



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

Милош Н. Милосављевић

**Фармаколошка анализа ефеката селективних инхибитора  
поновног преузимања серотонина на мотилитет хуманог  
јајовода**

Докторска дисертација

Ментор: др сци. мед. Марко Фолић, ванредни професор

Крагујевац, 2019. година

---

---

## ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<b><i>I Аутор</i></b>	
Име и презиме: Милош Милосављевић	
Датум и место рођења: 17.10.1991. године, Приштина, Република Србија	
Садашње запослење: Истраживач приправник, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу	
<b><i>II Докторска дисертација</i></b>	
Наслов: Фармаколошка анализа ефеката селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет хуманог јајовода	
Број страница: 155	
Број слика: 9	
Број библиографских података: 239	
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу	
Научна област (УДК): Медицина	
Ментор: Проф. др Марко Фолић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација	
<b><i>III Оцена и одбрана</i></b>	
Датум пријаве теме: 05.03.2018. године	
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: IV-03-449/21 од 06.06.2018. године	
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;</li><li>2. Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан;</li><li>3. Проф. др Радмила Величковић Радовановић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармација-Фармакокинетика, члан.</li></ol>	
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник;</li><li>2. Проф. др Александра Димитријевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан;</li><li>3. Проф. др Радмила Величковић Радовановић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармација-Фармакокинетика, члан.</li></ol>	
Датум одбране дисертације:	

---

---

## САЖЕТАК

**Увод:** Селективни инхибитори поновног преузимања серотонина делују на глатке мишићне ћелије анималног порекла првенствено кроз утицај на волтажно-зависне натријумове, калијумове и калцијумове канале, али и кроз одређене ефекте на мускаринским, адренергичким и серотонинергичким рецепторима. Циљ овог истраживања било је испитивање потенцијалних утицаја селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет изолованих препарата хуманог јајовода.

**Материјал и метод:** Истраживање је спроведено као експериментална студија на изолованим органима хуманог порекла. Истраживачку популацију је чинило 30 пацијенткиња које су због дијагнозе фиброма материце оперисане на Клиници за гинекологију и акушерство Клиничког центра у Крагујевцу. Од јајовода сваке пацијенткиње припремане су две врсте препарата: препарати ампуле и препарати истмуса хуманог јајовода. Испитиване су промене спонтаних контракција изолованих препарата ампуле и истмуса изазване растућим концентрацијама селективних инхибитора поновног преузимања серотонина.

**Резултати:** Есциталопрам (у концентрацијама од  $0,9 \times 10^{-9}$  M/L до  $1,4 \times 10^{-6}$  M/L) је изазвао концентрацијски-зависно повећање спонтаних контракција изолованих ампула ( $EC_{50} = 1,20 \pm 1,06 \times 10^{-8}$  M/L,  $r = 0,580$ ,  $p < 0,05$ ) ( $F = 2,980$ ,  $df_1 = 6$ ,  $df_2 = 28$ ,  $p < 0,05$ ). Пароксетин (у концентрацијама од  $1,2 \times 10^{-9}$  M/L до  $5,1 \times 10^{-5}$  M/L) је изазвао концентрацијски-зависно повећање спонтаних контракција изолованих препарата истмуса ( $EC_{50} = 7,01 \pm 3,50 \times 10^{-8}$  M/L,  $r = 0,500$ ,  $p < 0,05$ ) ( $F = 2,350$ ,  $df_1 = 9$ ,  $df_2 = 40$ ,  $p < 0,05$ ). Флуоксетин, циталопрам и сертралин нису испољили значајан ефекат у концентрацијском опсегу у којем су коришћени у експериментима.

**Закључак:** Селективни инхибитори поновног преузимања серотонина се разликују међусобно у погледу њиховог потенцијала да утичу на мотилитет хуманог јајовода. Есциталопрам и пароксетин имају јасан стимулативни ефекат који може ометати функционисање јајовода и потенцијално смањити плодност жена у репродуктивном периоду.

**Кључне речи:** флуоксетин, пароксетин, циталопрам, есциталопрам, сертралин, селективни инхибитори поновног преузимања серотонина, јајовод.

---

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Selective serotonin reuptake inhibitors affect the smooth muscle cells of animal origin primarily through the blocking of the voltage-dependent sodium, potassium and calcium channels, but also through certain effects on muscarinic, adrenergic and serotonergic receptors. The aim of this research was to investigate the potential effects of selective serotonin reuptake inhibitors on motility of the isolated Fallopian tubes preparations.

**Material and method:** An experimental study on isolated organs of human origin was conducted. The study population consisted of 30 patients who were operated at the Clinic for Gynecology and Obstetrics of Clinical Centre of Kragujevac because of diagnosis of uterine fibroids. From the Fallopian tube of each patient, two types of preparations were prepared: preparations of ampulla and preparations of isthmus. Changes in spontaneous contractions of isolated preparations of ampulla and isthmus caused by increasing concentrations of selective serotonin reuptake inhibitors were studied.

**Results:** Escitalopram (from  $0,9 \times 10^{-9}$  M/L to  $1,4 \times 10^{-6}$  M/L) produced concentration-dependent increase of spontaneous contractions of the isolated preparations of ampulla ( $EC_{50} = 1,20 \pm 1,06 \times 10^{-8}$  M/L,  $r = 0,580$ ,  $p < 0,05$ ) ( $F = 2,980$ ,  $df_1 = 6$ ,  $df_2 = 28$ ,  $p < 0,05$ ). Paroxetine (from  $1,2 \times 10^{-9}$  M/L to  $5,1 \times 10^{-5}$  M/L) produced concentration-dependent increase of spontaneous contractions of the isolated preparations of isthmus ( $EC_{50} = 7,01 \pm 3,50 \times 10^{-8}$  M/L,  $r = 0,500$ ,  $p < 0,05$ ) ( $F = 2,350$ ,  $df_1 = 9$ ,  $df_2 = 40$ ,  $p < 0,05$ ). Fluoxetine, citalopram and sertraline did not produce significant effect throughout the concentration range used in the experiments.

**Conclusion:** Selective serotonin reuptake inhibitors differ among themselves in regard to their potential to affect motility of the Fallopian tubes. Escitalopram and paroxetine have clear stimulating effect which may interfere with functioning of the Fallopian tubes, and potentially impair fertility of the women in reproductive period of life.

**Key words:** fluoxetine, paroxetine, citalopram, escitalopram, sertraline, selective serotonin reuptake inhibitors, Fallopian tube.

---

---

**“Олује чине да храстови пуштају дубље корење.”**

**Џорџ Херберт**

*Посвећено мојој Јовани и Софији,  
свим мојим драгим Милосављевићима,  
свим другим члановима породице,  
као и онима који нажалост нису више са нама.*

---

---

## ЗАХВАЛНИЦА

*Овим путем изражавам велику захвалност свом ментору, професору Марку Фолићу, на свесрдној и безрезервној подршци, максималној ангажованости и практичним саветима без којих реализација ове докторске дисертације не би била могућа.*

*Велику захвалност дугујем и професору Слободану Јанковићу, најпре на огромном непосредном доприносу у осмишљавању и реализацији ове докторске дисертације, а нарочито на драгоценим стручним и етичким саветима који су били од непроцењивог значаја на мом развојном путу.*

*Користим прилику да се искрено захвалим и госпођи Снежани Јанковић, на огромном труду, времену и помоћи коју ми је пружила у току извођења експерименталног дела ове докторске дисертације.*

*Задовољство ми је да изразим своју захвалност на изванредној и плодносној сарадњи коју сам у току извођења докторске дисертације остварио са особљем Клинике за гинекологију и акушерство Клиничког центра у Крагујевцу, а нарочито са директорком одељења, професорком Александром Димитријевић, која ми је својим непосредним залагањем помогла у прикупљању потребног броја препарата за реализацију овог истраживања.*

*Најзад, али свакако не на крају, захваљујем се целокупној својој породици, мојим драгим Милосављевићима, који су сваки тренутак среће и разочарења на овом дугом путу проживљавали заједно са мном.*

---

---

## САДРЖАЈ

1. УВОД.....	10
1.1. Флуоксетин.....	11
1.1.1. Хемијска структура и механизам дејства.....	11
1.1.2. Фармакокинетика.....	11
1.1.3. Индикације.....	12
1.1.4. Нежељена дејства.....	14
1.1.5. Интеракције.....	14
1.1.6. Контраиндикације.....	15
1.2. Пароксетин.....	15
1.2.1. Хемијска структура и механизам дејства.....	15
1.2.2. Фармакокинетика.....	16
1.2.3. Индикације.....	17
1.2.4. Нежељена дејства.....	19
1.2.5. Интеракције.....	20
1.2.6. Контраиндикације.....	20
1.3. Циталопрам.....	21
1.3.1. Хемијска структура и механизам дејства.....	21
1.3.2. Фармакокинетика.....	22
1.3.3. Индикације.....	23
1.3.4. Нежељена дејства.....	24
1.3.5. Интеракције.....	24
1.3.6. Контраиндикације.....	24
1.4. Есциталопрам.....	25
1.4.1. Хемијска структура и механизам дејства.....	25
1.4.2. Фармакокинетика.....	25
1.4.3. Индикације.....	26
1.4.4. Нежељена дејства.....	27
1.4.5. Интеракције.....	27
1.4.6. Контраиндикације.....	28
1.5. Сертралин.....	28

---

---

1.5.1. Хемијска структура и механизам дејства .....	28
1.5.2. Фармакокинетика.....	29
1.5.3. Индикације .....	30
1.5.4. Нежељена дејства.....	31
1.5.5. Интеракције .....	32
1.5.6. Контраиндикације.....	32
1.6. Остали представници <i>SSRIs</i> .....	32
1.7. Ефекти које <i>SSRIs</i> остварују на глатким мишићним ћелијама.....	34
1.8. Неурохуморална контрола мотилитета гениталног тракта жене.....	38
1.8.1. Анатомско-хистолошке карактеристике хуманог јајовода.....	38
1.8.2. Спонтани мотилитет хуманог јајовода .....	39
1.8.3. Улога катехоламина у регулацији мотилитета хуманог јајовода .....	40
1.8.4. Дејство ацетилхолина на мотилитет хуманог јајовода .....	40
1.8.5. Утицај гонадалних стероида на мотилитет хуманог јајовода .....	41
1.8.6. Утицај деривата арахидонске киселине на мотилитет хуманог јајовода .....	41
1.8.7. Утицај пептида као инхибиторних трансмитера нервних влакана у хуманом јајоводу .....	42
1.8.8. Утицај окситоцина на мотилитет хуманог јајовода .....	42
1.8.9. Утицај хистамина на мотилитет хуманог јајовода .....	43
1.8.10. Утицај серотонина на мотилитет хуманог јајовода.....	43
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ.....	44
2.1. Циљеви студије.....	44
2.2. Хипотезе студије.....	44
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД.....	45
3.1. Врста студије и истраживачка популација.....	45
3.2. Варијабле које су праћене у истраживању.....	46
3.3. Мерење зависне варијабле.....	46
3.3.1. Оперативни поступак.....	46
3.3.2. Монтирање препарата у лабораторији .....	46
3.3.3. Купатило и трансдјусер .....	47
3.3.4. Мерење спонтаних контракција препарата .....	48
3.4. Агонисти (експерименталне супстанце).....	49
3.5. Снага студије и величина узорка.....	49
3.6. Статистичка обрада резултата.....	50

