

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Antiagregační účinky citalopramu

MUDr. Tomáš Richter

Praha 2014

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Geriatrie

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.

Školící pracoviště: Geriatrická klinika 1.LF UK a VFN, Londýnská 15, Praha 2 ,

1.interní klinika Fakultní Thomayerovy nemocnice, Vídeňská 800, Praha 4,

Geriatrické oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice, Vídeňská 800, Praha 4

Školitel: Prof. MUDr. Štefan Alušík, CSc.

Obsah

Abstrakt cz.....	4
Abstract en.....	5
Úvod.....	6
Hypotézy a cíle práce.....	6
Materiál a metodika.....	8
Diskuse.....	20
Závěry.....	25
Seznam použité literatury.....	27
Publikace.....	44

:

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 77 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 výší koncentrace 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 a 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 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

Citalopram je jedním z nejčastěji předepisovaných léků k léčbě depresivních stavů, jejichž výskyt výrazně stoupá. Citalopram patří do skupiny léčiv inhibujících zpětné vychytávání serotoninu (SSRI). Dlouhodobá medikace tímto lékem vede u pacientů k výraznému poklesu serotoninu v trombocytech(1,2). Ovlivnění koagulační kaskády se však dosud nepřipisoval výraznější klinický význam. Ukazuje se však, že léčba inhibitory zpětného vychytávání serotoninu vede k častějšímu výskytu krvácivých příhod, zvláště pak do gastrointestinálního traktu(3-5). Mechanismus účinku se vysvětloval antiagregačním působením SSRI. Pacienti léčení aspirinem pak vykazovali prohlubující se inhibiční efekt na trombocyty, pokud byla v medikaci nasazena SSRI (6).

Serotonin byl objeven v roce 1947(7) a dosud není známo jeho přesné působení v organismu(8). Již dříve byla izolována látka s názvem enteramin(9) s tím, že se pak zjistilo, že je identická se serotoninem(10). Serotonin je důležitým neurotransmiterem, který se uplatňuje v mnohých regulacích(11-16). Jde o běžné stavy lidského organismu jako agrese, bolest, strach, spánek, chuť k jídlu, migréna, zvracení. Nověji se ukazuje, že se uplatňuje i v metabolismu kostí, hemostáze, regulaci krevního tlaku a ovlivňování zánětu.

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 (serum/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 léčby byl proveden druhý odběr. Z původního souboru 160 pacientů (tab.1) bylo vyřazeno 82 pacientů z různých důvodů (úmrtí, propuštění, překlad na jiné oddělení apod). Charakteristika této skupiny je uvedena v tab.2. 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 pacientů, jejichž charakteristiku uvádí tab.3. Jednalo se o soubor starých, polymorbidních pacientů, jejichž komorbidity uvádí tab.4 a užívanou léčbu tab.6.

V souboru bylo 19 mužů a 59 žen. U všech byly vyšetřeny plasmatické 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.5.

Tab.1 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.2 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.3. 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.4. Vybrané komorbidity ve sledovaném souboru pacientů.

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

Tab.5. 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.6. Současně užívaná léčba v souboru geriatrických pacientů

Sledovaná terapie		n
		78
Statiny		62

Beta blokátory		71
Nesteroidní antirevmatika		39
Antagonisté kalciových blokátorů		47
ACE inhibitor		31
AT ₁ blokátor		2
Blokátory protonové pumpy		59
Alfa blokátory		1
Diuretika		24
Nitráty		11
Digoxin		13
Amiodaron		5
Aspirin		78

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.

Vyšetřovací metody

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.

Vyšetření 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 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.

Výsledky

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 7). 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.8-10).

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 100 ng/ml, 100 až 200 ng/ml a nad 200 ng/ml (tab.11). Pokles TxB2 koreloval s koncentrací citalopramu, $r=0,31$, p méně 0,01. Čím vyšší byla koncentrace citalopramu, tím větší byl pokles TxB2 (tab.10). V Kruskal-Valisově testu se významně lišila skupina 1 od skupin 2 a 3. Mezi skupinami 2 a 3 už nebyl signifikantní rozdíl.

