (%)	29 (35,37 %)
Důvody vyřazení ze souboru	úmrtí 37 (45,12 %)
	překlad na lůžko následné péče v jiném zařízení 20(24,39 %)
	nebo propuštění domů 25 (30,49 %)

Tab.6. Charakteristika hodnocených pacientů (n=78).

Klinické ukazatele	Nálezy
Věk/ roky	79,12 ± 15,4
Ženy n (%)	59 (75,64 %)
Muži n (%)	19 (24,36 %)
Systolický krevní tlak mm Hg	137,2 ± 24,3
Diastolický krevní tlak mm Hg	83,1 ± 11,9
Kuřák / -ačka n (%)	22 (28,26%)

Tab.7. Vybrané komorbidity ve sledovaném souboru pacientů.

Komorbidity		n	%
		78	1
Ischemická choroba srdeční		64	8
Srdeční selhání		22	2
Fibrilace síní		16	2
Ischemická choroba dolních končetin		8	10
Chronická obstrukční choroba bronchopulmonární		4	5
Diabetes mellitus (1.a 2. typu)		27	34
Onkologické onemocnění		15	1
Stav po cévní mozkové příhodě		28	3
Arteriální hypertenze		71	71
Kardiostimulátor		3	3

Tab.8. Charakteristika souboru z pohledu sledovaných rutinních laboratorních parametrů

Laboratorní parametry	Celý soubor n = 78
Leukocyty 10 ⁹ /l	4,7 ± 1,8
Hemoglobin g/l	136,2 ± 18
Trombocyty 10 ⁹ /l	261,3 ± 72,4
Glukóza mmol/l	7,8 ± 3,5
Cholesterol mmol/l	4,9 ± 1,1
Kreatinin μmol/l	73,7 ± 21,3
CRP mg/l	17,8 ± 8,4
Kyselina močová μmol/l	396 ± 119,1
AST	0,57±0,8
ALT	1,04±4,06
GMT	0,8 ±1,0

Tab.9. Současně užívaná léčba v souboru geriatrických pacientů

Sledovaná terapie	n	%
	78	100

Statiny		62	7
Beta blokátory		71	
Nesteroidní antirevmatika		39	
Antagonisté kalciových blokátorů		47	60
ACE inhibitor		31	3
AT ₁ blokátor		2	2
Blokátory protonové pumpy		59	75
Alfa blokátory		1	1
Diuretika		24	30
Nitráty		11	1
Digoxin		13	16
Amiodaron		5	6
Aspirin		78	1

Vylučovací kritéria: do souboru nebyli zavzati pacienti s chronickou renální insuficiencí, jaterním poškozením, akutním onemocněním, teplotou. U pacientů léčených citalopramem byly vyšetřeny koncentrace citalopramu v plazmě. Odběr vzorku na vyšetření byl proveden ráno před podáním další dávky.

Vyšetření koncentrací citalopramu v plazmě bylo provedeno metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie s reverzní fází za použití reagenčního kitu Chromsystems Instruments and Chemicals GmbH (Gräfeling, Německo) na kapalinovém chromatografu firmy Shimadzu. V přípravě vzorku bylo postupováno podle instrukcí výrobce uvedených v manuálu kitu.

Stručně: analyty byly extrahovány ze vzorků přes SPE (Solid phase extraction) kolonky a následně analyzováno 50 mikrolitru eluátu v HPLC systému. Analýza

vyžaduje izokratický systém s průtokem mobilní fáze 0,6ml s UV detekcí při 210nm. Koncentrace citalopramu se kvantifikuje metodou vnitřního standardu.

Wyšetření plazmatických koncentrací tromboxanu B2

Vzorky krve jsme odebírali do zkumavek (Vacutainer) obsahující inertní gel a aktivátor srážení (Z). Po odběru byl vzorek inkubován při teplotě 37°C po dobu 1 hodiny. Po centrifugaci (čas otáčky) a odlití séra jsme provedli vyšetření TXB2. Vyšetření bylo provedeno metodou EIA za použití kitu Cayman Chemicals (Tallin, Estonsko), a Neogen (Lexington ,KY,USA). Postupovali jsme dle doporučení výrobce.

Compliance: Všichni pacienti potvrdili, že léky užívají pravidelně a v nemocnici je užívali za přítomnosti sestry. Compliance byla dále potvrzena i stupněm suprese tromboxanu B2.

Statistika

Ke statistickému hodnocení jsme použili t-test, Welchův test a Kruskal-Wallis test.

Výsledky

1. Vliv citalopramu na koncentraci TXB2 v plazmě

Výsledky koncentrací TXB2 v plazmě v celé skupině před podáváním citalopramu byly vyšší (průměr 0,585+-0,603, median: 0,278), než po léčbě citalopramem

(průměr 0,181+0,29, median 0,05). Podle stupně suprese TXB2 jsme soubor pacientů rozdělili do dvou skupin s úplnou supresí TXB2 (95% a více) a skupinu s neúplnou supresí TXB2 (tab 10). V první skupině s kompletní supresí TXB2 bylo 33 pacientů. Průměrné hodnoty TXB2 byly 0,0295+0,12. Ve skupině s neúplnou supresí TXB2 bylo 45 pacientů s průměrnými hodnotami TXB2 0,678+0,52. K většímu poklesu hodnot TXB2 po léčbě citalopramem došlo ve druhé skupině s vyššími výchozími hodnotami TXB2, což je logické (tab.11-13).

2.Plazmatické koncentrace citalopramu

Koncentrace citalopramu v plazmě se v našem souboru pohybovaly v širokém rozmezí a podle nich jsme pacienty rozdělili do tří skupin, do 100ng/ml, 100 až 200ng/ml a nad 200ng/ml (tab.14). Pokles TxB2 koreloval s koncentrací citalopramu, $r=0,31$, p méně 0,01. Čím vyšší byla koncentrace citalopramu, tím větší byl pokles TXB2 (tab.13). V Kruskal-Valisově testu se významně lišila skupina 1 od skupin 2 a 3. Mezi skupinami 2 a 3 už nebyl signifikantní rozdíl.

Tab.10. Statistické hodnocení hodnot TXB2 před léčbou u pacientů s kompletní a nekompletní inhibicí TXB2

Independent samples t-test

Sample 1	
Variable	TXB2
Select	Před TXB2= \leq 0,2
Sample 2	
Variable	TXB2
Select	Před TXB2> $>$ 0,2

	Sample 1	Sample 2
Sample size	33	45
Arithmetic mean	0,02953	0,6788
95% CI for the mean	-0,01359 to 0,07265	0,5206 to 0,8370
Variance	0,01479	0,2774
Standard deviation	0,1216	0,5267

Standard error of the mean	0,02117	0,07851
F-test for equal variances		P < 0,001

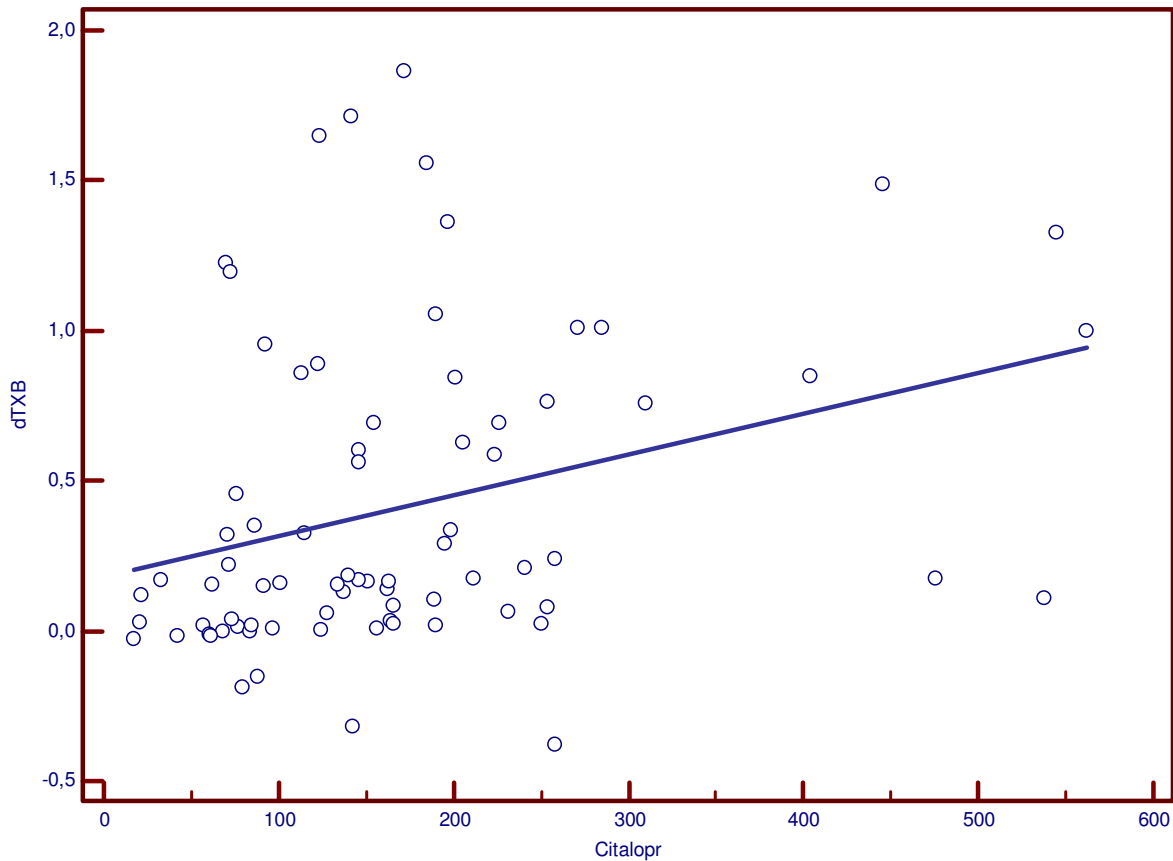
Tab.11. Welchův test

Welch-test (assuming unequal variances)

Difference	0,6493
Standard Error	0,08132
95% CI of difference	0,4859 to 0,8126
Test statistic t(d)	7,984
Degrees of Freedom (DF)	50,3
Two-tailed probability	P < 0,0001

Ve skupině pacientů, kteří měli před léčbou hodnoty TXB2 nad 0,2 ng/ml je signifikantně vyšší pokles TXB2 (0,03 vs. 0,68) $p < 0.001$.