---



---

4. РЕЗУЛТАТИ.....	51
4.1. Основне карактеристике истраживачке популације.....	51
4.2. Изоловани препарати ампуле.....	51
4.2.1. Спонтана активност препарата ампуле .....	51
4.2.2. Утицај флуоксетина на спонтани мотилитет ампуле хуманог јајовода .....	52
4.2.3. Утицај пароксетина на спонтани мотилитет ампуле хуманог јајовода .....	54
4.2.4. Утицај циталопрама на спонтани мотилитет ампуле хуманог јајовода .....	56
4.2.5. Утицај есциталопрама на спонтани мотилитет ампуле хуманог јајовода .....	58
4.2.6. Утицај сертралина на спонтани мотилитет ампуле хуманог јајовода .....	60
4.2.7. Утицај <i>DMSO</i> на спонтани мотилитет ампуле хуманог јајовода .....	62
4.3. Изоловани препарати истмуса.....	64
4.3.1. Спонтана активност препарата истмуса.....	64
4.3.2. Утицај флуоксетина на спонтани мотилитет истмуса хуманог јајовода .....	65
4.3.3. Утицај пароксетина на спонтани мотилитет истмуса хуманог јајовода .....	67
4.3.4. Утицај циталопрама на спонтани мотилитет истмуса хуманог јајовода .....	69
4.3.5. Утицај есциталопрама на спонтани мотилитет истмуса хуманог јајовода.....	71
4.3.6. Утицај сертралина на спонтани мотилитет истмуса хуманог јајовода .....	73
4.3.7. Утицај <i>DMSO</i> -а на спонтани мотилитет истмуса хуманог јајовода .....	75
5. ДИСКУСИЈА.....	77
6. ЗАКЉУЧЦИ.....	89
7. ЛИТЕРАТУРА.....	90
8. БИОГРАФИЈА.....	110
9. БИБЛИОГРАФИЈА.....	111
10. ПРИЛОГ.....	114

---

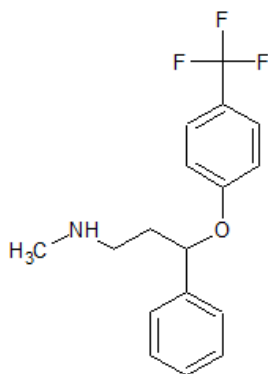
## 1. УВОД

Крајем 60-тих година 20. века појавили су се први докази који су указивали на значајну улогу серотонина у патогенези велике депресије. Нарочито је револуционарна била студија чији резултати су указивали на смањену концентрацију серотонина у мозгу депресивних особа које су починиле самоубиство [1]. Због тога је фармацеутска компанија *Eli Lilly* почела да развија лиганде који су селективно инхибирали преузимање серотонина у пресинаптичке нервне завршетке, што је за последицу имало повећање концентрације серотонина у синаптичкој пукотини, а самим тим и јачу стимулацију постсинаптичких серотонинских рецептора. Први од тих лиганада за кога је доказана значајна антидепресивна активност био је *LY110140* (флуоксетин), за кога је 1975. године показано да је моћан и селективан инхибитор преузимања серотонина са релативно слабиим афинитетом за норадреналин. Међутим, пре него што је флуоксетин одобрен за лечење депресије спроведена су дуготрајна клиничка испитивања лека, која су трајала више од 7 година. У међувремену, у марту 1982. године на европско тржиште је уведен други инхибитор преузимања серотонина, зимелдин, који због озбиљних нежељених дејстава (акутна периферна неуропатија и *Guillain-Barre*-ов синдром) бива убрзо повучен из употребе. Све то је додатно продужило клиничка испитивања флуоксетина, чија примена коначно бива одобрена током 1986. и 1987. године [2]. Поред флуоксетина, у групу селективних инхибитора преузимања серотонина (*SSRIs*) спадају и сертралин, циталопрам, пароксетин, есциталопрам, флувоксамин, вилазодон, дапоксетин и вортиоксетин [3,4]. *SSRIs* су 20-1500 пута селективнији према транспортерима серотонина у односу на протеине који врше транспорт норадреналина у пресинаптичке нервне завршетке. Осим тога, њихов афинитет према адренергичким, мукаринским и хистаминергичким рецепторима је скоро незнатан. Имају далеко бољи безбедоносни профил и бар подједнаку ефикасност у односу на трицикличне антидепресиве, због чега су данас лекови избора за лечење велике депресије. Осим за лечење депресије, користе се за лечење анксиозних поремећаја (генерализовани анксиозни поремећај, опсесивно-компулзивни поремећај, панични поремећај, социјална фобија, посттрауматски стресни поремећај), неких поремећаја исхране (*bulimia nervosa*), пременструалног дисфоричног поремећаја, а могу да буду ефикасни и у лечењу синдрома иритабилних црева, фибромиалгије, проблема са превременом ејакулацијом и у лечењу алкохолизма [4,5].

## 1.1. Флуоксетин

### 1.1.1. Хемијска структура и механизам дејства

Флуоксетин је представник антидепресива из групе селективних инхибитора поновног преузимања серотонина који је одобрен за клиничку употребу најпре у Белгији 1986. године, да би од 1987. био одобрен и од стране америчке савезне управе за храну и лекове (*Food and Drug Administration-FDA*), под заштићеним називом *Prozac*<sup>®</sup> [6]. Бројна клиничка истраживања су показала да је флуоксетин бар подједнако ефикасан као и трициклични антидепресиви у лечењу депресије, као и да има значајно бољи безбедоносни профил [7]. Међутим, важно је ипак рећи да постоје и бројна нежељена дејства која се доводе у везу са применом флуоксетина, као и да примена флуоксетина није праћена постизањем жељеног терапијског одговора код свих пацијената [6]. Флуоксетин делује тако што инхибира преузимање серотонина у пресинаптичке серотонинергичке неуроне блокирајући транспортер који се налази на пресинаптичком терминалу. Флуоксетин такође има благу активност на *5-HT<sub>2A</sub>* и *5-HT<sub>2C</sub>* рецепторима [8]. По својој хемијској структури, флуоксетин је 3-(пара-трифлуорометилфенокси)-*N*-метил-3-фенилпропиламин. Флуоксетин је заправо рацемска смеша *R* (-) и *S* (+) енантиомера, при чему је *S* енантиомер флуоксетина 6 пута потентнији од *R* енантиомера [9]. Флуоксетин нема афинитет ка адренергичким ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ), допаминергичким, *H<sub>1</sub>* хистаминергичким, мускаринским и *GABA* рецепторима [10].



Слика 1. Структурна формула флуоксетина

### 1.1.2. Фармакокинетика

Флуоксетин се добро апсорбује из гастроинтестиналног тракта након оралне примене, али је због метаболизма првог проласка кроз јетру биорасположивост након оралне примене мања од 90% [11]. У високом проценту (95%) се везује за протеине плазме и због изузетне липосолубилности се широко дистрибуира у организму (волумен дистрибуције износи 20-40 L/kg) [10]. Флуоксетин се метаболише на цитохромима јетре

до активног метаболита, *S*-норфлуоксетина, који је подједнако потентан као и флуоксетин [12]. Највећим делом (75%) флуоксетин и његови метаболити излучују се преко урина, док се негде око 10% флуоксетина елиминише преко фецеса [6]. Флуоксетин се од осталих представника *SSRIs* разликује и по изузетно дугом времену полуелиминације. Сматра се да време полуелиминације флуоксетина износи око 50 часова (1-3 дана), док норфлуоксетин има још дуже време полуелиминације- 7 до 15 дана [13].

### 1.1.3. Индикације

Флуоксетин је од стране *FDA* одобрен за лечење велике депресивне епизоде (за одрасле и децу старију од 8 година), опсесивно-компулзивног поремећаја (за одрасле и децу старију од 7 година), паничног поремећаја, булимије, других облика преједања, пременструалног дисфоричног поремећаја, биполарног поремећаја (у комбинацији са оланзапином), као и за лечење рефрактерних облика депресије, када се такође користи у комбинацији са оланзапином [14-16]. Поред тога, флуоксетин се користи и за индикације које нису одобрене од стране *FDA*, као што су: социјална фобија, посттрауматски стресни поремећај код одраслих, гранични поремећај личности, Рејновдов феномен, селективни мутизам и прерана ејакулација [17,18].

Препоручена дневна доза флуоксетина за лечење велике депресивне епизоде износи 20 mg дневно, мада се у случају рефрактерних облика доза може повећавати до максималне укупне дневне дозе од 60 mg [10]. Не постоје потпуно јасни докази на основу којих би се могла поредити међусобна ефикасност представника *SSRIs* у лечењу велике депресивне епизоде, већ све индиције говоре да им је ефекат индивидуалан, те да за сваког пацијента треба изабрати антидепресив који њему највише одговара [19]. Ипак, будући да је познато да *SSRIs* код адолесцената могу да изазову суицидалне мисли и понашање, интересантне смернице се могу наћи у експертском мишљењу [20], у којем се саветује примена флуоксетина као лека избора за лечење велике депресивне епизоде у адолесцентском периоду.

За лечење опсесивно-компулзивног поремећаја, флуоксетин се користи у истом дозном опсегу, од уобичајених 20 mg дневно до максималне дневне дозе од 60 mg. Када је у питању дужина примене флуоксетина за лечење овог психијатријског поремећаја, сматра се да би се евалуација терапијског ефекта требала вршити након 10 недеља терапије. У случају успешне терапије, треба наставити са применом лека у дози којом је терапијски ефекат постигнут, док се у случају неуспешне терапије флуоксетином саветује прекид даље примене лека. Дуготрајна ефикасност, дужа од 24 недеље, није

показана код опсесивно-компулзивног поремећаја [10]. Сматра се да флуоксетин има подједнаку ефикасност и бољи безбедоносни профил од кломипрамина за лечење опсесивно-компулзивног поремећаја, док није доказана статистички значајна разлика у односу на сертралин [21].