Tab.7. 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=<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

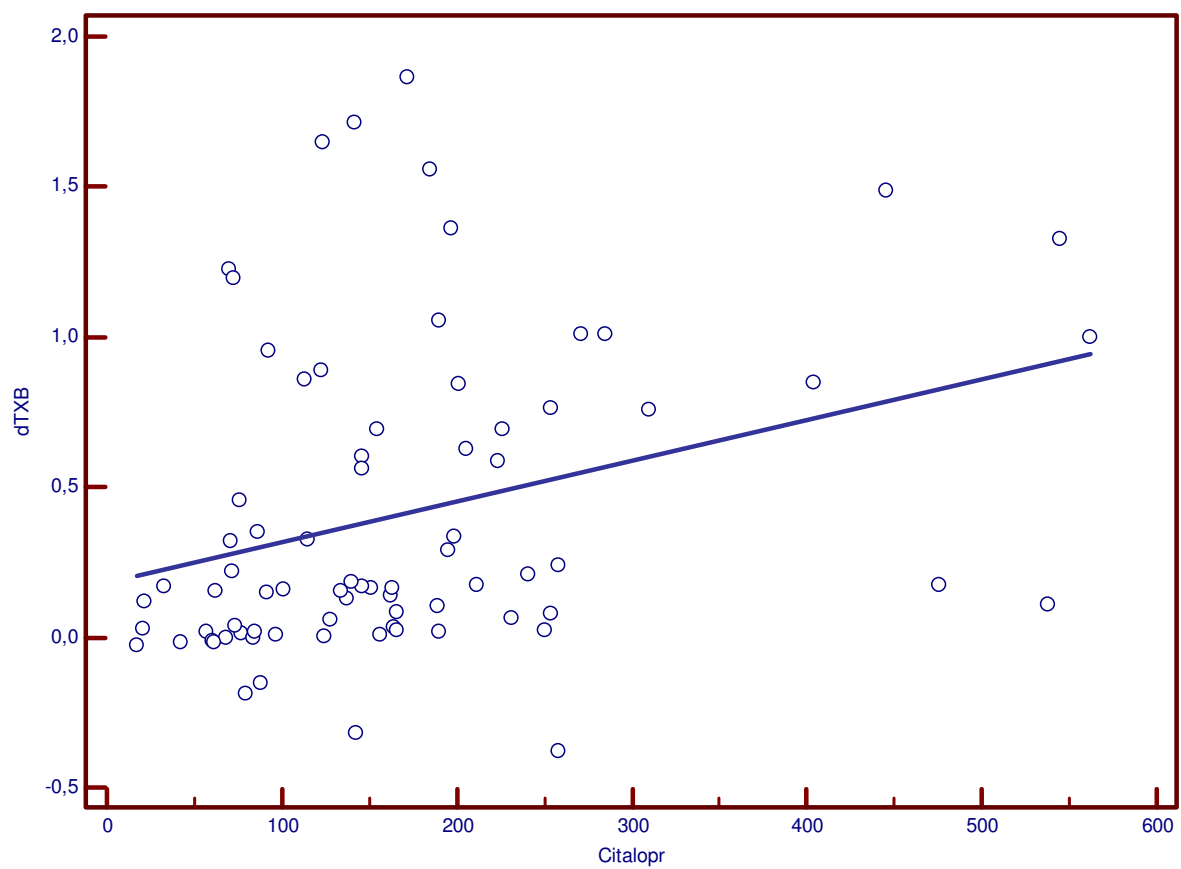
Tab.8. Welchův test

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.9 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.10.Kruskal-Wallis test