Graf.1. Grafické znázornění koncentrací citalopramu a TXB2 v plazmě



Tab.12 Korelace mezi koncentrací citalopramu a TBX2 v plazmě

Correlation

Variable Y	TXB2
Variable X	Citalopram

Sample size	77
Correlation coefficient r	0,3100
Significance level	P=0,0061
95% Confidence interval for r	0,09246 to 0,4993

Pokles TXB2 po léčbě citalopramem koreluje s hladinou citalopramu **r=0,31 p<0.01**.

Čím vyšší hladina citalopramu, tím větší pokles TXB2.

Tab.13.Kruskal-Wallis test

Skupiny podle koncentrace citalopramu

Data	TXB2
Factor codes	skupCital
Sample size	77
Test statistic	11,1231
Corrected for ties Ht	11,1231
Degrees of Freedom (DF)	2
Significance level	** P = 0,0038

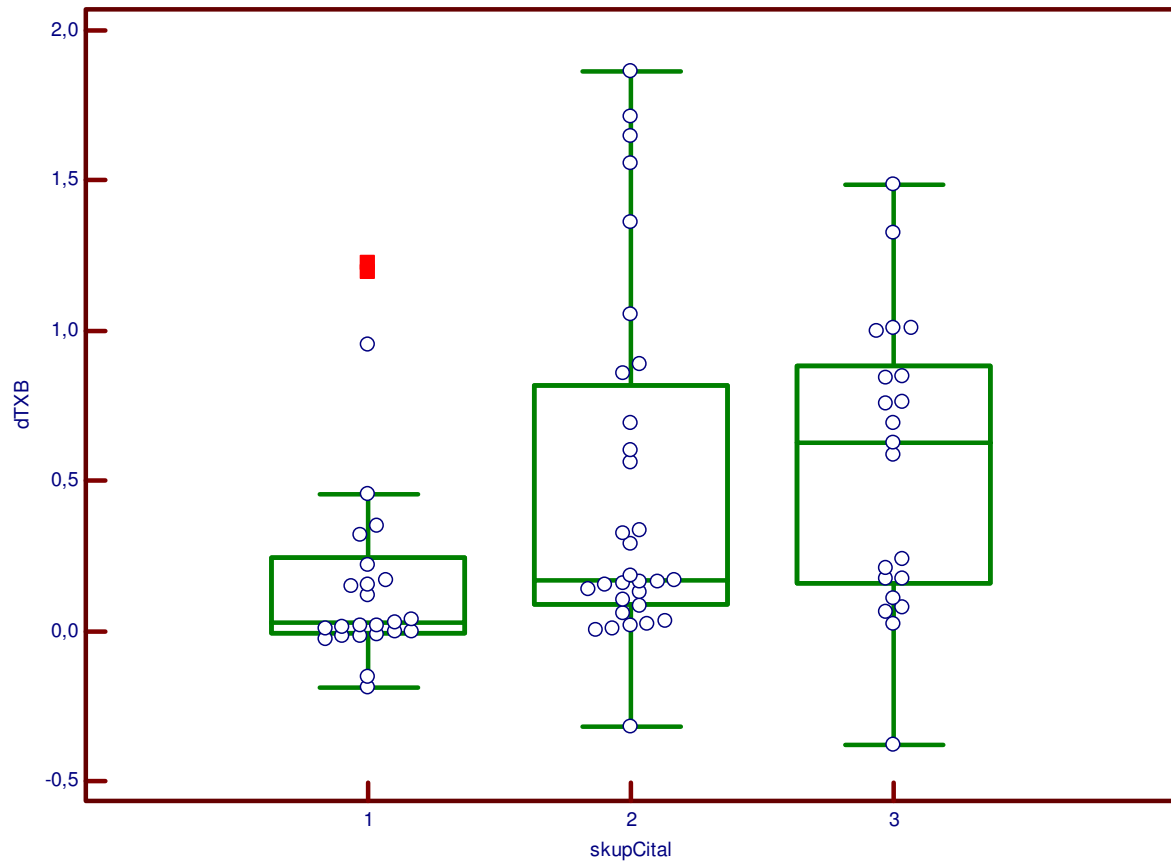
Post-hoc analysis

Factor	n	Average Rank	Different (P<0.05) from factor nr
(1) 1	25	27,20	(2)(3)
(2) 2	31	42,35	(1)
(3) 3	21	48,10	(1)

Liší se signifikantně sk. do 100 x sk. 100-200 a sk. nad 200 ($p < 0.05$),

sk. 100-200 vs. sk. nad 200 neprokázán rozdíl - NS.

Graf.2 Grafické znázornění výsledků koncentrací citalopramu a TXB2 ve třech porovnávaných skupinách



Tab.13 Sumární statistická tabulka. Rozdíl hodnot (pokles) TXB2 před a po léčbě citalopramem v jednotlivých skupinách.

Koncentrace	průměr	sd	medián	min	max
-------------	--------	----	--------	-----	-----

Citalopramu ng/ml

1	Do 100	25	0,201	0,380	0,029	0,19	1,228
2	100-200	31	0,485	0,593	0,171	-0,319	1,862
3	Nad 200	21	0,554	0,484	0,625	-0,379	1,486

Data TXB2 jsou hodně asymetrická – hodně se liší průměr od mediánu.

V grafu to vypadá nelogicky, že sk. 2 a 3 se neliší v TXB2, ale vzhledem k velkému rozptylu hodnot to tak vyšlo jak v Analýze rozptylu (není vytištěna), tak v neparametrické období ANOVy Kruskal-Wallisově testu (vhodnější). Průměry jsou podobné 0,485 a 0,554.

Tab.14. Rozdělení pacientů do třech skupin podle výše koncentrace citalopramu.

<u>Koncentrace citalopramu v plazmě (ng/ml)</u>	<u>Počet pacientů (n)</u>
Do 100	25
100 – 200	31
Nad 200	21

Diskuse

Dosavadní publikované práce, které se zabývaly vlivem SSRI na krevní destičky, byly práce převážně experimentální na zvířatech, nebo práce na pacientech nebo zdravých dobrovolnících, kdy se SSRI včetně citalopramu přidávaly do zkumavek

k destičkám ex vivo a pak podrobovaly různým vyšetřením (1,39,68,117,118). Nedostatkem těchto prací je fakt, že neberou v úvahu fyziologické i farmakologické děje probíhající v lidském organismu po požití léčiva. Klinických studií o přímém vlivu SSRI na destičky in vivo je málo (66) a soubor pacientů je často malý. V souboru Van Holtena a spoluprac. užívalo citalopram jenom 6 pacientů (119). Naše práce si proto zasluhuje pozornost nejen z hlediska získaných výsledků, ale i provedení studie. Staří a polymorbidní pacienti jsou obvykle z klinických studií vylučováni, i když jsou skupinou s největší spotřebou léčiv (120-122). Na druhé straně citalopram je lékem první volby v léčbě deprese a antiagregační léčbu užívá až na výjimky prakticky celá geriatrická populace.

Z hlediska zjištěných výsledků jsou důležitější čtyři:

- 1. Citalopram snižuje plazmatické koncentrace TXB2**
- 2. a) Stupeň suprese TXB2 závisí na výši koncentrace citalopramu v plazmě (tj.dávce)**
b) Dosahované koncentrace citalopramu u seniorů vysoce přesahovaly obvyklé koncentrace u mladých jedinců
- 3. K supresi TXB2 došlo už po krátkodobém podávání citalopramu (2 týdny léčby)**

Výsledky thromboxanu před podáním citalopramu

Ve skupině 33 pacientů (před podáním citalopramu) byla suprese TXB2 při užívání aspirinu kompletní, tj.více než 95%. Vhodnost vyšetření sérových koncentrací TXB2 potvrzuje i nedávno publikovaná práce amerických autorů (123). U 45 pacientů

našeho souboru byla suprese nekompletní. Průměrná hodnota 0,67 ng/ml představuje zhruba 33% z normální hodnoty, tj. suprese TXB2 dosahovala téměř 70%. Tato hodnota u jednotlivého pacienta se už pokládá za potvrzení, že aspirin skutečně požil, t.j. že je adherentní k léčbě. Příčiny inkompletní inhibice tromboxanu aspirinem jsou různé a může je ovlivňovat celá řada faktorů např. non-compliance, lékové interakce, některé komorbidity, současně užívané léky, probíhající zánět apod., až po tzv. aspirinovou rezistenci (124,125), která je ve skutečnosti vzácná (126). Z hlediska komorbidit je známo, že aspirin je u diabetiků méně účinný (127-131) a v našem souboru až 35% pacientů mělo cukrovku (tab 7). Z dalších komorbidit bych upozornil na ischemické mozkové cévní příhody. Po akutní příhodě přetrvávají u pacientů zvýšené hodnoty TXB2 ještě několik měsíců (132). Tuto diagnózu měla v našem souboru více než 1/3 pacientů. Jako třetí komorbiditu, která mohla ovlivňovat hodnoty TXB2, bych uvedl fibrilaci síní. Pacienti s fibrilací síní mají vyšší hodnoty TXB2 a v našem souboru tuto poruchu rytmu mělo 20% pacientů (133).

Z hlediska užívaných léků, které mohly ovlivňovat TXB2, byla nejvýznamnější skupinou skupina nesteroidních antirevmatik, které snižují antiagregační efekt aspirinu, zejména ibuprofen (134, 135). Naopak statiny mírně snižují hodnoty TXB2 (136,137). Na blokátory protonové pumpy, které v našem souboru užívalo 75% pacientů, se názory různí. Farmakologické studie ukázaly, že biologická dostupnost aspirinu při podávání inhibitorů protonové pumpy je menší. Většina autorů se domnívá, že zhoršují antiagregační účinek aspirinu, i když výsledky novějších klinických studií nejsou přesvědčivé (138,139).