Флуоксетин је од стране *FDA* одобрен и за лечење паничних поремећаја, док у Републици Србији препарати флуоксетина нису регистровани за лечење ове врсте анксиозног поремећаја. Подаци који се могу наћи у литератури, а који се односе на примену флуоксетина у лечењу паничног поремећаја, су прилично хетерогени, будући да према неким препорукама флуоксетин (уз остале *SSRIs*) треба користити као прву терапијску линију [22], док с друге стране постоје резултати који показују да миртазапин има атрактивнији терапијско-безбедоносни профил од флуоксетина у лечењу паничног поремећаја [23].

За лечење булимије флуоксетин је одобрен 1994. године, након резултата три независне, рандомизоване, контролисане клиничке студије [24-26], у којима је показано да флуоксетин у дози од 60 mg дневно значајно смањује епизоде преједања и повраћања. Фармакотерапијске могућности за лечење поремећаја исхране су ограничене, с обзиром да нема проналаска нових лекова, већ се иновације заснивају на проширивању индикационих подручја постојећих лекова. Због тога се флуоксетин уз лиздексамфетамин сматра леком избора за лечење булимије, будући да смањује и евентуалне депресивне симптоме код пацијената са булимијом [27].

Емоционални и физички симптоми код жена са пременструалним дисфоричним поремећајем се брзо повлаче након примене флуоксетина [28]. Флуоксетин се за наведену индикацију примењује у дози од 20 mg дневно, мада дозни режим није стриктно дефинисан, будући да се према препорукама које је дала *FDA*, флуоксетин може користити током свих дана менструалног циклуса или само у току лутеалне фазе [29].

Последњих година нарочито је популарна примена флуоксетина у комбинацији са оланзапином за лечење биполарног поремећаја. Флуоксетин се примењује због утицаја на депресивну фазу биполарног поремећаја, док се антипсихотик оланзапин користи као стабилизатор расположења. Комбинација флуоксетина и оланзапина показала се ефикаснијом од монотерапије ламотригином, оланзапином и флуоксетином, када је у питању стопа терапијског одговора, ремисије и релапса. С друге стране, комбинација оланзапина и флуоксетина је повезана са већом инциденцом нежељених дејстава у

односу на монотерапију ламотригином и флуоксетином, али не и у односу на монотерапију оланзапином [30].

#### 1.1.4. Нежељена дејства

Примена флуоксетина може да буде праћена великим бројем нежељених дејстава различите природе. Веома честа нежељена дејства флуоксетина су несаница, главобоља, умор, дијареја и наузеја. Такође, често се на самом почетку примене флуоксетина јављају нежељена дејства од стране централног нервног система, као што су анксиозност, немир, нервоза, напетост, вртоглавица, поремећај пажње, тремор, замагљен вид. Флуоксетин често изазива и палпитације, нападе црвенила, осип, уртикарију, свраб, диспепсију, сува уста, артралгију и учестало мокрење [10]. Ипак, поред метаболичких нежељених дејстава, посебно озбиљна су сексуална нежељена дејства флуоксетина (као и осталих *SSRIs*). Флуоксетин изазива смањење либида, отежану ерекцију, одложу ејакулацију и немогућност доживљавања оргазма. Ипак, најновија истраживања указују да је инциденца сексуалних нежељених дејстава након примене флуоксетина и сертралина мања у односу на остале *SSRIs*, сходно чему би флуоксетин или сертралин могли бити *SSRIs* иницијалног избора код сексуално активних мушкараца [31]. Селективни инхибитори преузимања серотонина изазивају и суицидалне тенденције код одређеног броја пацијената, нарочито у току првих неколико недеља терапије. Права учесталост суицидалних мисли, идеја и понашања код пацијената на терапији флуоксетином није позната, мада постоје извори који указују да би флуоксетин могао бити најбезбеднији међу *SSRIs* у погледу поменутог нежељеног дејства [20]. У случају наглог престанка примене флуоксетина може доћи до испољавања неких од симптома синдрома обуставе, као што су вртоглавица, сензорни поремећаји, поремећаји спавања, астенија, агитација, анксиозност, мучнина, повраћање, тремор и главобоља. Због тога се саветује постепено укидање терапије флуоксетином током неколико недеља.

#### 1.1.5. Интеракције

Флуоксетин и пароксетин су снажни инхибитори цитохрома *CYP2D6*, због чега могу да ступе у интеракције са лековима који се метаболишу путем ове изоформе јетрине оксидазе. Флуоксетин повећава концентрацију флекаинида, пропафенона, енкаинида и трицикличних антидепресива. С обзиром на уску терапијску ширину и озбиљан токсични потенцијал поменутих лекова, пожељно је, кад год је то могуће, избегавати њихову истовремену примену са флуоксетином. Евентуално, у случају да је конкомитантна терапија са флуоксетином неопходна, ове лекове треба примењивати у

дозама мањим од уобичајених и треба спроводити мониторинг примењене терапије [10]. Интеракција на нивоу *CYP2D6* цитохрома постоји и у случају истовремене примене флуоксетина и метопролола, тако да се такође саветује избегавање поменуте комбинације лекова [32]. С друге стране, флуоксетин доводи до значајног смањења концентрације активних метаболита тамоксифена у плазми, због чега се саветује избегавање примене флуоксетина у току терапије тамоксифеном [10].

### 1.1.6. Контраиндикације

Контраиндикована је истовремена примена флуоксетина са неселективним инхибиторима ензима моноамино оксидазе (МАО инхибитори) због повећаног ризика од појаве серотонинског синдрома [10]. Серотонински синдром је скуп менталних, аутономних и неуромускулаторних промена које настају као последица прекомерне стимулације серотонинергичких *5-HT<sub>1A</sub>* рецептора. Поред комбиноване примене *SSRIs* и МАО инхибитора, серотонински синдром може да настане и као последица предозирања *SSRIs*. Флуоксетин има већи потенцијал за изазивање серотонинског синдрома у односу на остале *SSRIs*, због дугог полуживота самог флуоксетина и нарочито његовог активног метаболита норфлуоксетина. Симптоми који се јављају у оквиру серотонинског синдрома обухватају хипертермију, тахикардију, конфузију, хиперрефлексију, ригидитет, агитацију, миоклонус, дијареју, повраћање, немир и кому [33]. Симптоми серотонинског синдрома узрокованог флуоксетином могу да перзистирају од неколико дана до неколико недеља, упркос адекватној фармакотерапији [34]. За лечење серотонинског синдрома примењују се неспецифичне мере борбе против ацидозе и шока, расхлађивање пацијента, ципрохептадин и/или дантролен [33].

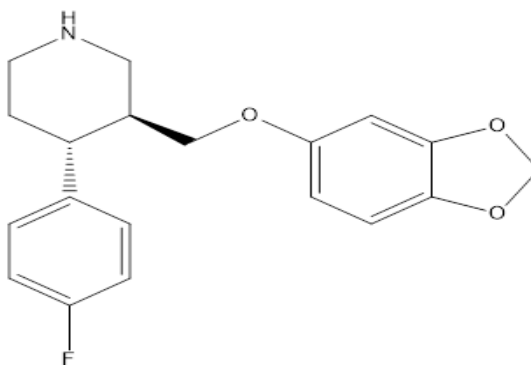
Флуоксетин није апсолутно контраиндикован за примену у трудноћи и може се примењивати уз мере опреза, мада постоје докази да је примена флуоксетина у току трудноће повезана са повећаним ризиком од појаве кардиоваскуларних анормалија код новорођенчади [35]. Флуоксетин и његов активни метаболит норфлуоксетин продиру у млеко, тако да се у случају потребе за применом флуоксетина у току лактације саветују минималне дозе лека [10].

## 1.2. Пароксетин

### 1.2.1. Хемијска структура и механизам дејства

Пароксетин је селективни инхибитор преузимања серотонина из групе фенилпиперидина ((3*S*,4*R*)-3-(1,3-бензодиоксол-5-илоксиметил)-4-(4-флуорофенил)-

пиперидин) [36]. Сматра се да је најпотентнији инхибитор преузимања серотонина од свих до сада доступних антидепресива [37]. С друге стране, он веома мало утиче на преузимање норадреналина, али је и по томе ефикаснији од осталих представника из групе *SSRIs*, што може допринети његовој ефикасности при вишим дозама. Ипак, *in vitro* и *in vivo* студије су показале да пароксетин има веома слаб афинитет за адренергичке ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  рецепторе), допаминергичке  $D_2$  рецепторе, хистаминергичке  $H_1$  рецепторе, као и за  $5-HT_{1A}$  и  $5-HT_2$  серотонинергичке рецепторе. Нешто већи афинитет пароксетин показује само према  $M_3$  мускаринским рецепторима, али се може рећи да је његово антихолинергичко дејство 8 пута слабије од дејства нортриптилина [38-40]. Пароксетин се показао и као снажни инхибитор азот моноксид синтетазе (*NO* синтетазе) у *in vitro* и *in vivo* условима [41].



Слика 2. Структурна формула пароксетина

### 1.2.2. Фармакокинетика

Апсорпција пароксетина након оралне примене је добра будући да су студије биорасположивости показале степен апсорпције између 50 и 100% [42,43]. На апсорпцију пароксетина не утиче узимање хране нити истовремена примена антацида. Постоје значајне интериндивидуалне разлике када је у питању волумен дистрибуције пароксетина, будући да се он креће у распону од 3,1 до 28,0 L/kg након интравенске примене. Велики волумен дистрибуције је последица изразите липосолубилности фенилпиперидинског молекула пароксетина, због чега свега 1% примењене дозе лека остаје у системској циркулацији. Пароксетин се у високом проценту (95%) везује за протеине плазме, због чега је потребна опрезна примена са лековима као што су варфарин, фуросемид или валпроична киселина [44]. Само делимично (мање од 5%) пароксетин се неизмењен излучује преко урина и фецеса. Пароксетин се метаболише на цитохромима јетре и то доминантно на изоформи *CYP2D6* [45], док су нека истраживања показала да би извесну улогу у метаболисању пароксетина могла имати и изоформа



*CYP3A4* [37]. Метаболизам пароксетина одвија се до његових неактивних поларних метаболита који се излучују урином (25%) и фецесом (25%). Елиминација пароксетина има бифазични карактер. Пароксетин се показао и као снажни инхибитор цитохрома *CYP2D6*, због чега може да ступи у интеракције са лековима који се такође метаболишу путем ове изоформе јетриних оксидаза. У случају конкомитантне терапије, пароксетин повећава концентрацију трицикличних антидепресива, антиаритмика из групе 1Ц, проциклидина и теофилина. С друге стране, концентрацију пароксетина у плазми повећавају други инхибитори цитохрома јетре, као што је циметидин, док ће концентрација пароксетина бити мања у случају његове истовремене примене са индукторима цитохром оксидазе, као што су карбамазепин и фенитоин [37]. Код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом, нарочито код оних са клиренсом креатинина мањим од 30 ml/min, као и код пацијената са цирозом јетре, могу се очекивати веће концентрације пароксетина у плазми и дуже време полумелиминације. Пароксетин се, као и остали *SSRIs*, излучује у млеко, при чему је та екскреција директно пропорционална дози лека коју узима мајка [46]. Екскреција пароксетина у млеко је мања у односу на флуоксетин и циталопрам, али већа од екскреције забележене код сертралина и флувоксамина [47]. Сумарно, може се рећи да се, при примени уобичајених терапијских доза пароксетина код мајки, могу очекивати мале концентрације лека у млеку, због чега се пароксетин ипак сматра једним од пожељнијих антидепресива током дојења [48,49].