Skupiny podle koncentrace citalopramu

Data	TXB2
Factor codes	skupCital

Sample size	77
-------------	----

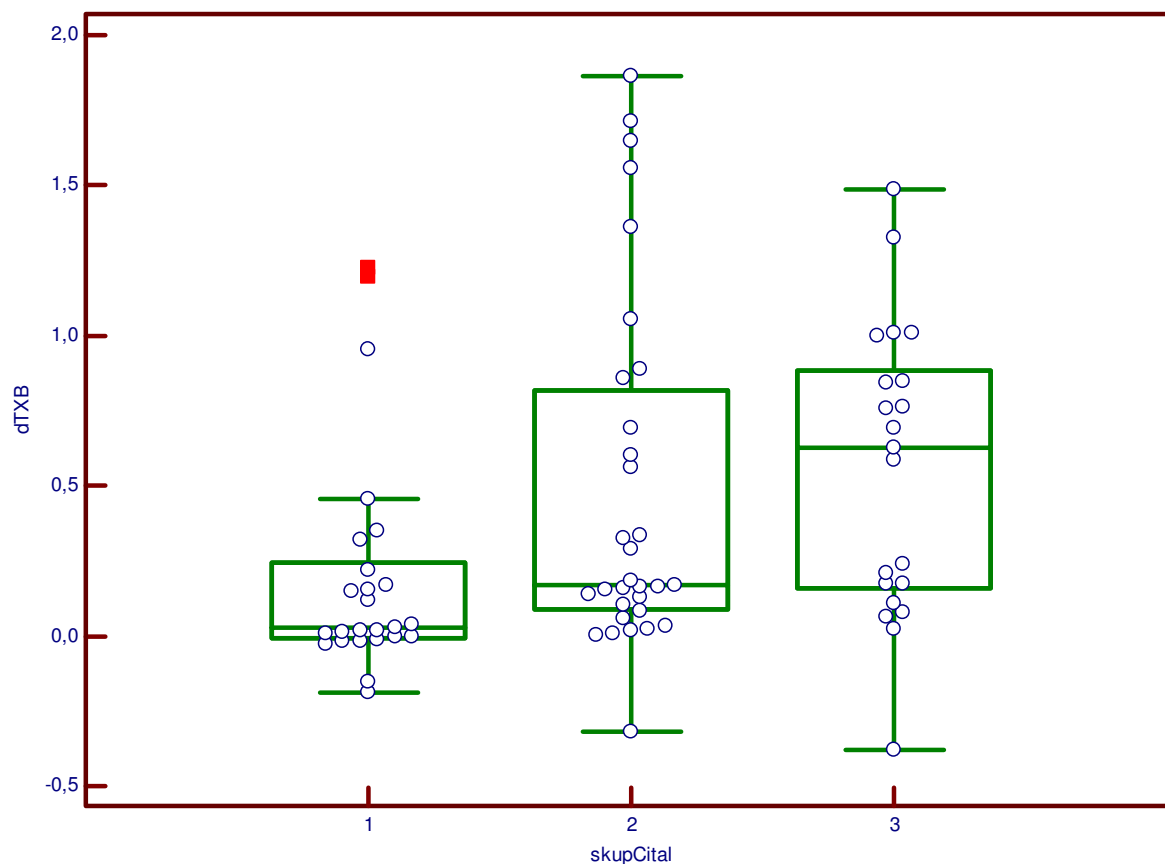
Test statistic	11,1231
Corrected for ties Ht	11,1231
Degrees of Freedom (DF)	2
Significance level	** P = 0,0038

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.11 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 obdobě ANOVy Kruskal-Wallisově testu (vhodnější). Průměry jsou podobné 0,485 a 0,554.

Tab.12. 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 od výše 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 2 ng/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 200 ng/ml) jsou ještě akceptovatelné v závislosti na klinickém stavu pacienta.

Výsledky vyšetření TXB2 jednotlivých laboratoří se mohou lišit podle použité 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 10 ng/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 tuto hranici (148). V práci Le Blocha a kol. se koncentrace citalopramu při dávkách 10-20 mg denně pohybovaly v rozmezí 57±64ng/ml, při dávce 21-60mg/d v rozmezí 117±95ng/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 5-20 mg 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).

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.

Závěr:

V naší práci jsme v souboru starých pacientů prokázali, že citalopram významně snižuje plazmatické koncentrace TXB2 a stupeň suprese závisí na koncentraci 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, Metzger 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 suppresses 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(alpha)-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 Ntl 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. Verdel 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, Ciabattini 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, serial placebo-controlled serial 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 assessing 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, Bengston 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 polypragmazio-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 Psychiat Scand 2000;101:354-359
- 183.77.Ferri N,Corsini A, Bellosta S.Pharmacology of the new 5-HT_{2A} receptor inhibitors:insight on pharmacokinetics and pharmacodynamic properties. Drugs 2013;73:1681-1709
- 184.78.Oruch R,Hodneland E,Pryme IF,Holmsen H.In thrombin-stimulated 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., Vyhliadalova I., Alusik S. Antidepressant therapy and therapeutic drug monitoring (TDM) in polymorbid elderly patiens,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 antidepresivy 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. Září 2010 Zlín

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

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

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