Pokles TXB2 po léčbě : míra poklesu TXB2

Po léčbě citalopramem došlo k poklesu hodnot TXB2 ve všech třech skupinách podle dosažených koncentrací. Dolní hranice normy pro koncentrace TXB2 v plazmě v naší

laboratoři je 2ng/ml, nižší koncentrace jsou už suprimované. V první skupině jsme po léčbě citalopramem zaznamenali pokles TXB2 o 10%, ve druhé o 24% a ve třetí o necelých 28%. Rozdíl mezi druhou a třetí skupinou byl už minimální a koncentrace citalopramu ve druhé skupině (do 200ng/ml) jsou ještě akceptovatelné v závislosti na klinickém stavu pacienta.

Výsledky vyšetření TXB2 jednotlivých laboratoří se mohou lišit podle podle použitých různých modifikací (zahřívání vzorku po odběru, použitá antiagregancia atd.), v podrobnostech odkazujeme na naše publikované práce (76,77). Někteří autoři pokládají za dolní hranici TXB2 až 10ng/ml (140-142). Kritické zhodnocení používaných laboratorních metod pro hodnocení antiagregačního účinku léčiv podal nedávno Cattaneo (143), s jasnou preferencí přímého vyšetření tromboxanu (sérum/plazma) u pacientů léčených aspirinem. V podobném duchu se nesou i nejnovější práce jiných autorů (144-146). Podobných hodnot TXB2 v séru při léčbě aspirinem dosáhl v souboru pacientů Hart a kol. Průměrná hodnota TXB2 byla 0,9 ng/ml, median 0,4 ng/ml, dávka aspirinu byla vyšší - 325 mg/den (147).

Koncentrace citalopramu

V léčbě pacientů s depresí se předpokládá, že pro klinicky terapeutický efekt je třeba zablokovat minimálně 80% serotoninových transportérů (5-HTT), k čemuž je nutná sérová koncentrace citalopramu minimálně 50 ng/ml. Pacienti s koncentracemi nad 50 ng/ml měli lepší klinické výsledky (korelace s klinikou podle klasifikace Hamiltonovy škály deprese), než pacienti s koncentracemi pod touto hranicí (148). V práci Le Blocha a kol. se koncentrace citalopramu při dávkách 10-20 mg/denně pohybovaly v rozmezí 57+/-64 ng/ml, při dávce 21-60 mg/d v rozmezí 117+/-95 ng/ml (78). V jiném souboru pacientů (n=114) užívajících 40 mg citalopramu denně se koncentrace citalopramu v plazmě pohybovaly v širokém rozmezí od 30 do 200 ng/ml, s průměrem 83 ng/ml (149). U starých pacientů jsou dosahovány koncentrace vyšší (delší poločas eliminace, snížená clearance). V souboru 11 pacientů ve věku 73-90 let užívajících 20 mg citalopramu denně se koncentrace citalopramu v plazmě pohybovala od 140 do 545 nM (koeficient propočtu na mikrogram/l je 0,32), což byly až 4x vyšší hodnoty než dosahované koncentrace u mladých pacientů nebo zdravých dobrovolníků (150). Autoři tak už téměř před 30 lety upozorňovali na to, že

staří jedinci při dávce 5-20mg citalopramu za den dosahují podobné koncentrace v plazmě jako mladší při dávce 40 mg citalopramu denně!

Dosahované koncentrace citalopramu v séru (plazmě) se vyznačují značnou interindividuální farmakokinetickou variabilitou. Při stejné dávce se dosažené koncentrace mohou lišit až několikanásobně. Příčinou jsou rozdíly v individuální schopnosti absorpce, distribuce, metabolismu a vylučování léčiv a jejich metabolitů, další faktory jsou věk, pohlaví, choroby, stravovací návyky, kouření, současné komorbidity, současně užívané léky apod. Někteří autoři pokládají za optimální koncentrace citalopramu v rozmezí 50-110 ng/ml, avšak varování vydává laboratoř až při hodnotách nad 220 ng/ml (151). V našem souboru byli pacienti zastoupeni ve všech třech skupinách, nejvíce ve druhé skupině (rozmezí 100-200 ng/ml). V metabolismu citalopramu má důležitou úlohu cytochrom P450 2C19 (spoluúčast CYP 3A4 a CYP 2D6). Genové polymorfismy, zejména 2C19, mohou výrazně ovlivnit chování citalopramu (152). Mezi koncentrací citalopramu v plazmě a dávkou je lineární závislost. Pacienti nad 65 let věku vyžadují častější korekce dávky v porovnání s mladšími. Podobně při studiu escitalopramu ve Švédsku, vyšší věk koreloval s vyššími koncentracemi (153). Koncentraci citalopramu mohou výrazně ovlivňovat léky, které ovlivňují CYP 2C19. Jedněmi z nich jsou inhibitory protonové pumpy (154), které v našem souboru užívalo neuvěřitelných 75% pacientů. Donedávna se předpokládalo, že inhibitory protonové pumpy, které jsou substrátem pro CYP 2C19, soutěží s citalopramem o tento enzym. Tato kompetice je závislá na dávce a je reverzibilní. Nedávno se však zjistilo, že omeprazol, přesněji S-enantiomer omeprazolu, je přímý inhibitor CYP2C19 (155). Důvodně proto předpokládáme, že na vyšších koncentracích citalopramu v našem souboru se inhibitory protonové pumpy mohly podílet.

Krátkodobý pokus a porovnání s dosavadními pracemi

Téměř všechny klinické studie uvádí dlouhodobé užívání citalopramu, resp. jiných SSRI, minimálně několik měsíců. U laboratorních prací se buď citalopram (resp. jiné

SSRI) přidával do zkumavek, nebo se k hodnocení antiagregačního účinku používala jiná metoda. Přitom bylo známo, že obsah serotoninu v destičkách klesá už po 7 až 14 dnech léčby.

V naší práci jsme prokázali, že už 14-denní léčba citalopramem snižovala plazmatické koncentrace TXB₂. Podobnou práci jsme v literatuře nezaznamenali, takže jsme nemohli porovnávat naše výsledky s jinými autory. V práci McCloskey a kol.(65) trvala doba léčby minimálně 6 týdnů, ale citalopram užíval jen 1 pacient z 58 v souboru (venlafaxin 2 a paroxetin 3, zbytek fluoxatin a sertralin) a navíc byli vyšetřováni optickou agregometrií (PFA-100). V jiné práci autoři vyšetřovali agregaci po 84 dnech léčby. Pacienti užívající escitalopram měli pokles u ADP indukované agregace o 23% a o 15% u kolagenem indukované agregace (156). V jiném souboru pacientů užívajících různá SSRI trvala léčba od 6 do 108 měsíců. Autoři zjistili nižší obsah serotoninu v destičkách a stimulovaná agregace destiček kolagenem, ADP a adrenalinem byla nižší (10-52%) (157). Z našich autorů se experimentálně této problematice věnoval Fišar a kol.(158-160). Ze zahraničních autorů se problematice celé skupiny SSRI a jejich vlivu na agregaci věnoval nejvíce Serebruany a kol. (6,117,118, 161-167). Ve svých pracích však autor se spolupracovníky studovali jednotlivé receptory, molekuly, cytokiny a jiné látky důležité v procesu agregace i jak jsou ovlivňovány léčbou ze skupiny SSRI. Hodnoty TXB₂ sledoval v práci při studiu vlivu sertralinu. U léčených sertralinem zaznamenal jenom mírný pokles TXB₂ (necelých 10%), všichni jejich pacienti byli také léčeni aspirinem (164). Prohloubení antiagregačního účinku vlivem SSRI u pacientů léčených aspirinem prokázali i v další práci (6). Kromě klasické agregometrie autoři použili techniku průtokové cytometrie ke studiu jednotlivých receptorů pomocí monoklonálních protilátek (CD 31,CD 41, CD 42,CD 61,CD 62p,CD 63,CD 107a, CD 107b, CD 151). Z celého souboru 23 pacientů citalopram užívalo 5 pacientů, ostatní užívali paroxetin, sertralin a fluoxetin. Autoři prokazovali prohloubení antiagregačního účinku přesto, že dávka aspirinu, kterou pacienti užívali, byla relativně vysoká – 375 mg/den.

Léčba přípravky z celé skupiny SSRI vede k výraznému poklesu serotoninu v destičkách, obvykle v desítkách procent oproti hodnotám před léčbou. Extrémem je pokles až na 1% při léčbě paroxetinem, ale šlo o malý soubor pacientů (n=3), při

léčbě desipraminem (n=5) došlo k poklesu v průměru na 37,8% původních hodnot (168).

Tab.15. Indikace TDM v psychiatrii (181).

- Optimalizace dávkování po začátku léčby nebo po změně dávky
- Léky, u nichž je povinné TDM z bezpečnostních důvodů (např. lithium)
- Podezření na úplnou nebo částečnou non-compliance pacienta
- Nedostatečné klinické zlepšení při obecně doporučených dávkách
- Nežádoucí účinky při obecně doporučených dávkách
- Kombinace s léky se známým interakčním potenciálem nebo podezření na lékovou interakci
- TDM u farmakovigilančních programů
- Prevence relapsu při udržovací léčbě
- Recidiva při adekvátním dávkování
- Přítomnost genetické změny týkající se lékového metabolismu (deficit nebo zmnožení genu)
- Těhotenství nebo kojení
- Děti a dospívající pacienti
- Starší pacient (> 65 let)
- Jedinci s mentálním postižením
- Pacienti s přidruženým onemocněním ovlivňujícím farmakokinetiku (jaterní nebo renální insuficience, kardiovaskulární onemocnění)
- Změny farmakokinetiky u pacientů s poruchou příjmu potravy (mentální anorexie, bulimie)
- Forenzní důvody
- Problémy vyskytující se po převedení z originálního přípravku na generikum (a naopak)
- Problémy vyskytující se po převedení z perorální na depotní injekční formu (a naopak)
- Nonlineární kinetika v rozmezí terapeutických dávek (např. fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin)

Gerontologický aspekt

Naše studie je zajímavá i v tom, že byla provedena v souboru starých pacientů s nejčastějšími chorobami staré populace i nejčastěji užívanými léky. Všechny tyto faktory spolu se zvláštnostmi organismu vyššího věku mohou získané výsledky výrazně ovlivňovat a proto jsou gerontologičtí pacienti obvykle z klinických studií vylučováni (169,170). Z hlediska seniorské populace byly důležitými nálezy například vysoké koncentrace citalopramu. V našem souboru u 18 pacientů převyšovaly doporučené terapeutické rozmezí-t.j. nad 220 ng/ml (171) a převyšovaly i koncentrace, kterých mladší pacienti dosahují po dvojnásobné dávce. Vyšší koncentrace citalopramu vedou k prodloužení QT intervalu a riziku vzniku závažných arytmií (172-174). Terapeutické monitorování citalopramu u této populace je vhodné a může být i ekonomicky výhodné (175,176).