### 1.2.3. Индикације

Пароксетин се користи за лечење велике депресије и различитих анксиозних поремећаја: генерализованог анксиозног поремећаја, паничног поремећаја са или без агорафобије, опсесивно-компулзивног поремећаја, социјалног анксиозног поремећаја/социјалне фобије и посттрауматског стресног поремећаја.

Пароксетин се показао ефикасним у лечењу велике депресивне епизоде [50]. У поређењу са трицикличним антидепресивима, пароксетин је показао најмање подједнаку ефикасност у односу на кломипрамин и значајно већу ефикасност у односу на остале представнике трицикличних антидепресива. Такође, када су у питању нежељена дејства, пароксетин се показао значајно безбеднијим у односу на све представнике трицикличних антидепресива, укључујући и кломипрамин [51]. Показало се да се не може са сигурношћу рећи да ли је пароксетин више или мање ефикасан од хетероцикличних антидепресива и осталих представника *SSRIs* у лечењу велике депресије. Ипак, постоје одређене индикације које указују да је циталопрам ефикаснији од пароксетина за акутну

фазу велике депресије (првих 6 до 12 недеља), односно да је миртазапин ефикаснији у погледу иницијалног одговора пацијента на терапију током прве 4 недеље [52]. Такође, најновији резултати указују да дулоксетин, као инхибитор преузимања серотонина и норадrenalина, има већу клиничку ефикасност у лечењу велике депресије у односу на све селективне инхибиторе преузимања серотонина [53]. Уобичајена почетна доза пароксетина за лечење велике депресије је 20 mg, а може се постепено повећавати за по 10 mg недељно све до максималне дневне дозе од 50 mg. За испољавање клиничког ефекта пароксетина, као и осталих антидепресива, потребно је да прође период од 2 до 4 недеље, тако да се приметно побољшање стања код пацијента може очекивати тек након тог латентног периода [54].

Пароксетин је одобрен за лечење генерализованог анксиозног поремећаја, мада на основу доступних података није могуће прецизно одредити његову позицију у лечењу овог типа анксиозног поремећаја у односу на остале антидепресиве. Према резултатима шведског савета за процену здравствених технологија из 2005. године [55], пароксетин и венлафаксин су се издвојили као антидепресиви са најјачом доказаном ефикасношћу у лечењу генерализованог анксиозног поремећаја, док резултати мета-анализе спроведене на територији Велике Британије [56] указују да би дулоксетин, есциталопрам и прегабалин могли да имају одређене предности у односу на венлафаксин и пароксетин за поменути индикацију. Препоручена доза пароксетина за лечење генерализованог анксиозног поремећаја износи 20-50 mg [54].

Уз венлафаксин и остале представнике из групе *SSRIs*, пароксетин се сматра терапијом првог избора за лечење различитих врста паничних поремећаја [22]. Уобичајена доза пароксетина за лечење паничног поремећаја је 40 mg, мада се због ризика од погоршања иницијалне симптоматологије која се може јавити на самом почетку терапије, саветује постепено увођење лека са повећањем дозе од 10 mg на недељном нивоу. Максимална препоручена доза пароксетина за лечење паничног поремећаја износи 60 mg дневно [54].

Пароксетин је у истом дозном подручју (препоручена дневна доза 40 mg, максимална дневна доза 60 mg) регистрован и за лечење опсесивно-компулзивног поремећаја [54]. Пароксетин и други *SSRIs* који се користе за лечење опсесивно-компулзивног поремећаја (у првом реду сертралин, флуоксетин и флувоксамин) су показали подједнаку ефикасност и бољи безбедоносни профил у односу на кломипрамин [57].

Посттрауматски стресни поремећај се са успехом може лечити применом пароксетина, флуоксетина или венлафаксина, мада резултати мета-анализе из 2018. године [58] указују да је инхибитор моноамино оксидазе, фенелзин, вероватно најефикаснији антидепресив у лечењу овог типа анксиозног поремећаја. Препоручена доза пароксетина за лечење посттрауматског стресног поремећаја износи 20 mg дневно, при чему се у случају рефрактерних облика болести доза може повећавати до максималних 50 mg дневно. У идентичном дозном опсегу пароксетин се користи и за лечење социјалних анксиозних поремећаја [54].

Поред наведених психијатријских индикација за које се пароксетин користи захваљујући свом примарном механизму деловања (инхибиција преузимања серотонина у пресинаптичке нервне завршетке), савремена клиничка истраживања указала су на још једну потенцијалну терапијску индикацију за примену пароксетина. То су непријатни вазомоторни симптоми који се јављају код жена у менопаузи. Сматра се да *SSRIs* могу да буду ефикасни у наведеној индикацији због чињенице да због централне вазодилатације смањују проток крви кроз кожу и доводе до спуштања централне телесне температуре [59]. Резултати рандомизоване контролисане клиничке студије [60] су показали да се пароксетин месилат са успехом може користити за лечење умерених до тешких вазомоторних симптома у менопаузи. *FDA* је 2013. године одобрила употребу пароксетин месилата као првог нехормоналног лека за лечење вазомоторних симптома удружених са менопаузом [61]. За наведену индикацију пароксетин се користи у дозама од 7,5 mg дневно [62].

#### 1.2.4. Нежељена дејства

Пароксетин може изазвати велики број потенцијалних нежељених дејстава. Честа нежељена дејства која прате примену пароксетина могу се класификовати као метаболичка нежељена дејства (мучнина, дијареја, опстипација, пораст нивоа холестерола, смањење апетита, пораст телесне масе), затим сексуална нежељена дејства (импотенција, смањење либида, одложена ејакулација, сексуална дисфункција) и нежељена дејства од стране централног и периферног нервног система (сомноленција, несаница, агитираност, абнормални снови, вртоглавица, тремор, поремећај концентрације, замућен вид) [54]. Примену пароксетина треба избегавати код деце и адолесцената, због повећане учесталости суицидалних тенденција и хостилног понашања [63]. Такође, пароксетин може изазвати читав низ различитих екстрапирамидалних поремећаја, као што је акатизија [64]. Пароксетин ретко може изазвати и друга нежељена дејства, попут 96-часовног пријапизма који је описан код 42-

годишњег Афроамериканца [65]. Престанак примене пароксетина треба да буде постепен, са прогресивним, али постепеним смањивањем дозе током неколико недеља, па и месеци, како би се избегао синдром обуставе. У супротном, у случају наглог престанка примене пароксетина, код чак 30% пацијената долази до испољавања непријатних симптома као што су вртоглавице, акустични, визуелни и поремећаји спавања [54].

### 1.2.5. Интеракције

Пароксетин, као снажни инхибитор *CYP2D6* изоформе јетрине оксидазе може да доведе до значајног повећања концентрације лекова који се метаболишу помоћу истог ензима. Због наведених разлога треба избегавати истовремену примену пароксетина са метопрололом [66], трицикличним антидепресивима [67] и антиаритмцима из 1Ц групе [68]. Истовремена примена пароксетина са ацетилсалицилном киселином и другим антиагрегационим лековима праћена је повећаним ризиком од појаве крварења [69].

### 1.2.6. Контраиндикације

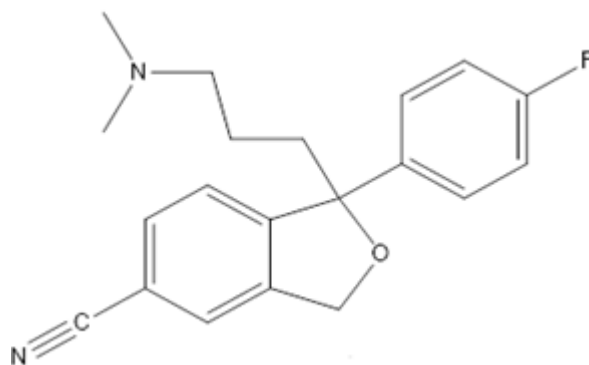
Примена пароксетина је апсолутно контриндикована у комбинацији са МАО инхибиторима (селегилин, фенелзин, изокарбоксазид, транилципромин), јер истовремена примена ових антидепресива значајно повећава ризик од појаве серотонинског синдрома [70]. Након примене иреверзибилних МАО инхибитора саветује се *wash-out* период од најмање две недеље пре примене пароксетина, док по престанку примене пароксетина треба сачекати недељу дана пре примене МАО инхибитора. Пароксетин треба опрезно примењивати и у комбинацији са антибиотиком линезолидом такође због могуће појаве серотонинског синдрома [54]. С друге стране, резултати одређених студија указују да не постоји статистички значајна разлика у погледу инциденце серотонинског синдрома код пацијената који примају само линезолид у односу на пацијенте који у току антибиотске терапије линезолидом користе и *SSRIs* или *SNRIs* [71]. Контраиндикована је и истовремена примена пароксетина са тиоридазином, јер пароксетин, кроз инхибицију цитохрома *CYP2D6*, повећава концентрацију тиоридазина у плазми, чиме се значајно повећава ризик од појаве фаталних коморских аритмија по типу *torsade de pointes* [72]. Када је у питању примена пароксетина у трудноћи, резултати мета-анализе [73] којом су обухваћени подаци од 1986. до 2006. године, указују да је примена пароксетина у току првог триместра трудноће повезана са повећаном инциденцом кардијалних малформација код

новорођенчади, тако да се употреба пароксетина у трудноћи саветује само у случају строге индикације [54].