Polymorbidní populace, polymedikace

Polymedikace v léčbě současných pacientů je dnes spíše pravidlem než výjimkou a v populaci nad 65 let věku se prudce zvyšuje. Příčinou je stárnutí populace a na druhé straně je to stále se rozšiřující nabídka nových léčivých přípravků. Zlepšila se léčba zejména chronických onemocnění jako jsou vysoký tlak, cukrovka, hyperlipidemie apod. Mezi nejčastější choroby u starých pacientů patří zejména kardiovaskulární nemoci, cukrovka, nádory, choroby jater a ledvin, refluxní choroba jícnu, dráždivý tračník, nervové degenerativní choroby, hrozbou je zejména Alzheimerova choroba apod.(177-179). K polymedikaci přispívá i systém doporučených postupů, které jsou tvořeny úzkou skupinou specialistů a podobně jako u klinických studií jsou jejich závěry zobecněny na celou populaci. Situaci komplikuje i prodej volně dostupných léků (OTC přípravky), rostlinných přípravků a potravinových doplňků stravy, zejména ve vztahu k možným interakcím.

Deprese patří mezi nejčastější psychiatrické poruchy a na interních a geriatrických odděleních mají vysokou prevalenci. Prevalence deprese se v různých zemích značně liší. Uvádí se, že v léčbě deprese a schizofrenie neodpovídá na počáteční

léčbu 30-50% pacientů. Na druhé straně nežádoucí účinky léčby mohou být závažným problémem a nejenom poškozují zdraví nemocných, ale jsou i ekonomicky nákladné. Vhodným nástrojem pro individualizovanou úpravu dávkování léků u jednotlivých pacientů je terapeutické monitorování hladin léčiv (TDM) (180,181). Jde o dlouhodobě zavedenou metodu v monitorování např. tricyklických antidepresiv, lithia, nebo antiepileptik. V případě citalopramu i celé skupiny SSRI je také doporučovanou metodou, i když celá skupina SSRI je méně toxická v porovnání s předešlými skupinami antidepresiv.

Indikace pro TDM v psychiatrii uvádí tab.15. U citalopramu bylo navíc zjištěno, že plazmatická koncentrace naměřená 7.den po zahájení léčby je prediktivní pro hodnocení léčby (148). Práce švédských autorů ukázala, že TDM je cenově výhodné u starších pacientů, kde umožní použití minimální efektivní dávky (182). TDM je v současnosti také nejpřesnější metodou k ověření compliance. Základní charakteristika farmakokinetiky citalopramu a ostatních antidepresiv uvádí tab.16 a jejich hlavní cesty metabolismu a metabolity tab.17.

Tab.16. Základní farmakokinetické parametry citalopramu a ostatních antidepresiv. Upraveno podle Grundmanna a kol.(151). V závorce jsou uvedeny aktivní metabolity.

látka	biologická dostupnost (%)	vazba na plazmatické bílkoviny (%)	T _{max} (hod)	t _{1/2} (hod)	čas potřebný k dosažení steady-state (dny)
bupropion (hydroxybupropion)	87-100	84	3-5	8-26 (17-47)	8
citalopram	80	80	2-4	33-37	7-14
duloxetin	32-80	96	6-10	8-17	5
escitalopram	80	56	3-6	22-32	7-10
fluoxetin (norfluoxetin)	70	95	6-8	4-6 dny (4-16 dnů)	(3 měsíce)
fluvoxamin	50	80	3-8	15-20	5-10
mirtazapin	50	85	2	20-40	4-6
paroxetin	30-60	95	3-5	12-44	4-14
sertralin	>44	98	4-8	26-36	7
trazodon	>60	89-95	1-4	distribuce 3-6 eliminace 5-9	2-3
venlafaxin (O-desmetylvenlafaxin)	40-45	27	1-6	5 (11)	3

Tab. 17. Stupeň doporučení pro TDM, terapeutické referenční rozmezí, enzymy CYP a metabolity antidepresiv. Upraveno podle Grundmanna a kol (151). *-terapeutické rozmezí pro součet koncentrace mateřské látky a účinného metabolitu.

látka	stupeň doporučení pro TDM	terapeutické rozmezí (ng/ml)	hlavní cesty metabolismu	aktivní metabolity
bupropion	3	225-1500	CYP2B6	hydroxybupropion, treohydrobupropion, erythrohydrobupropion
citalopram	2	50-110	CYP 2C19, 3A4, 2D6	desmetylcitalopram, didesmetylcitalopram, citalopram-N-oxid
duloxetin	2	30-120	CYP 1A2, 2D6	žádný
escitalopram	2	15-80	CYP 2C19, 2D6, 3A4	desmetylcitalopram, didesmetylcitalopram
fluoxetin*	2	120-500	CYP 2D6, 2C9, 2C19, 3A4, 2B6	norfluoxetin
fluvoxamin	2	60-230	CYP 1A2, 2D6	žádný
mirtazapin	2	30-80	CYP 3A4, 2D6, 1A2, 2B6	desmetylmirtazapin
paroxetin	3	30-120	CYP 2D6, 3A4, 1A2, 2C19, 3A5	žádný
sertralin	2	10-150	CYP 2B6, 2C19, 3A4, 2D6, 2C9	desmetylsertralin
trazodon	2	700-1000	CYP 3A4, 2D6	m-chlorofenylpiperazin
venlafaxin*	2	100-400	CYP 2D6, 3A4, 2C19	O-desmetylvenlafaxin, N-desmetylvenlafaxin

Perspektiva

I když se zdá, že maximum antiagregačního účinku citalopramu se realizuje prostřednictvím receptorů P2Y₁₂ (6,183), poznatky ze základního výzkumu ukazují, že je možný i další mechanismus, a to přímým ovlivňováním membránových fosfolipidů trombocytů (184,185).

Nedávno publikovaná klinická práce ukázala, že užívání SSRI po ischemické mozkové příhodě snižovalo riziko nové kardiovaskulární příhody a bylo spojené se zvýšeným krvácením (186).

U pacientů po implantaci stentu do koronární tepny, kteří nevykazovali dostatečnou inhibici destiček po klopidogrelu, se tato upravila po podání antagonistů serotoninových receptorů. To vede některé autory k úvaze, že dosavadní duální antiagregační léčbu po aplikaci stentu doplní v budoucnu další anti-serotonergní přípravek (187). Nové poznatky se týkají i dalších antiagregancí, včetně „klasika“ aspirinu (188-190). Stále větší pozornost je věnována i lékovým interakcím, včetně antiagregancí (191-193). Vývoj v léčbě posměruje ke stále větší individualizaci (194).

Závěr:

V naší práci jsme v souboru starých pacientů prokázali, že citalopram významně snižuje plazmatické koncentrace TXB₂ a stupeň suprese závisí od koncentrace citalopramu v krvi. Kromě toho jsme zjistili, že tento efekt citalopramu lze prokázat už po 2 týdenní léčbě. Tento fakt nabývá na významu tím více, že někteří autoři ještě dnes zastávají názor, že antiagregační efekt SSRI se projeví jenom při dlouhodobé léčbě a vysokých dávkách (195).

Pozornost zasluhuje i nález vysokých koncentrací citalopramu v plazmě, které výrazně převyšují koncentrace dosahované u mladších jedinců při stejných dávkách. Větší pozornost je proto nutné věnovat lékovým interakcím, dávky upravovat terapeutickým monitorováním a stále více individualizovat léčbu, do budoucna i s využitím farmakogenetiky. Prohloubující antiagregační účinek citalopramu je nutné brát do úvahy zejména u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení jako je užívání antiagregační nebo antikoagulační léčby, nesteroidních antirevmatik apod.

Literatura

1. Maurer-Spurej M, Pittendreigh C, Solomonos K. The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. *Thromb Haemost* 2004;91:119-128
2. Bakish D, Cavazzoni P, Chudzik J, Ravindran A, Hrdinas PD. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet serotonin parameters in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1997;41:184-190
3. Dalton SO, Sorensen HT, Johansen C. SSRIs and upper gastrointestinal bleeding: what is known and how should it influence prescribing? *CNS Drugs* 2006;20:143-151
4. Barbui C, Andretta M, De Vitis G, Rossi E, D'Arienzo F, Mezzalana L et al. Antidepressant drug prescription and risk of abnormal bleeding: a case control study. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:33-38
5. Targownik LE, Bolton JM, Metge CJ, Leung S, Sareen J: Selective serotonin reuptake inhibitors are associated with a modest increase in the risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1475-1482
6. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Atar D, Sane DC, Oshrine BR, Ferguson JJ, O'Connor CM. Selective serotonin reuptake inhibitors yield additional antiplatelet protection in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin. *Eur J Heart Fail* 2003;5:517-521
7. Rapport MM, Green AA, Page I. Serum vasoconstrictor (serotonin). IV. Isolation and characterization. *J Biol Chem* 1948;176:1243-51
8. Amireault P, Sibon D, Côté F. Life without peripheral serotonin: Insight from tryptophan hydroxylase 1 knockout mice reveal the existence of paracrine/autocrine serotonergic networks. *ACS Chem Neurosci* 2013;4:64-71
9. Vialli M, Erspamer V. Ricerche sul secreto delle cellule enterocromaffini. IX. Intorno alla natura chimica della sostanza specifica. *Boll Soc Med –chir Pavia* 1937; 51:1111-1116
10. Erspamer V, Asero B. Identification of enteroamine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature* 1952;169:800-2

11. Yadav VK, Ryu JH, Suda N, Tanaka K, Gingrich JA, Schütz G, Glorieux FH, Chiang CY, Zajac JD, Insogna KL, Mann JJ, Hen R, Ducy P, Karsenty G. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum: an entero-bone endocrine axis. *Cell* 2008; 135:825-837 doi:10.1016/j.cell.2008.09.059
12. Tseng YL, Chiang ML, Lane HY, Su KP, Lai YC. Selective serotonin reuptake inhibitors reduce P2Y12 receptor-mediated amplification of platelet aggregation. *Thromb Res.* 2013 Apr; 131(4):325-32. doi: 10.1016/j.thromres.2013.02.007. Epub 2013 Mar 13.
13. Watts SW, Morrison SF, Davis RP, Barman SM. Serotonin and blood pressure regulation. *Pharmacol Rev* 2012;64:359-388
14. Yu B, Becnel J, Zerfaoui M, Rohatgi R, Boulares AH, Nichols CD. Serotonin 5-hydroxytryptamine_{2A} receptor activation suppress tumor necrosis factor- α -induced inflammation with extraordinary potency. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;327:316-323
15. Zhang W, Drake MT. Potential role for therapies targeting DKK1, LPR5, and serotonin in the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2012;10:93-100
16. Beikmann BS, Tomlinson ID, Rosenthal SJ, Andrews AM. Serotonin uptake is largely mediated by platelets versus lymphocytes in peripheral blood cells. *ACS Chem Neurosci* 2013; 16:161-70
17. Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hortnagl H, Voits M, Fink H, Bader M. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 2003;299:76
18. Jedlitschki G, Greinacher A, Kroemer K. Transporters in human platelets: physiologic function and impact for pharmacotherapy. *Blood* 2012; 119:3394-3402
19. Peroutka S, Snyder SH. Multiple serotonin receptors. Differential bindings of 3H-5-hydroxytryptamine, 3H-lysergic acid diethylamine and 3H-spiroperidol. *Mol Pharmacol* 1979;16:687
20. Peroutka SJ, Snyder SH. Two distinct serotonin receptors: regional variations in receptor binding in mammalian brain. *Brain Res* 1981;208:339-347

21. Pytliak M, Vargová A, Mechírová V, Felšöci M. Serotonin receptors—from molecular biology to clinical applications. *Physiol Res* 2011;60:15-25
22. Wang C, Jiang Y, Ma J, Wu H, Wacker D, Katritch V et al. Structural basis for molecular recognition at serotonin receptors. *Science* 2013;340:610-614
23. Wacker D, Wang C, Katritch V, Han GW, Huang X, Vardy E, McCorvy JD, et al. Structural features for functional selectivity at serotonin receptors. *Science* 2013;340:615-619
24. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;71:533-554
25. Gillman PK. Serotonin toxicity, serotonin syndrome. <http://www.psychotropic.com/index.php/introduction?tmpl=component...>
26. Ingram M, Coopersmith A. Reticulated platelets following acute blood loss. *Br J Haematol* 1969;17:225-229
27. Neuger J, Wistedt B, Sinner B, Aberg-Wistedt A, Stain-Malmgren R. The effect of citalopram treatment on platelet serotonin function in panic disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:83-91
28. Storey RF. Biology and pharmacology of the platelet P2Y₁₂ receptor. *Curr Pharm Des* 2006;12:1255-1259
29. Nagatomo T, Rashid M, Abul MH et al. Functions of 5-HT_{2A} receptor and its antagonists in the cardiovascular system. *Pharmacol Ther* 2004;104:59-81
30. Belcher PR, Drake-Holland AJ, Hynd J et al. Dispersion of coronary artery thrombi by antagonism of platelet serotonin receptor in the dog. *Cardiovasc Res* 1992;26:292-296
31. Nishihira K, Yamashita A, Tanaka N et al. Inhibition of 5-hydroxytryptamine (2A) receptor prevents occlusive thrombus formation on neointima of the rabbit femoral artery. *J Thromb Haemost* 2006;4:247-255

32. Uchiyama S, Ozaki Y, Satoh K et al. Effect of sarpogrelate, a 5-HT_{2A} antagonist on platelet aggregation in patients with ischemic stroke: clinical – pharmacological dose response study. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:264-270
33. Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T et al. Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in secondary Prevention of Cerebral Infarction (S-ACCES): A randomized, double-blind, aspirin-controlled trial. *Stroke* 2008;39:1827-1833
34. Steiner JA, Carneiro AM, Blakely RD. Going with the Flow: Trafficking-Dependent and –Independent Regulation of Serotonin Transport Traffic. 2008;9:1393-1402
35. Frankhauser P, Baranyai R, Ahrens T et al. Platelet surface P-selectin expression is highly correlated with serotonin transporter density in human subjects. *Thromb Haemost* 2008;100:1201-1203
36. Quick MW. Regulating the conducting states of a mammalian serotonin transporter. *Neuron* 2003;40:537-549
37. Ren Q, Barber HK, Crawford GL et al. Endobrevin /VAMP-8 is the primary v-SNARE for the platelet release reaction. *Mol Biol Cell* 2007;18:24-33
38. Walther DJ, Peter JU, Winter S et al. Serotonylation of Small GTPases is a Signal Transduction Pathway that Triggers Platelet(α)-Granule Release. *Cell* 2003;115:851-862
39. Galan AM, Lopez-Vilchez I, Diaz-Ricard M, Navalon F, Gomez E, Gasto C. Serotonergic mechanisms enhance platelet-mediated thrombogenicity. *Thromb Haemost* 2009;102:511-519
40. Erickson JD, Eiden LE, Hoffman BJ. Expression cloning of a reserpine –sensitive vesicular monoamine transporter. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:10993-10997
41. Nirenberg MJ, Liu Y, Peter D, Edwards RH, Pickel VM. The vesicular monoamine transporter 2 is present in small synaptic vesicles and preferentially localizes to large dense core vesicles in rat solitary tract nuclei. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:8773-8777

42. Hung DT, Vu TK, Wheaton VI, Ishii K, Coughlin SR. Cloned platelet thrombin receptor is necessary for thrombin-induced platelet activation. *J Clin Invest* 1992;89:1350-1353
43. Kahner BN, Shankar H, Murugappan S, Prasad GL, Kunapuli SP. Nucleotide receptor signaling in platelets. *J Thromb Haemost* 2006;4:2317-2326
44. Storey RF, Newby LJ, Heptinstall S. Effect of P2Y(1) and P2Y(12) receptor antagonists on platelet aggregation induced by different agonists on platelet aggregation induced by different agonist in human whole blood. *Platelets* 2001;12:443-447
45. Gachet C. ADP receptors of platelets and their inhibition. *Thromb Haemost* 2001;86:86-222-232
46. Turner NA, Moake JL, McIntire LV. Blockade of adenosine diphosphate receptors P2Y(12) and P2Y(1) is required to inhibit platelet aggregation in whole blood under flow. *Blood* 2001;98:3340-3345
47. Shankar H, Garcia A, Prathabar J, Kim S, Kunapuli SP. P2Y12 receptor-mediated potentiation of thrombin-induced thromboxane A2 generation in platelets occurs through regulation of Erk1/2 activation. *J Thromb Haemost* 2006;4:638-647
48. Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Platelet adenosine diphosphate P2Y12 receptor antagonism: Benefits and limitations of current treatment strategies and future directions. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:60-76
49. Damman P, Woudstra P, Kuijt WJ, de Winter RJ, James SK. P2Y12 platelet inhibition in clinical practice. *J Thromb Thrombolysis* 2012;33:143-153
50. Cattaneo M. New P2Y12 inhibitors. *Circulation* 2010;121:171-179
51. Freedman JE. Molecular regulation of platelet-dependent thrombosis. *Circulation* 2005;112:2725-2734
52. Collier BS, Scudder LE, Beer J et al. Monoclonal antibodies to platelet glycoprotein IIb/IIIa as antithrombotic agents. *Ann N Y Acad Sci* 1991;614:193-213

53. Rao GH, White JG. Role of arachidonic acid metabolism in human platelet activation and irreversible aggregation. *Am J Hematol* 1985;19:339-347
54. Smith WL. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. *Am J Physiol* 1992;263:F181-F191
55. Smith WL, DeWitt DL, Shimokawa T, Kraemer SA, Meade EA. Molecular basis for the inhibition of prostanoid biosynthesis by nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Stroke* 1990;21:IV24-IV28
56. Maalej N, Folts JD. Increased shear stress overcomes the antithrombotic platelet inhibitory effect of aspirin in stenosed dog coronary arteries. *Circulation* 1996;93:1201-1205
57. Borst P, Elferink RO. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annu Rev Biochem* 2002;71:537-592
58. Vasiliou V, Vasiliou K, Nebert DW. Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family. *Hum Genomics* 2009;3:281-290
59. He L, Vasiliou K, Nebert DW. Analysis and update of the human solute carrier (SLC) gene superfamily. *Hum Genomics* 2009;3:195-206
60. Hediger MA, Romero MF, Peng JB, Rolfs A, Takanaga H, Bruford RA. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. *Pflugers Arch* 2007;453:581-589
61. Gresele P, Nomi B, Falconelli E. Antiplatelet therapy: phosphodiesterase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:634-646
62. Srikiathachom A, Suwattanasophon C, Ruangpattanatawee U, Phansuwan-Pujito P. 2002-Wolff Award. 5-HT_{2A} receptor activation and nitric oxide synthesis: a possible mechanism determining migraine attacks. *Headache* 2002;42:566-574
63. Rudnick G, Clark J. From synapse to vesicle: the reuptake and storage of biogenic amine neurotransmitters. *Biochem Biophys Acta* 1993;1144:249-263