### 1.3. Циталопрам

#### 1.3.1. Хемијска структура и механизам дејства

Циталопрам је бициклични фталенски дериват и селективни инхибитор преузимања серотонина, са антидепресивним и анксиолитичким дејством. По *IUPAC* номенклатури, циталопрам је 1-[3-(диметиламино)пропил]-1-(4-флуорофенил)-3*H*-2-бензофуран-5-карбонитрил [74]. Циталопрам је заправо рацемска смеша *S* (+) и *R* (-) енантиомера, при чему је *S* (+) енантиомер фармаколошки активан у погледу инхибиције преузимања серотонина у пресинаптичке нервне завршетке, за разлику од *R* (-) енантиомера који је фармаколошки неактиван. Експерименти на животињама су показали да примена циталопрама у дози од 10 mg 2 пута дневно доводи до пораста нивоа екстрацелуларног серотонина, што доводи до активације соматодендритских 5-*HT*<sub>1A</sub> рецептора. Резултат активације соматодендритских 5-*HT*<sub>1A</sub> рецептора је инхибиција рецептора у *raphe nuclei*, што доводи до нисходне регулације ауторецептора и последичног појачања серотонинергичке неуротрансмисије. До нисходне регулације у броју серотонинергичких рецептора долази након 2 до 3 недеље, што заправо и објашњава латентни период који је потребан да би циталопрам остварио своје терапијско дејство [75]. Циталопрам је најселективнији представник *SSRIs*, са минималним утицајем на преузимање норадреналина, допамина и гамаамино бутерне киселине. Циталопрам готово да нема афинитет према постсинаптичким 5-*HT*<sub>2A</sub> и 5-*HT*<sub>2C</sub>, адренергичким ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ), допаминергичким (*D*<sub>1</sub>, *D*<sub>2</sub>), хистаминергичким *H*<sub>1</sub>, мускаринским, никотинским, бензодиазепинским и опиодним рецепторима [76].



Слика 3. Структурна формула циталопрама

### 1.3.2. Фармакокинетика

Апсорпција циталопрама не зависи од присуства хране а биорасположивост након оралне примене износи око 80%. Максималне концентрације циталопрама у плазми се постижу 2 до 4 часа након примене лека, а средња концентрација лека у плазми у равнотежном стању која се постиже након примене циталопрама у дози од 40 mg дневно износи 311 pmol/L. Циталопрам се у односу на остале *SSRIs* у нешто мањој мери везује за протеине плазме (80%). Као и остали представници групе, циталопрам је изузетно липосолубилан лек, са волуменом дистрибуције од 12 до 16 L/kg и широком дистрибуцијом у периферним ткивима [75]. У клиничким дозама, циталопрам показује линеарну фармакокинетiku. Постоји линеарна корелација између дозе и равнотежне концентрације циталопрама и његових метаболита. Ипак, није утврђено постојање корелације између плазма концентрације циталопрама и клиничког одговора. Такође, постоје и немале интериндивидуалне варијације везане за плазма концентрацију циталопрама у зависности од старости и пола пацијената, док је интраиндивидуална варијабилност процењена на око 15% [77].

Циталопрам се доминантно метаболише поступком 2*N*-деметилације до деметилциталопрама (посредством *CYP2C19* и *CYP3A4* изоформе) и дидеметилциталопрама (посредством *CYP2D6* изоформе) [78,79]. Како циталопрам представља рацемску смешу *S* и *R* енантиомера, тако метаболисањем циталопрама настају његови *S* и *R* метаболити. *S*- деметилциталопрам је 6,6 пута активнији од *R* енантиомера [80]. Процентуално највећа количина метаболита циталопрама отпада на деметилциталопрам (30 до 50% у односу на унету количину циталопрама), док се дидеметилциталопрам ствара у мањој количини (5 до 10% од унете количине циталопрама). Циталопрам је око 4 пута потентнији од деметилциталопрама и око 13 од дидеметилциталопрама. Поред поступка деметилације, циталопрам се делимично метаболише оксидацијом до *N*-оксида циталопрама и деривата пропионске киселине, који су у плазми присутни у незнатним количинама [75]. Циталопрам је слаб инхибитор *CYP2D6* изоформе јетрине оксидазе и готово да нема никакав утицај на *CYP1A2*, *CYP3A4* и *CYP2C19* изоформу [81], док је деметилциталопрам нешто потентнији инхибитор *CYP2D6* изоензима [82].

Око 23% циталопрама се неизмењено излучује у урину, док се око 10% неизмењено излучује фецесом. Ренални клиренс циталопрама износи 2,8-3,3 L/h, док системски клиренс циталопрама износи 23-28 L/h. Елиминација циталопрама је бифазична, а плазма време полумелиминације износи око 35 часова [75].

Коначно, треба рећи да је циталопрам једини представник *SSRIs* који се може применити и у виду интравенске инфузије [83].

### 1.3.3. Индикације

Циталопрам хидробромид је од стране *FDA* одобрен за лечење депресије код одраслих пацијената. Постоје и неке друге индикације за примену циталопрама које нису одобрене од стране *FDA*, као што су: алкохолизам, коронарна артеросклероза, опсесивно-компулзивни поремећај, панични поремећај, пременструални дисфорични поремећај и непријатни вазомоторни симптоми у постменопаузи [84]. У Републици Србији циталопрам је одобрен за лечење депресије у иницијалној фази и за терапију одржавања у циљу спречавања могућег релапса, али и за лечење паничног поремећаја са агорафобијом или без ње [76].

За лечење депресије код пацијената млађих од 60 година циталопрам се примењује у почетној дози од 20 mg дневно, ујутру или увече, независно од obroka. У зависности од индивидуалног одговора, доза може бити повећана до максималних 40 mg дневно. Код пацијената старијих од 60 година, као и код пацијената који имају генетски дефицит цитохрома *CYP2D6* (“спори метаболизери”) максимална дневна доза циталопрама износи 20 mg. Дозе циталопрама изнад 40 mg дневно се не препоручују због повећаног ризика од продужавања *QT* интервала [84]. Генерално, клиничке студије нису утврдиле постојање значајније разлике између циталопрама и осталих *SSRIs* у лечењу депресије, мада постоје назнаке да циталопрам има бржи почетак деловања од осталих представника *SSRIs* [85]. Дуго година је владало мишљење да циталопрам треба да буде лек избора за лечење депресије која се први пут јавља у старијој животној доби, што је представљено и у одређеним водичима [86,87]. Ипак, резултати мета-анализе из 2010. године [88] су показали да нема јасних доказа који говоре у прилог тврдњи да је циталопрам ефикаснији од осталих антидепресива из групе *SSRIs* за лечење депресије која се јавља у старијој животној доби. Интересантно је напоменути да постоје докази који говоре у прилог супериорности коју есциталопрам има у односу на циталопрам у лечењу велике депресије [89].

За лечење паничног поремећаја препоручује се постепено увођење циталопрама у терапију, са почетном дозом од 10 mg, која се зависно од одговора пацијента може повећавати за по 10 mg на недељном нивоу, све до максималних 40 mg дневно [76].

### 1.3.4. Нежељена дејства

У честа нежељена дејства циталопрама (јављају се код више од 10% пацијената) спадају гастроинтестинална нежељена дејства (наузеја, повраћање, дијареја, опстипација), дијафореза и нежељена дејства од стране централног нервног система (поспаност, главобоља, вртоглавица, несаница) [90,91]. Мање честа озбиљна нежељена дејства која прате примену циталопрама су кардиоваскуларна нежељена дејства (инфаркт миокарда, продужен *QT* интервал, *torsade de pointes*), хеморагија, нежељени цереброваскуларни догађаји, суицидалне тенденције и серотонински синдром. Суицидалне мисли и идеје се нарочито често јављају када се циталопрам примењује код адолесцената и млађих одраслих особа (до 24 година) [84].

### 1.3.5. Интеракције

Сматра се да циталопрам има мањи потенцијал за ступање у интеракције са другим лековима у односу на остале представнике ове групе антидепресива. То се пре свега односи на интеракције на нивоу цитохрома јетре, јер за разлику од флуоксетина и пароксетина, циталопрам има веома слаб потенцијал за инхибицију *CYP2D6* изоензима [88]. Ипак, с обзиром да циталопрам изазива продужење *QT* интервала, требало би избегавати његову истовремену примену са другим лековима који продужавају *QT* интервал, као што су пимозид, халоперидол, респираторни флуорохинолони [76].

### 1.3.6. Контраиндикације

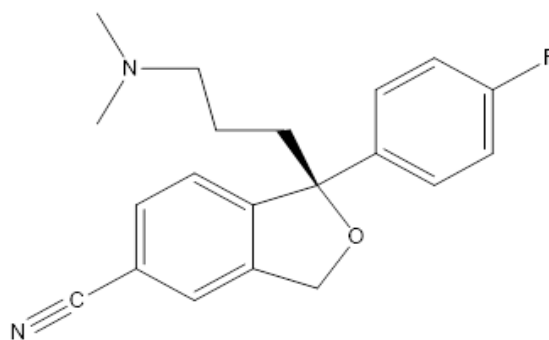
Циталопрам је контраиндикован код пацијената са хиперсензитивношћу на сам лек или на компоненте лека. Такође, контраиндиковане су комбинације циталопрама са лековима који продужавају *QT* интервал, али и са инхибиторима моноамино оксидазе, укључујући ту и антибиотик линезолид. Циталопрам не треба примењивати најмање 14 дана од дана престанка примене MAO инхибитора због ризика од појаве серотонинског синдрома [76,84]. Када је у питању примена у трудноћи, досадашња сазнања указују да циталопрам нема малформативну фето ни неонаталну токсичност, мада је познато да примена *SSRIs* у каснијем периоду трудноће повећава ризик од појаве плућне хипертензије код новорођенчади. Циталопрам се може примењивати у лактацији и сматра се да новорођенче путем мајчиног млека може да прими негде око 5% дозе мајке. Уколико је терапија циталопрамом неопходна, потребно је размотрити прекид дојења [76].



## 1.4. Есциталопрам

### 1.4.1. Хемијска структура и механизам дејства

Есциталопрам је *S* енантиомер из рацемске смеше циталопрама, за кога је у претклиничким студијама показано да поседује већу ефикасност и бржи почетак деловања у односу на циталопрам, а нарочито у односу на *R* енантиомер циталопрама, за кога се сматра је око 30-40 пута слабији од есциталопрама. Сматра се да разлике у потентности *S* и *R* енантиомера циталопрама потичу од унеколико другачијег механизма деловања. Наиме, познато је да сви *SSRIs* делују тако што инхибирају транспортни протеин за серотонин и на тај начин спречавају преузимање серотонина у пресинаптичке нервне завршетке. Биохемијске студије су показале да постоје најмање два везујућа места на серотонинском транспортеру: високо-афинитетно примарно место, које интерферира са инхибицијом преузимања серотонина, и друго мање-афинитетно место које учествује у алостерским модулацијама афинитета лиганата на примарном месту. Есциталопрам се везује за примарно место, док *R* енантиомер циталопрама има мали афинитет за ово место и чак делује тако што се супроставља ефектима циталопрама [92]. Есциталопрам нема или има веома мали афинитет за бројне рецепторе као што су *5-HT<sub>1A</sub>*, *5-HT<sub>2</sub>*, допаминергички *D<sub>1</sub>* и *D<sub>2</sub>*, адренергички  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  и  $\beta$  рецептори, хистаминергички *H<sub>1</sub>*, мускарински, никотински, бензодиазепински и опиодни рецептори [93]. По *IUPAC* номенклатури, есциталопрам је (1*S*)-1-[3-(диметиламино)пропил]-1-(4-флуорофенил)-3*H*-2-бензофуран-5-карбонитрил [94].