64. Niessen J, Jedlitschky G, Grube M et al. Human platelets express organic anion-transporting peptide 2B1, an uptake transporter for atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2009;37: 1129-1137
65. McCloskey DJ, Postolache TT, Vittone BJ et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: measurement of effect on platelet function. *Transl Res* 2008;151:168-172
66. Halbäck I, Hägg S, Eriksson AC, Whiss PA. In vitro effects of serotonin and adrenaline reuptake inhibitors on human platelet adhesion and coagulation. *Pharmacol Rep* 2012;64:979-983
67. Lopez-Vilchez I, Diaz-Ricart M, White JG, Escolar G, Galan AM. Serotonin enhances platelet procoagulant properties and their activation induced during platelet tissue factor uptake. *Cardiovasc Res* 2009;84:309-316
68. Tseng YL, Chiang ML, Huang TF, Su KP, Lane HY, Lai YC. A selective serotonin reuptake inhibitor, citalopram, inhibits collagen-induced platelet aggregation and activation. *Thromb Res* 2010;126:517-523
69. Cattaneo M, Hayward CP, Moffat KA et al. Result of a worldwide survey on the assessment of platelet function by light transmission aggregometry: a report from the platelet physiology subcommittee of the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2009;7:1029
70. Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J et al. Clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management and avoidance (CHARISMA) investigators. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: determinants and effect on cardiovascular risk. *Circulation* 2008;118:1705-1712
71. Catella F, Catella F, FitzGerald GA. Paired analysis of urinary thromboxane B2 metabolites in humans. *Thromb Res* 1987;47:647-656.
72. Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection. *J Thromb Haemost* 2007;5(suppl1):230-237
73. Cattaneo M. The clinical relevance of response variability to antiplatelet therapy *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:70-75

74. Aradi D, Magyarlaki T, Tokés-Fuzesi M, Rideg O, Vorobcsuk A, Komócsi A. Comparison of conventional aggregometry with VASP for monitoring P2Y12-specific platelet inhibition. *Platelets* 2010;21:563-570
75. Paluch Z, Jedličková V, Skibová J, Adamek T, Alušík Š. The effectiveness of antiplatelet treatment with aspirin in polymorbid patients. *Int Angiol* 2007;26:206-212
76. Sadílková L, Paluch Z, Mottlová J, Bednar F, Alušík Š. The effect of pre-analytical phase variables on plasma thromboxane A2 measurements in humans. *Int J Lab Hematol* 2013;35:92-100
77. Sadílková L, Paluch Z, Mottlová J, Bednar F, Alušík Š. The purification is not crucial in EIA measurements of thromboxane B2 and 11-dehydrothromboxane in human plasma. *Clin Lab* 2012;58:177-83
78. Le Bloch Y, Woggon B, Weissenrieder H, et al. Routine therapeutic drug monitoring in patients treated with 10-360mg/day citalopram. *Ther Drug Monit* 2003;25:600-608
79. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugsSafety/ucm297391.htm>
80. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/10/WC500117061.pdf
81. Escitalopram-Risk of QT interval prolongation. Summary Assessment Report of the PhVWP November 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/11/WC500117988.pdf
82. Ostad Haji E, Mann K, Dragicevic A et al. Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring for depressed patients treated with citalopram. *Ther Drug Monit* 2013; 35:396-401
83. Bryson M. Do selective serotonin reuptake inhibitors increase the risk of upper gastrointestinal bleeds? <http://dig.pharm.uic.edu/faq/2012/Sep/faq1.aspx>

84. de Abajo FJ, Rodríguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 1999;319(7217):1106-1109.
85. Dunn NR, Pearce GL, Shakir SA. Association between SSRIs and upper gastrointestinal bleeding. SSRIs are no more likely than other drugs to cause such bleeding. *BMJ*. 2000;320(7246):1405-1406.
86. van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, Williams JI. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ*. 2001;323(7314):655-658.
87. Dalton SO, Johansen C, Mellekjaer L, Nørgård B, Sørensen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2003;163(1):59-64.
88. Meijer WE, Heerdink ER, Nolen WA, Herings RM, Leufkens HG, Egberts AC. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arch Intern Med*. 2004;164(21):2367-2370.
89. Tata LJ, Fortun PJ, Hubbard RB, et al. Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(3):175-181.
90. Wessinger S, Kaplan M, Choi L, et al. Increased use of selective serotonin reuptake inhibitors in patients admitted with gastrointestinal haemorrhage: a multicentre retrospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(7):937-944.
91. Helin-Salmivaara A, Huttunen T, Grönroos JM, Klaukka T, Huupponen R. Risk of serious upper gastrointestinal events with concurrent use of NSAIDs and SSRIs: a case-control study in the general population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(4):403-408.
92. Ziegelstein RC, Meuchel J, Kim TJ, Latif M, Alvarez W, Dasgupta N, Thombs BD. Selective serotonin reuptake inhibitor use by patients with acute coronary syndromes. *Am J Med*. 2007;120(6):525-530.

93. de Abajo FJ, García-Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(7):795-803.
94. Lewis JD, Strom BL, Localio AR, et al. Moderate and high affinity serotonin reuptake inhibitors increase the risk of upper gastrointestinal toxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(4):328-335.
95. Opatrny L, Delaney JA, Suissa S. Gastro-intestinal haemorrhage risks of selective serotonin receptor antagonist therapy: a new look. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(1):76-81.
96. Vidal X, Ibáñez L, Vandrell et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding and the degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants: a case-control study. *Drug Saf* 2008;31:159-168
97. Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Lassen AT, Hansen JM, Hallas J. An association between selective serotonin reuptake inhibitor use and serious upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(12):1314-1321.
98. Carvajal A, Ortega S, Del Olmo L, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and gastrointestinal bleeding: a case-control study. *PLoS One*. 2011;6(5):e19819.
99. Verdell BM, Souverein PC, Meenks SD, Heerdink ER, Leufkens HG, Egberts TC. Use of serotonergic drugs and the risk of bleeding. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(1):89-96.
100. Athimulam S, Sharma N, Khan SA. Upper gastrointestinal bleeding in a patient receiving selective serotonin reuptake inhibitor. *BMJ Case Rep*. 2011; pii: bcr0120113741. doi: 10.1136/bcr.01.2011.3741.
101. Schalekamp T, Klungel OH, Souverein PC et al. Increased bleeding risk with concurrent use of selective serotonin reuptake inhibitors and coumarins. *Arch Intern Med* 2008;168:180-185
102. Auerbach AD, Wittinghoff E, Maselli J, Pekow PS, Young JQ, Lindenauer PK. Perioperative use of serotonin reuptake inhibitors and risk for adverse outcomes of surgery. *JAMA Intern Med* 2013;173:1075-81

103. deAbajo FJ. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function. *Drug Aging* 2011;28:345-367
104. Muluk V, Macpherson DS. Perioperative medication management. In: Basow D, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2014.
<http://www.uptodate.com/contents/perioperative-medication-management>
105. Dall M, Primdahl A, Damborg F, Nymark T, Hallas J. The association between use of serotonergic antidepressants and perioperative bleeding during total hip arthroplasty-cohort study *Basic Clin Pharmacol Toxicol* . 2014;
doi.10.1111/bcpt.12218.
106. Seitz DP, Bell CM, Gill SS, et al. Risk of perioperative blood transfusions and postoperative complications associated with serotonergic antidepressants in older adults undergoing hip fracture surgery *J Clin Psychopharmacol* . 2013;33:790-798.
107. Tavakoli HR, DeMaio M, Wingert NC, et al. Serotonin reuptake inhibitors and bleeding risks in major orthopedic procedures. *Psychosomatics*. 2012;53:559-565.
108. Van Haelst IM, Egberts TC, Doodeman HJ, et al. Use of serotonergic antidepressants and bleeding risk in orthopedic patients. *Anesthesiology*. 2010;112:631-636.
109. Tully PJ, Cardinal T, Bennetts JS, Baker RA. Selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine and duloxetine are associated with in hospital morbidity but not bleeding or late mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Heart Lung Circ* . 2012;21:206-214.
110. Xiong GL, Jiang W, Clare RM, et al. Safety of selective serotonin reuptake inhibitor use prior to coronary artery bypass grafting. *Clin Cardiol*. 2010;33: e94-e98.
111. Kim DH, Daskalakis C, Whellan DJ, et al. Safety of selective serotonin reuptake inhibitor in adults undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2009; 103:1391-1395.

112. Andreasen JJ, Riis A, Hjortdal VE, Jørgensen J, Sørensen HT, Johnsen SP. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on requirement for allogeneic red blood cell transfusion following coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiovasc Drugs* . 2006;6:243-250.
113. Wang IP, Chen YT, Tsai CF et al. Short-term use of serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Psychiatry* 2014;171:54-61
114. Park KI, Bavry AA. Aspirin: Its risk, benefits, and optimal use in preventing cardiovascular events. *Cleve Clin j Med* 2013;80:318-326
115. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in the elderly. *J Am Col Cardiol* 2010;56:1683-1692
116. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI et al. Aspirin –resistant thromboxane synthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105:1650-1655
117. Serebruany VL, Gurbel PA, O'Connor CM. Platelet inhibition by sertraline and N-desmethylsertraline: a possible missing link between depression coronary events, and mortality benefits of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Res* 2001;43:453-462
118. Atar D, Malinin A, Pokov A, van Zyl L., Frasura-Smith N, Lesperance F, Serebruany VL. Antiplatelet properties of escitalopram in patients with the metabolic syndrome: a dose-ranging in vitro study. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:2369-74
119. Van Holten TC, Roest M, Riphagen J et al. Citalopram is more potent platelet function inhibitor than paroxetine in case-control study. *J Thromb Haemost* 2012;10:1177-9
120. Bugeja G, Kumar A, Banerjee AK. Exclusion of elderly people from clinical research: a descriptive study of published reports. *BMJ* 1997;315:1059
121. Crome P, Lally F, Cherubini A et al. Exclusion of older people from clinical trials: professional views from nine European countries participating in the PREDICT study. *Drug Aging* 2011;28:667-77