Слика 4. Структурна формула есциталопрама

### 1.4.2. Фармакокинетика

Након оралне примене, есциталопрам се брзо апсорбује, при чему се максимална концентрација у крви постиже већ након 3-4 часа. Храна нема утицај на апсорпцију есциталопрама. Време полуелиминације есциталопрама износи око 27-33 часа и конзистентно је за једнодозни режим дозирања. Равнотежно стање се постиже након 7 до 10 дана континуиране примене.

Есциталопрам се у односу на друге *SSRIs* у мањој мери везује за протеине плазме (око 56%). Због тога есциталопрам има мали потенцијал за евентуалне фармакокинетичке интеракције на нивоу дистрибуције лека, са лековима као што су валпроична киселина или фуросемид [95]. Есциталопрам је изузетно липосолубилно једињење које добро продире у сва ткива са волуменом дистрибуције од око 12 L/kg [93].

Неметилизован есциталопрам је главно једињење есциталопрама које се може пронаћи у плазми. Есциталопрам се највећим делом метаболише у јетри на цитохромима и то доминантно преко *CYP2C19* изоформе [95], али су у метаболизам есциталопрама укључене и *CYP3A4* и *CYP2D6* изоформе [93]. Метаболити есциталопрама су *S*-деметилциталопрам (чије концентрације у плазми достижу трећину концентрације есциталопрама) и *S*-дидеметилциталопрам (присутан у плазми у немерљивим количинама). *S*-деметилциталопрам је главни метаболит есциталопрама, понаша се као слаб инхибитор преузимања серотонина и не доприноси значајно терапијској активности есциталопрама [93].

### 1.4.3. Индикације

Есциталопрам је од стране *FDA* одобрен за лечење велике депресивне епизоде и генерализованог анксиозног поремећаја [96], док је у Републици Србији одобрен и за лечење паничног поремећаја са или без агорафобије, социјалне фобије и опсесивно-компулзивног поремећаја [93].

Уобичајена доза есциталопрама за лечење велике депресивне епизоде износи 10 mg једном дневно, са могућношћу повећања дозе до максималних 20 mg дневно у случају непостизања адекватног терапијског одговора. Резултати неколико клиничких студија [97-99] и једне мета-анализе [100] указују да је есциталопрам ефикаснији од осталих *SSRIs* у лечењу велике депресије и да је чак ефикаснији [98] или бар подједнако ефикасан [101] у односу на *SNRIs* (дулоксетин и венлафаксин). Када је реч о акутној фази велике депресије, чини се да је есциталопрам ефикаснији од флуоксетина и циталопрама, а безбеднији за примену од дулоксетина [102]. Резултати 4 рандомизоване, контролисане, двоструко следе клиничке студије спроведене у Кини указују да је есциталопрам ефикасан и у сузбијању анксиозних симптома који често прате велику депресивну епизоду [103].

Почетна доза есциталопрама за лечење паничног поремећаја износи 5 mg дневно током прве недеље терапије, да би се затим доза повећала на уобичајених 10 mg дневно. Максимална дозвољена доза есциталопрама у свим индикацијама износи 20 mg. Есциталопрам већ након двонедељне терапије у дози од 10 mg дневно доводи до

значајне редукције симптома паничног поремећаја [104]. Терапија паничног поремећаја траје неколико месеци, при чему се максимална ефикасност очекује након 3 месеца континуиране терапије [93].

Социјална фобија је болест са хроничним током па се обично за лечење овог типа анксиозног поремећаја саветује примена есциталопрама у трајању од 12 недеља. Уобичајена почетна доза есциталопрама за лечење социјалне фобије износи 10 mg дневно, при чему се након неколико недеља терапије доза може смањити на 5 mg дневно или повећати на 20 mg дневно, у зависности од терапијског одговора пацијента [93]. Резултати мета-анализе из 2016. године [105] потврђују ефикасност есциталопрама код пацијената са социјалним фобијама.

За лечење генерализованог анксиозног и опсесивно-компулзивног поремећаја есциталопрам се примењује у дози од 10 до 20 mg дневно током неколико месеци континуиране примене, будући да је реч о хроничним психијатријским обољењима која захтевају дугу фармакотерапију за постизање асимптоматског стања [93].

Коначно, најновија истраживања су показала да би есциталопрам могао да буде ефикасан и за одвикавање зависника од Интернета и видео-игрица, мада је нешто бољу ефикасност за ову индикацију показао бупропион, будући да има већи позитиван утицај на пажњу и импулсивност пацијената [106].

#### **1.4.4. Нежељена дејства**

У честа нежељена дејства есциталопрама спадају поремећаји метаболизма (повећан или смањен апетит, пораст телесне тежине), психијатријски поремећаји (анксиозност, узнемиреност, необични снови), поремећаји од стране централног нервног система (несаница, поспаност, парестезије, тремор), поремећаји на нивоу респираторног система (синуситис, зевање), појачано знојење, артралгије, миалгије и сексуална нежељена дејства (импотенција, поремећај ејакулације) [93,94].

#### **1.4.5. Интеракције**

Есциталопрам је познат као умерени инхибитор цитохрома *CYP2D6*, због чега може да повећа концентрацију лекова који се метаболишу посредством ове изоформе јетрине оксидазе, као што су рисперидон, метопролол, тиоридазин, халоперидол, трициклични антидепресиви [93]. Будући да се есциталопрам највећим делом метаболише посредством цитохрома *CYP2C19*, концентрацију есциталопрама у плазми повећавају инхибитори овог ензима, као што су инхибитори протонске пумпе [107] и

циметидин [93], због чега је неопходна опрезна примена есциталопрама у комбинацији са овим лековима.

#### 1.4.6. Контраиндикације

Контраиндикована је истовремена примена есциталопрама са лековима који инхибирају ензим моноамино оксидазу, а то су антидепресиви из групе МАО инхибитора и антибиотик линезолид. Уколико се есциталопрам примени у комбинацији са овим лековима постоји повећан ризик од појаве серотонинског синдрома [93]. Европска медицинска агенција (ЕМА) је крајем 2011. године издала упозорење да есциталопрам продужава *QT* интервал код пацијената, након чега примена есциталопрама постаје контраиндикована код пацијената који имају урођено продужење *QT* интервала [108]. Ипак, резултати линеарне логистичке регресије у опсервационој кохортној студији спроведеној у Шпанији [109] нису показали директан утицај есциталопрама на дужину *QT* интервала. Услед недостатка релевантних информација, есциталопрам не треба примењивати у трудноћи, осим ако није недвосмислено неопходан. Такође, очекује се да се есциталопрам излучује у млеко, због чега се дојење не препоручује у току терапије овим леком [93].

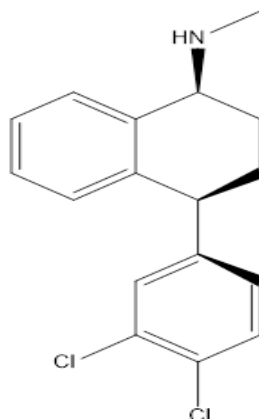
### 1.5. Сертралин

#### 1.5.1. Хемијска структура и механизам дејства

Сертралин је 1991. године одобрен за лечење велике депресије, да би временом било проширено његово индикационо подручје [110]. Терапијска активност сертралина објашњава се великом селективношћу у инхибицији поновног преузимања серотонина [111]. Поред тога, примећено је да сертралин у мањој мери инхибира и преузимање норадреналина и допамина [112]. У поређењу са осталим представницима *SSRIs*, сертралин показује минималне кардиоваскуларне и седативне ефекте, због тога што има мали афинитет према холинергичким, хистаминергичким и адренергичким рецепторима [113]. Сертралин се везује за  $\sigma 1$  рецепторе, али се чини да је клинички ефекат поменуте интеракције веома мали [114]. Експерименти на животињама су показали да хронична употреба сертралина доводи до нисходне регулације адренергичких рецептора [115].

Када је у питању хемијска структура, сертралин је дериват нафтиламина. Молекул сертралина има два хирална центра, али је сертралин као лек развијен у облику чистог (1*S*,4*S*) енантиомера. Према *IUPAC* номенклатури, сертралин је (1*S*,4*S*)-4-(3,4-дихлорофенил)-1,2,3,4-тетрахидро-1-нафтил(метил)амин [116]. Сертралин је слаба база

( $pK_a = 9,16$ ) и изузетно липофилно једињење, које је у чистом облику изузетно слабо растворљиво у води (0,002 mg/ml), док се у форми сертралин хидрохлорида растворљивост у води значајно повећава (4,2 mg/ml) [117].



Слика 5. Структурна формула сертралина

### 1.5.2. Фармакокинетика

Фармакокинетика сертралина се доста разликује у односу на фармакокинетичку осталих *SSRIs*. Сертралин се споро апсорбује након оралне примене ( $T_{max} = 4-8$  h код хроничне примене) [118]. На апсорпцију сертралина значајан утицај има храна, при чему утицај хране на брзину апсорпције сертралина зависи од формулације у којој се сертралин примењује. Уколико је реч о оралним таблетама сертралина, присуство хране чак побољшава ( $C_{max}$  се повећава за 25%) и убрзава апсорпцију сертралина ( $T_{max}$  се скраћује са 8 на 5,5 h). С друге стране, присуство хране успорава апсорпцију препарата у којима се сертралин налази у форми оралног концентрата ( $T_{max}$  се продужава са 6 на 7 h) [119].

Сертралин се у екстремно високом проценту везује за протеине плазме (98%), због чега би теоретски требало да постоји велики ризик од потенцијалних интеракција са лековима који се такође у високом проценту везују за протеине плазме. Насупрот томе, резултати досадашњих клиничких студија нису показали да сертралин ступа у значајније фармакокинетичке интеракције на нивоу дистрибуције [110].

Сертралин подлеже интензивном метаболизму првог проласка кроз јетру. Метаболизам сертралина укључује реакције *N*-деметилације, *N*-хидроксилације, оксидативне деаминације и глукуронидације [120]. Најважнији продукт метаболизма сертралина је *N*-десметилсертралин, активни метаболит сертралина слабе потентности који се акумулира у плазми у већим концентрацијама од самог сертралина [121]. *N*-десметилсертралин има дуго време полуелиминације (62-104 h), али због слабе јачине готово и да не доприноси антидепресивном ефекту сертралина [110]. Иако је у *in vitro*

експериментима показано да већи број изоформи цитохром *P450* оксидазе може учествовати у метаболизму сертралина (*CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP3A4*) [122], још увек није у потпуности јасно која изоформа има најважнију улогу у метаболизму сертралина у *in vivo* условима, мада се претпоставља да је то *CYP2C19* [123]. Сертралин се понаша као слаб до умерен инхибитор цитохрома *CYP2D6* [124].

Сертралин се само малим делом елиминише неизмењен преко бубрега, док се скоро подједнака количина метаболита (по 44%) елиминише преко урина и фецеса [120]. Време полумелиминације сертралина износи између 22 и 36 часова [124].

### 1.5.3. Индикације

У Републици Србији сертралин је индикуван за лечење епизоде велике депресије, паничног поремећаја, опсесивно-компулзивног поремећаја, социјалног анксиозног поремећаја и посттрауматског стресног поремећаја, док је од стране *FDA* одобрена и употреба сертралина за лечење пременструалног дисфоричног поремећаја.

Сертралин се за лечење велике депресије примењује у почетној дози од 50 mg дневно, при чему се доза у случају слабијег терапијског одговора пацијента може повећавати за додатних 50 mg на недељном нивоу, све до максималне дозе од 200 mg дневно [124]. Резултати опсежне мета-анализе из 2010. године [125] у којој је ефикасност сертралина у лечењу депресије упоређивана са ефикасношћу свих доступних антидепресива, указују да је сертралин јак кандидат за терапију избора у лечењу депресије.

Почетна доза сертралина за лечење паничног поремећаја износи 25 mg дневно, са могућношћу постепеног повећања дозе [124]. Бројне клиничке студије су потврдиле ефикасност сертралина у лечењу паничног поремећаја. Сертралин смањује тежину и учесталост напада панике, основну анксиозност и даје заштиту од релапса до 36 недеља након прекида примене [126].

Сертралин је одобрен за лечење опсесивно-компулзивног поремећаја код одраслих пацијената, али и у адолесцентској и педијатријског популацији (код деце старије од 6 година). За лечење овог типа анксиозног поремећаја сертралин треба применити у почетној дози од 50 mg и по потреби постепено повећавати дозу до максималних 200 mg дневно [124].

За лечење социјалног анксиозног поремећаја у САД-у се користи 6 представника *SSRIs*, међу којима је и сертралин. Према препорукама британског националног колаборативног центра за менталне болести (*NCCMH*), сертралин треба да буде лек избора за лечење социјалних фобија, пре свега због своје ниске цене. Тешко је уочити

евентуалне разлике у погледу ефикасности и безбедности између различитих представника *SSRIs*, мада разлике свакако постоје. Предност сертралина у односу на флуоксетин, пароксетин и флувоксамин заснива се на мањем потенцијалу за интеракције са другим лековима. За разлику од циталопрама, сертралин не доводи до продужења *QT* интервала. С друге стране, због чињенице да се сертралин интензивно метаболише у јетри, постоје потешкоће у његовом дозирању код пацијената са ослабљеном функцијом јетре, због чега се приликом примене сертралина све чешће контролишу концентрације лека у крви [110]. Почетна доза сертралина за лечење социјалног анксиозног поремећаја износи 25 mg дневно и може се постепено повећавати до максималних 200 mg дневно у случају недовољне ефикасности [124].

Сертралин је био први *SSRIs* који је од стране *FDA* одобрен за лечење посттрауматског стресног поремећаја. Резултати већег броја клиничких студија су потврдили да је сертралин ефикаснији од осталих *SSRIs* за лечење овог типа анксиозног поремећаја, при чему постоје докази о његовом продуженом ефекту чак и након престанка примене лека. Сертралин је ефикасан како за лечење акутне фазе посттрауматског стресног поремећаја, тако и за продужено лечење овог обољења и превенцију релапса [127]. Дозни режим сертралина за ову индикацију се креће од 25 до 200 mg дневно [124].

Коначно, треба рећи да се сертралин са успехом користи за лечење пременструалног дисфоричног поремећаја, у дози од 50 до 100 mg дневно, али само у лутеалној фази менструалног циклуса [128].

#### **1.5.4. Нежељена дејства**

Најчешће нежељено дејство које прати примену сертралина је мучнина [124]. Поред мучнине, сертралин често може да изазове и друге гастроинтестиналне тегобе, али и сексуална нежељена дејства која се могу јавити како код пацијената мушког тако и код пацијената женског пола [110]. У честа нежељена дејства сертралина спадају и различита централна и периферна неуролошка нежељена дејства (депресија, деперсонализација, ноћне море, анксиозност, нервоза, парестезије, тремор, хипертонија, поремећај пажње), као и нежељена дејства друге природе која су заједничка за читаву фармаколошку групу *SSRIs* (зевање, осип, налети црвенила, поремећаји вида, мијалгија, тинитус). На почетку терапије сертралином могу се јавити и суицидалне мисли и идеје, па је због тога неопходно пажљиво пратити пацијента током примене лека. Код старијих пацијената сертралин може да изазове хипонатремију [124]. Ретко, али озбиљно нежељено дејство сертралина може бити и рабдомиолиза [129].

### 1.5.5. Интеракције

У односу на флуоксетин, пароксетин и флувоксамин, сертралин има мањи потенцијал за фармакокинетичке интеракције на нивоу метаболизма, јер је значајно слабији инхибитор *CYP2D6* изоензима [110]. Сок од грејпфрута може да повећа концентрацију сертралина у плазми и до 70% (126). Истовремена примена сертралина и литијума праћена је израженијом појавом тремора као нежељеног дејства, што указује на потенцијалну фармакодинамску интеракцију сертралина и литијума [124].

### 1.5.6. Контраиндикације

Контраиндикована је примена сертралина код пацијената са познатом хиперсензитивношћу на активну супстанцу или на неки од конституенаса. Такође, сертралин се, као и остали *SSRIs* не сме примењивати у комбинацији са антидепресивима из групе MAO инхибитора, али ни са другим лековима који могу да инхибирају поменути ензим, као што је антибиотик линезолид. Комбинована примена сертралина са MAO инхибиторима је праћена повећаним ризиком од појаве серотонинског синдрома. Контраиндикована је и истовремена примена сертралина са пимозидом, јер сертралин може да доведе до значајног повећања концентрације пимозида [124].

Примена сертралина у првом триместру трудноће повезана је са повећаним ризиком од појаве кардиоваскуларних малформација код фетуса [131]. С друге стране, сертралин се сматра једним од најбезбеднијих антидепресива за примену у лактацији, јер се у млеко излучује у скоро немерљивим концентрацијама [132]. Зато се дојиљама обично саветује да у току терапије сертралином не прекидају дојење, мада се спроводи редован мониторинг дојенчета како би се на време приметила евентуална појава нежељене симптоматологије (раздражљивост, поремећаји спавања) [133].

## 1.6. Остали представници *SSRIs*

**Флувоксамин** је селективни инхибитор преузимања серотонина који се на тржишту појавио 1983. године, најпре у Западној Немачкој и Швајцарској. То је био први *SSRI* који је одобрен за лечење опсесивно-компулзивног поремећаја код деце [134]. У односу на флуоксетин, циталопрам и есциталопрам, флувоксамин показује слабије дејство према мускаринским и хистаминергичким  $H_1$  рецепторима, а израженије дејство ка  $\alpha_1$  адренергичким рецепторима [135]. Фармакокинетички параметри флувоксamina су слични параметрима осталих представника ове групе антидепресива [134]. Максимална



препоручена доза флувоксамина је 300 mg дневно. Поред опсесивно-компулзивног поремећаја као званично одобрене индикације од стране *FDA*, спроведен је велики број клиничких студија у којима је испитивана потенцијална примена флувоксамина у лечењу других типова анксиозног поремећаја. Доступни литературни подаци указују да је флувоксамин мање ефикасан у односу на циталопрам, сертралин, пароксетин, флуоксетин и венлафаксин у лечењу паничног поремећаја [136], односно да флувоксамин показује значајну ефикасност када је у питању лечење социјалних фобија код одраслих пацијената [137]. На почетку терапије флувоксамином могу се јавити нежељена дејства као што су мучнина, сексуална дисфункција, анксиозност, тахикардија, поспаност, тремор и низак апетит. Интензитет ових симптома се смањује у току терапије, због чега се препоручује спора титрација у дозирању овим леком [134].

**Вилазодон** је селективни инхибитор преузимања серотонина са парцијалним агонистичким дејством на *5-HT<sub>1A</sub>* рецепторе. Добро се апсорбује након оралне примене, при чему присуство хране доприноси бољој апсорпцији. У високом проценту (96-97%) је везан за протеине плазме и има волумен дистрибуције од 605 литара након интравенске примене. Метаболише се на цитохромима јетре, доминантно преко *CYP3A4* изоформе. Највећим делом се елиминише путем фецеса (65%), а мањим делом (25%) преко урина. Време полуелиминације вилазодона је око 25 часова, што омогућава његову примену у једној дневној дози. Вилазодон је у САД-у одобрен за лечење велике депресије код одраслих пацијената. Препоручена дневна доза вилазодона је 20-40 mg дневно, при чему се саветује постепено увођење лека у терапију. Изузетно, у случају истовремене примене вилазодона са снажним индукторима цитохрома *CYP3A4* (карбамазепин, фенитоин, рифампицин) доза вилазодона се може повећати до максималних 80 mg дневно. Најчешћа нежељена дејства вилазодона су мучнина, повраћање, дијареја и несаница. Контраиндикована је примена вилазодона у комбинацији са МАО инхибиторима и другим *SSRIs*, због ризика од појаве серотонинског синдрома. Такође, вилазодон не треба примењивати код пацијената са биполарним поремећајем, манијом и хипоманијом [138].

**Дапоксетин** је селективни инхибитор преузимања серотонина са минималним инхибиторним ефектом на преузимање норадреналина и допамина. Структурно је изузетно сличан флуоксетину. Брзо се апсорбује након оралне примене, али је апсорпција отежана у присуству хране. Метаболише се на цитохромима јетре и то на изоформама *CYP3A4* и *CYP2D6*, до два активна (десметилдапоксетин и дидесметилдапоксетин) и једног неактивног метаболита (дапоксетин-*N*-оксид).

Елиминација се одвија путем урина и има бифазични карактер: на почетку се дапоксетин брзо елиминише (иницијална вредност  $T_{1/2}$  је апроксимативно 1,5 h), да би након одређеног времена елиминација била спорија (терминална вредност  $T_{1/2}$  је око 19 h) [139]. Дапоксетин се користи за лечење превремене ејакулације, у почетној дози од 30 mg, коју пацијент треба да узме 1-3 сата пре сексуалне активности [139,140]. Дапоксетин може да изазове синкопу и ортостатску хипотензију, а његова примена је контраиндикована код пацијената са кардиоваскуларним болестима (АВ блок, срчана инсуфицијенција, коронарна болест) [141].