122. Jackson SH. Clinical trials in elderly patients. Ernst Schering Res Found Workshop 2007;(59):101-9
123. Zantek ND, Luepker RV, Duval S, Miller K, Oldenburg N, Hirsch AT. Confirmation of reported aspirin use in community studies: utility of serum thromboxane B2 measurement. Clin Appl Thromb Hemost 2014;20:385-92
124. Mosorjakova D, Paluch Z, Alušík Š. Aspirin resistance. Bratisl Lek Listy 2007;108:7-13
125. Fitzgerald R, Pirmohamed M. Aspirin resistance: effect of clinical, biochemical and genetic factors. Pharmacol Ther 2011;130:213-225
126. Shantsila E, Lip GYH. „Aspirin resistance“ or non-compliance: Which is to blame for cardiovascular complications? J Transl Med 2008;6:47 doi.10.1186/1479-5876-6-47
127. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Tognoni G, Nicolucci A, PPP Collaborative Group: Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. Diabetes Care 2003;26:3264-3272
128. Fateh-Moghadam S, Plöckinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T et al. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. Acta Diabetol 2005;42:99-103
129. Park KJ, Bavry AA. Aspirin: Its risk, benefits, and optimal use in preventing cardiovascular events. Clev Clin J Med 2013;80:318-326
130. Yaturu S, Dier U, Cui H, Mousa SA. Aspirin resistance in young men with type 2 diabetes. Journal of Diabetes Mellitus 2014;4:72-76, <http://dx.doi.org/10.4236/jdm.2014.41013>
131. Lopez LR, Guyer KE, Torre IG, Pitts KR, Matsuura E, Ames PRJ. Platelet thromboxane (11-dehydro-thromboxane B2) and aspirin response in patients with diabetes and coronary artery disease. World J Diabetes 2014;5:115-127
132. van Kooten F, Ciabattoni G, Koudstaal OJ, Dippel DW, Patrono C. Increased platelet activation in the chronic phase after cerebral ischemia and intracerebral hemorrhage. Stroke 1999;3:546-549

- 133.Panchenko VM, Smoliar MI,Zhivoderov VV.Thromboxan,prostacyclin and platelet factor 4 in patients with atrial fibrillation. *Klin Med (Mosk)* 1991;69:80-82
- 134.Meek IL,Vonkeman HE,Kasemier J, Movig KL, van de Laar MA. Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin:A placebo-controlled,ex vivo, seriál placebo-controlled seriál crossover study.*Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:365-371
- 135.Akagi Y,Nio Y, Shimada S, Aoyama T.Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the antiplatelet effect of aspirin in rats.*Biol Pharm Bull* 2011;34:233-237
- 136.Notarbartolo A, Davi G, Averna M et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:247-251
- 137.Alusik S, Paluch Z, Lejskova M, Adámek T. The inhibitory effect of statins on urinary 11-dehydrothromboxane levels. *Int Angiol* 2010;29:255-259
- 138.Würtz M, Grove EL, Kristensen SD, Hvas AM. The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease. *Heart* 2010;96:368-371
- 139.Moukarbel GV,Bhatt D. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition.Clinical update. *Circulation* 2012;125:375-380
- 140.Capone ML, Sciuli MG,Taconelli S,Grana M, Ricciotti E, Renda G et al.Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose of aspirin in healthy subjects.*Am Coll Cardiol* 2005;45:1295-1301
- 141.Renda G, Zurro M, Malatesta G, Ruggieri B,De Caterina R.Inconsistency of different methods for assesing ex vivo platelet function:relevance for the detection of aspirin resistance.*Haematologica* 2010;95:2095-2101
- 142.Renda G,De Caterina R. Measurement of thromboxane production and their clinical significance in coronary heart disease.*Thromb Haemost* 2012;108:6-8
- 143Cattaneo M.High on-treatment platelet reactivity-definition and measurement. *Thromb Haemost* 2013;109:792-798

- 144.Kovácz EG, Katona E, Bereczky Z, Homoródi N, Balogh L, Tóth E, Péterfy H, Kiss RG, Edes I, Muszek L. Evaluation of laboratory methods routinely used to detect the effect of aspirin against new reference methods. *Thromb Res* 2014;133:811-816
- 145.Kidson-Gerber G, Weaver J, Gemmell R, Prasan AM, Chong BH. Serum thromboxane B2 compared to five other platelet function tests for the evaluation of aspirin effect in stable cardiovascular disease. *Heart Lung Circ* 2010;19:234-242
- 146.Valles J, Lago A, Moscardo A, Tembl J, Parkhutik V, Santos MT. TXA2 synthesis and COX1-independent platelet reactivity in aspirin-treated patients soon after acute cerebral stroke or transient ischaemic attack. *Thromb Res* 2013;132:211-216
- 147.Hart RG, Leonard AD, Talbert RL, Pearce LA, Cornell E, Bovill E, Feinberg WM. Aspirin dosage and thromboxane synthesis in patients with vascular disease. *Pharmacotherapy* 2003;23:579-584
148. Ostad Haji E, Tadic A, Wagner S et al. Association between citalopram serum levels and clinical improvement of patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:281-286
149. Pharmacokinetics of citalopram. Product monograph. Septa-Citalopram. http://www.septapharmaceuticals.com/images/products/Septa-Citalopram_PM.pdf
150. Fredericson Overo K, Toft B, Christophersen L, Gylding-Sabroe JP. Kinetics of citalopram in elderly patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1985;86:253-257
151. Grundmann M, Kacírová I, Urinovská R. Therapeutic monitoring of psychoactive drugs-antidepressant: A review. *Biomed Pap Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013;Mar 21 doi:10.5507/bp.2013.020
152. Yu BN, Chen GL, He N, Ouyang DS, Chen XP, Liu ZQ, Zhou HH. Pharmacokinetics of citalopram in relation to genetic polymorphism of CYP 2C9. *Drug Metab Dispos* 2003;31:1255-1259
153. Reis M, Cherma MD, Carlson B, Bengtson F; Task Force for TDM of Escitalopram in Sweden. *Ther Drug Monit* 2007;29:758-766

- 154.Rocha A,Coelho EB,Sampaco SA, Lanchote VL.Omeprazole preferentially inhibits the metabolism of +- (S)citalopram in healthy volunteers.Br J Clin Pharmacol 2010;70:43-51
- 155.Ogilvie B,Yerino P, Kazmi F et al.The proton pump inhibitor, omeprazole, but not lansoprazole, is a metabolism-dependent inhibitor of CYP 2C19:Implications for coadministration with clopidogrel.Drug Metab Dispos 2011;39:2020-2033
- 156.Flöck A, Zobel A, Bauriedel G, Tuleta J, Hammerstingl C, Höfels S, Schumacher A, Maier W, Nickening G, Skowasch D. Antiplatelet effects of antidepressant treatment: a randomized comparison between escitalopram and nortriptyline. Throm Res 2010;126:e83-7
- 157.Bismuth-Evenzal Y, Gonopolsky Y, Gurwitz D, Iancu I, Weizman A, Rehavi M. Decreased serotonin content and reduced agonist-induced aggregation in platelets of patients chronically medicated with SSRI drugs. J Affect Disord 2012;136:99-103
- 158.Fišar Z, Kališová L, Paclt I, Anders M, Vevera J. Platelet serotonin uptake in drug-naïve depressive patients before and after treatment with citalopram. Psychiat Res 2008;161:185-194
- 159.Fisar Z, Anders M, Kalisova L. Effect of pharmacologically selective antidepressants on serotonin reuptake in rat platelets. Gen Physiol Biophys 2005;24:113-128
- 160.Velenovska M, Fišar Z. Effect of cannabinoids on platelet serotonin uptake. Addiction Biol 2007;12:158-166
- 161.Atar D, Malinin A, Takserman A, Pokov A, van Zyl L, Tanguay JF, Lesperance F, Serebruany V. Escitalopram, but not its major metabolites, exhibit antiplatelet activity in humans. J Clin Psychopharmacol 2006;26:172-177
- 162.Kotzailias N, Andronovski T, Dukic A, Serebruany VL, Jilma B. Antiplatelet activity during coadministration of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine and aspirin in male smokers: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. J Clin Pharmacol 2006;46:468-475

163. Gurbel PA, Gattis WA, Fuzyalov SF, Gauden L, Hasselblad V, Serebruany VL, O'Connor CM. Am Heart J 2002;143:1068-75
164. Serebruany VL, Suckow RF, Cooper TB, O'Connor CM, Malinin AI, Krishnan KRR, van Zyl LT, Lekht V, Glassman AH. Relationship between release of platelet/endothelial biomarkers and plasma levels of sertraline and N-desmethylsertraline in acute coronary syndrome patients receiving SSRI treatment for depression. Am J Psychiatry 2005;162:1165-1170
165. Serebruany VL, Gurbel PA, O'Connor CM. Platelet inhibition by sertraline and N-desmethylsertraline: a possible missing link between depression, coronary events, and mortality benefit of selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacol Res 2001;43:453-462
166. Serebruany VL, O'Connor CM, Gurbel PA. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on platelets in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 2001;87:1398-1400
167. Serebruany VL. Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? Am J Med 2006;119:113-116
168. Javors MA, Houston JP, Tekel JL, Brannan SK, Frazer A. Reduction of platelet serotonin content in depressed patients treated with either paroxetine or desipramine. Int J Neuropsychopharmacol 2003;3:229-235
169. Cherubini A, Del Signore S, Ouslander J, Semla T, Michel JP. Fighting against age discrimination in clinical trials. J Am Geriatr Soc 2010;58:1791-1796
170. Watts G. Why the exclusion of older people from clinical research must stop. BMJ 2012;344:e3445
171. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S et al. The AGNP-TDM Expert Group, Consensus Guidelines: Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry. Pharmacopsychiatry 2004;37:243-265
172. Unterecker S, Warrings B, Deckert J, Pfuhlmann B. Correlation of QT interval prolongation and serum level of citalopram after intoxication-A case report. Pharmacopsychiatry 2012;45:30-34

173. Funk KA, Bostwick JR. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Ann Pharmacother* 2013;47:1330-1341
174. Tarabar AF, Hoffman RS, Nelson LS. Citalopram overdose: Late presentation of torsade de pointes (TdP) with cardiac arrest. *J Med Toxicol* 2008;4:101-105
175. Mandrioli R, Mercolini L, Saracino MA, Raggi MA. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): Therapeutic drug monitoring and pharmacological interactions. *Curr Med Chem* 2012;19:46-63
176. Ostad Haji E, Mann K, Dragicevic A, Müller MJ, Boland K, Rao ML, Fric M, Laux G, Hiemke C. Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring for depressed patients treated with citalopram. *Ther Drug Monit* 2013;35:396-401
177. Lee L, Heckman G. Meeting the challenge of managing seniors with multiple complex conditions: the central role of primary care. *Can Geriatr Soc J CME* 2012;2:23-27
178. Luzny J, Bellova J, Donek E. Does gerontopsychiatry belong to medicine? Cross-sectional study monitoring polymorbidity in hospitalized gerontopsychiatric patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Rep* 2010;154:89-92
179. Weber P. Polyfarmakoterapie a polypragmazie - základní problém geriatrické medicíny. *Lék. listy* 2011;60:30-34
180. Kacířová I, Grundmann M, Uřinová R. Obecné zásady terapeutického monitorování hladin psychofarmak. *Klin Farmakol Farm* 2012;26:131-134
181. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:195-235
182. Lundmark J, Bengtsson F, Nordin C et al. Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:354-359

- 183.77.Ferri N,Corsini A, Bellosta S.Pharmacology of the new PY12 receptor inhibitors:insight on pharmacokinetics and pharmacodynamic properties. *Drugs* 2013;73:1681-1709
- 184.78.Oruch R,Hodneland E,Pryme IF,Holmsen H.In thrombinstimulated human platelets citalopram,promethazine,risperidone, and ziprasidone,but not diazepam, may exert their pharmacological effects also through intercalation in membrane phospholipids in a receptor-independent manner. *J Chem Biol* 2009;2:89-103
- 185.79.Oruch R,Lund A, Pryme IF, Holmsen H.An intercalation mechanism as a mode of action exerted by psychotropic drugs:result of altered phospholipid substrate availabilities in membranes? *J Chem Biol* 2010;3:67-88
- 186.0.Mortensen JK,Larsson H,Johnsen SP,Andersen G.Post stroke use of selective serotonin reuptake inhibitors and clinical outcome among patients with ischemic stroke: a nationwide propensity score-matched follow-up study.*Stroke* 2013;44:420-426
- 187.1.Duerschmied D, Ahrens I,Mauler M, Brandt C, Weider S,Bode C.Serotonin antagonism improves platelet inhibition in clopidogrel low-responders after coronary stent placement. *PLoS One* 2012;7:e32656
- 188.2.Patrono C.Aspirin continues to attract research and debate, 115 years after its synthesis.*Rev Esp Cardiol* 2013;66:251-254
- 189.3.Meves HS,Neubauer H,Overbeck U,Endres H.Is there an ideal way to initiate antiplatelet therapy with aspirin? A crossover study on healthy volunteers evaluating different dosing schemes with whole blood aggregometry.*BMC Res Notes* 2011:106
<http://www.biomedcentral.com/1756-0500/4/106>
- 190.84.Berk M,Dean O, Drexhage H, McNeil JJ, Moylan S, O'Neil A, Davey CG,Sanna L, Maes M.Aspirin:a review of its neurobiological properties and therapeutic potential for mental illness. *BMC Medicine* 2013;11:74
<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/74>
- 191.85.Mackenzie IS, Coughtrie MWH, MacDonald TM, Wei L. Antiplatelet drug interactions.*J Intern Med* 2010;268:516-529

192.86.Egan G,Hughes CA, Ackman HL.Drug interactions between antiplatelet drugs or novel oral anticoagulant medications and antiretroviral medications.Ann Pharmacother 2014;48:734-740

193.87.Scott SA,Owusu Obeng A, Hulot JS.Antiplatelet drug interaction with proton pump inhibitors. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2014;10:175-189

194.88.Ahn SG, Lee JH, Lee JW et al.Individualized antiplatelet treatment based on genotyping in patients with acute coronary syndromes.J Am Coll Cardiol 2014;63(12_S) doi:10.1016/S0735-1097(14)60108-X

195.Amos J.CLCP:SSRIs and risk of stroke.

<http://thepracticalpsychosomaticist.com/2014/02/15/cpcp-ssris-and-risk-of-stroke>

Publikační a přednášková činnost

Publikace:

1. publikace se vztahem k disertaci s IF

Richter T., Paluch Z., Alusik S. The non-antidepressant effects of citalopram: a clinician's perspective, *Neuroendocrinol Lett* 2014, **35**(1):101-106. IF 1,1

Richter T., Paluch Z, Sadílková L, Cybulja A, Alušík Š. Anti-platelet effects of citalopram. Připravováno pro tisk

2. publikace bez vztahu k disertaci s IF

Sahin S., Topinková E., Wirth R., **Richter T.**, Smoliner C., Cruz-Jentoft A.J. Use of gastrostomies in usual practise inc Czech republic, Germany and Turkey, *European Geriatric Medecine* 2013, IF 0,56

Yukari Yamada, Ph.D., Martina Vlachova , M.D.; **Tomas Richter, M.D.**; Harriet Finne-

Soveri, M.D.; Jacob Gindin, M.D.; Henriëtte van der Roest, Ph.D.; Michael D Denkinge, M.D.; Roberto

Bernabei , M.D.; Graziano Onder , M.D.; Eva Topinkova, M.D. Prevalence and Correlates of Hearing and Visual Impairments in European Nursing Homes: Results from the SHELTER Study

Manuscript Number: JAMDA-D-14-00107R1 , přijat k publikaci dne 19. května 2014 , IF 5,6

Ostatní publikační a přednášková činnost

1. Autor:

Richter T., Cévní mozková příhoda-opomíjená hrozba pro diabetiky. Prakt.lék.,2006, 86, No 1, p. 43-44.

Richter T.,Novinky v diabetologii, Listy rev.lék., 11, 2007, č.3. p.42-43

Richter T.,Paluch Z., Pleiotropní účinek citalopramu u geriatrických pacientů, „Geri a Gero 2013,1:40-42,

Richter T., , Delirantní stavy-častá problematika senia,Klimakterická medicína 4,18,2013, str. 11-13

2. spoluautor

Paluch Z, **Richter T.**, Jedličková V., Mosoriaková D., Alušík Š., Antitrombotické vlastnosti statinů

Supplementum Cor Vasa 2005, 47 (4), p. 78

Richterová M., **Richter T.**, Těžká hypertenze se srdečním selháním u mladé ženy,Supplementum Cor Vasa 2005, 47 (4), p. 92

Doleželová I., **Richter T.**, Kognitivní porucha a ztráta soběstačnosti prvním signálem nemoci u seniora-kazuistika, Hojení ran 2009, 4, p. 15.-20,

Doleželová I, **Richter T.**, Tsybulya A,Neurwirth, Postupy a doporučení pro laickou domácí péči o handicapované seniory, edukační brožura, MZ ČR a FTNsP, 2010,

Paluch Z., Mottlová J., **Richter T.**, Alušík.Š.Initial experience with determination of citalopram levels in geriatric patients .Klinická farmakologie a farmacie 2011,25 (suppl.A):28.

Paluch Z., **Richter T.**, Hermankova Z., Mottlova J., Sadilkova L., Vyhlidalova I., Alusik S. Antidepressant therapy and therapeutic drug monitoring (TDM) in polymorbid elderly patients,Prague Medical Report/ Vol.113 (2012) Suppl., p. 35-36

Malochova P, Madlova P, **Richter T**, Topinkova E. Dokážeme včasné diagnostikovat poruchy polykání? Časný screening poruch polykání, kazuistiky. Geriatrie a gerontologie 2013; 2 (3): 164-169, ISSN 1805-4684

Topinková E., Berková M., **Richter T**. Jsou cílové hodnoty pro léčbu arteriální hypertenze odlišné ve středním a vyšším věku? Geriatrie a gerontologie 2014,3,č.1,p.12-17

Přednášky:

1. autor

Richter T.,Svozílková P. Rozhodování kdy aktivní rehabilitace a kdy paliativní ošetrovatelská péče po těžké CMP.XIV. Geriatrický den, 11. září 2009, Zlín

Richter T. Poruchy chování seniorů. Delirantní stavy. Kurz v geriatrii katedry vnitřního lékařství IPVZ. Vedoucí a koordinátor vzdělávací akce 14.10.2011 Praha

Richter T. Vertebroplastiky Kurz v geriatrii katedry vnitřního lékařství IPVZ. Vedoucí a koordinátor vzdělávací akce IPVZ. 14.10.2011 Praha

Richter T.,Paluch Z.,Heřmánková Z., Mottlová J., Vyhlídalová I., Sadílková L., Alušík Š.Léčba antidepressiv a terapeutické monitorování hladin léčiv u pacientů v seniorském věku. 18.gerontologický kongres, Hradec Králové, 6.-7.12. 2012

Richter T.,Mádlová P.,Fialová D., Topinková E. Problematika bolesti u pacientů v dlouhodobé ošetrovatelské péči 16. Pražské gerontologické dny, Praha 6.6.- 7.6.2013

2. spoluautor

Paluch Z., **Richter T.**, Jedličková V., Mosorjakova D., Alušík Š.: Antiaterotrombotické vlastnosti statinů. XIII. sjezd České kardiologické společnosti, 2005, Brno.

Adámek T., Paluch Z., **Richter T.**, Jedličková V., Alušík Š.: Účinnost antiagregační terapie u nemocných s DM 2. typu. XIII. kongres České internistické společnosti, 2006, Brno.

Doleželová I., **Richter T.** Warfarin a pády-život ohrožující kombinace. Doleželová I., XV. Geriatrický den, 3. Zář 2010 Zlín

Palúch Z., Mottlová J., **Richter T.**, Alušík Š . První zkušenosti s analýzou hladin citalopramu u geriatrických pacientů. 5. česko-slovenská konference farmakologie, 2011, Ostrava

Palúch Z., Heřmánková Z., Mottlová J., **Richter T.**, Alušík Š. Nežádoucí účinky statinů- přehled nejnovějších poznatků. XVIII kongres ČIS ČLS JEP Praha-zář 2011

Berková M., Topinková E., Mádlová P., **Richter T.** Fyzická zdatnost seniorů a možnosti jejího hodnocení v praxi. XVIII. Zlínský geriatrický den, Zlín, 6.zář 2013

Topinková E., Fialová D., Vlachová M., Berková M., **Richter T.** Polyfarmakoterapie u seniorů a možnosti jejího řešení XVI. Brněnský Geriatrický den, Brno 12. března 2014