**Вортиоксетин** је нови антидепресив са механизмом деловања који подсећа на механизам деловања селективних инхибитора преузимања серотонина. Слично као и остали *SSRIs*, вортиоксетин снажно блокира протеин који учествује у транспорту серотонина, те на тај начин инхибира поновно преузимање серотонина у пресинаптичке нервне завршетке. Поред тога, вортиоксетин показује дејство и на нивоу постсинаптичких серотонинергичких рецептора: делује као агониста  $5\text{-HT}_{1A}$  рецептора, као парцијални агониста  $5\text{-HT}_{1B}$  рецептора и као антагониста  $5\text{-HT}_{1D}$ ,  $5\text{-HT}_3$  и  $5\text{-HT}_7$  рецептора. Добро се апсорбује после оралне примене, метаболише се до неактивних метаболита на цитохромима јетре (доминантно преко *CYP2D6* изоформе), који се затим углавном излучују преко урина. Време полуелиминације вортиоксетина је око 66 часова. Вортиоксетин је одобрен за лечење велике депресије код одраслих пацијената у почетној дози од 10 mg дневно, при чему се доза може повећати до максималних 20 mg дневно. Најчешћа нежељена дејства вортиоксетина која се јављају код више од 5% пацијената су мучнина, главобоља, сува уста и вртоглавица, мада је показано да вортиоксетин код мањег броја пацијената може изазвати и озбиљнија нежељена дејства, као што су панкреатитис, хипертензивна криза и повећан ризик од самоубиства. Као и код осталих *SSRIs*, контраиндикована је истовремена примена вортиоксетина са инхибиторима моноамино оксидазе [142].

### **1.7. Ефекти које *SSRIs* остварују на глатким мишићним ћелијама**

Велики број *in vitro* експерименталних студија спроведених пре свега на препаратима животињског порекла указао је да *SSRIs*, поред антидепресивног и анксиолитичког ефекта, остварују и читав низ ефеката на другим ткивима. И док *SSRIs* на нивоу ЦНС-а делују тако што инхибирају преузимање серотонина у пресинаптичке нервне завршетке, ефекти које ови лекови остварују на периферији посредовани су

другачијим механизмима. Иако за ову групу лекова постоји генерално мишљење да поседују велику селективност и мали или незнатан афинитет ка мускаринским, хистаминергичким и адренергичким рецепторима, треба ипак рећи да поједини представници ове групе лекова остварују одређене ефекте и преко ових рецептора. Сем тога, резултати немалог броја експерименталних студија указују и на чињеницу да *SSRIs* делују и на волтажнo-зависне канале различитих јона, те да на тај начин утичу и на контрактилност глатких мишићних ћелија различитих органа [143].

Потенцијални ефекат флуоксетина на периферне глатке мишићне ћелије испитиван је у великом броју експерименталних студија. Показано је да је флуоксетин снажан инхибитор мускуларних и неуралних никотинских рецептора [144], неуралних  $Na^+$  канале [145] и волтажнo-зависних канала за јон калијума [146]. Флуоксетин је такође инхибирао неколико типова волтажнo-зависних  $K^+$  канала у култивисаним ћелијама хумане рожњаче и сочива [147]. Флуоксетин инхибира контракције изолованог утеруса пацова индуковане високим концентрацијама јона калијума [148]. На нивоу васкуларних глатких мишићних ћелија, флуоксетин интерферира са контракцијама индукованим серотонином и/или норадреналином. Такође, флуоксетин изазива значајну дилатацију изолованих артериола скелетних мишића и малих церебралних артерија пацова, највероватније тако што утиче на улазак екстрацелуларног јона калцијума у глатке мишићне ћелије [143,149]. У концентрацијама од 0,5-50  $\mu M$  флуоксетин показује депресивне ефекте на  $Ca^{2+}$  и  $Na^+$  канале, док у концентрацијама од 0,1-10  $\mu M$  изазива опуштање васкуларних и цревних глатких мишића. То значи да флуоксетин у терапијским концентрацијама блокира  $Na^+$ ,  $K^+$  и  $Ca^{2+}$  канале на глатким мишићним ћелијама [150]. Флуоксетин у већим концентрацијама инхибира улазак јона калцијума у интестиналне глатке мишићне ћелије. Иако је поменути ефекат флуоксетина доказан у *in vitro* условима, доступни клинички подаци индиректно указују да се ефекти флуоксетина везани за релаксацију интестиналних глатких мишићних ћелија остварују и *in vivo*. Наиме, веома често нежељено дејство флуоксетина је и опстипација, чија се појава теоретски може објаснити релаксацијом интестиналних глатких мишићних ћелија која је индукована дејством флуоксетина [143]. Такође, показано је да флуоксетин утиче на контрактилност глатких мишића желуца и да тај утицај показује регионалну варијабилност: флуоксетин изазива јаче контракције фундуса, а слабије антрума и пилоруса. Контракције индуковане флуоксетином су показале дозну зависност, а њихов интензитет је био смањен након примене тетрадотоксина, атропина, фентоламина и антагониста 5-HT рецептора. Најјачи инхибиторни ефекат је изазвала примена атропина,

што индиректно указује да је контрактилни ефекат флуоксетина бар делимично условљен интеракцијом са мускаринским рецепторима. Такође, значајну инхибицију контрактилног ефекта флуоксетина изазвала је и примена антагонисте серотонинергичких *5-HT<sub>4</sub>* рецептора. То указује да флуоксетин стимулише и *5-HT<sub>4</sub>* рецепторе, директно (мање вероватно) или кроз повећање екстранеуралне концентрације серотонина услед инхибиције његовог поновног преузимања, што је заправо вероватно објашњење стимулативног утицаја серотонина на контрактилност глатких мишићних ћелија желуца [151]. Док се појава опстипације која често прати примену флуоксетина може објаснити релаксацијом интестиналних глатких мишићних ћелија [143], стимулативни ефекти које је флуоксетин показао на контрактилност глатких мишићних ћелија желуца могу да буду теоретско објашњење за појаву опозитних нежељених дејстава флуоксетина у гастроинтестиналном тракту, у првом реду дијареје [151].

Поред флуоксетина, показано је и да пароксетин утиче на контрактилност интестиналних глатких мишићних ћелија. Ипак, може се рећи да доступне научне студије нуде поприлично контроверзне податке када је у питању утицај пароксетина на контрактилност глатких мишића гастроинтестиналног тракта. Тако резултати контролисаних клиничких студија [152,153] указују да пароксетин убрзава мотилитет у танком цреву, без утицаја на пражњење желуца или на транзит колона. С друге стране, у експерименталној *in vitro* студији [154] је показано да пароксетин испољава депресивно дејство на контракцију глатких мишића илеума зечева. Релаксација глатких мишићних ћелија коју је пароксетин изазивао на изолованим препаратима зечјих илеуса је имала дозно-зависни карактер и за последицу је имала продужетак транзитног времена. Поред поменутих ефеката које пароксетин остварује на глатким мишићним ћелијама црева, познато је да пароксетин утиче и на глатке мишићне ћелије желуца тако што повећава гастричну акомодацију код здравих добровољаца [155]. Ови резултати указују да би примена пароксетина могла да буде корисна код пацијената са недовољном пост-прандијалном релаксацијом фундуса. Такође, због поменутих ефеката пароксетина на интестиналне глатке мишићне ћелије спроведена су истраживања са циљем да се испита могућност примене пароксетина у лечењу синдрома иритабилних црева. Ипак, за сада није потврђен статистички значајан бенефит који би пратио примену пароксетина у лечењу синдрома иритабилних црева [156].

Експерименталне студије су показале да су ефекти које циталопрам испољава на глатким мишићним ћелијама слични ефектима флуоксетина. У концентрацијама од 0,1-10  $\mu\text{M}$  циталопрам доводи до релаксације васкуларних и интестиналних глатких

мишићних ћелија, кроз инхибицију срчаних волтажних зависних канала за јон натријума, калијума и калцијума. Инхибиторни ефекти које циталопрам испољава на јонским каналима срца могу за последицу да имају проаритмогени, односно антиаритмогени ефекат, у зависности од канала који ће бити инхибирани, те се на тај начин могу објаснити нежељени ефекти које циталопрам испољава на срцу [150]. Такође, показано је да циталопрам стимулише контракције фундуса и антрума, слично као и флуоксетин, као и да те контракције могу да буду инхибирани применом атропина [157]. Инхибиторни ефекат атропина индиректно указује да циталопрам своје дејство на глатким мишићним ћелијама остварује преко мускаринских рецептора. Осим тога, резултати најновијих експерименталних студија указују да циталопрам блокира *Kv1.3* и *Kv1.5* подтипове калијумових канала у *in vitro* условима [158], као и одложено исправљачку калијумову струју кортикалних неурона мишева, доминантно кроз инхибицију *Kv2.2* подтипа калијумових канала [159].

Познати су и одређени ефекти есциталопрама на глатким мишићним ћелијама. Изгледа да есциталопрам блокира *hERG* канале на срцу, чиме се може објаснити нежељено дејство овог антидепресива везано за продужетак *QT* интервала и проаритмогени потенцијал [160]. Такође, резултати најновије студије која се бавила испитивањем утицаја есциталопрама на глатке мишићне ћелије [161] показују да есциталопрам блокира и *Kv* канале на мембранама васкуларних глатких мишићних ћелија коронарних артерија зечева. Инхибиторни ефекат есциталопрама је био дозно-завистан и није био повезан са примарним ефектом који есциталопрам остварује кроз инхибицију поновног преузимања серотонина.

Као и остали представници ове групе антидепресива, и сертралин испољава одређени утицај на нивоу глатких мишићних ћелија и то првенствено кроз дејство на јонске канале. Сертралин инхибира широк спектар јонских канала срца [162]. Слично као и есциталопрам, сертралин изазива дозно-зависну инхибицију *Kv* канала на мембранама васкуларних глатких мишићних ћелија коронарних артерија зечева. Тачан механизам којим сертралин блокира *Kv* јонске канале није познат, али је сигурно да блокада поменутих канала није последица примарног механизма деловања сертралина (инхибиција преузимања серотонина у пресинаптичке нервне завршетке). Сертралин инхибира *Kv* канале у затвореном стању [163]. С друге стране, изгледа да сертралин нема утицај на сензитивност и пропульзивну функцију желуца, због чега нема доказа који би говорили у прилог потенцијалне примене сертралина у циљу ублажавања симптома диспепсије [164].

## 1.8. Неурохуморална контрола мотилитета гениталног тракта жене

Генитални тракт жене је сачињен од три јасно издвојене морфолошко-функционалне целине. То су, уколико се посматра од унутра ка споља, јајоводи, материца и вагина. Основне функције јајовода су транспорт јајне ћелије и сперматозоида, обезбеђење повољне средине за фертилизацију јајне ћелије и транспорт зигота до материце. Кроз материцу пролазе сперматозоиди на свом путу ка јајоводу и у материци се зигот имплантира а затим развија у ембрион и фетус. Вагина омогућава коитус и полагање сперме, а по завршеној трудноћи представља порођајни пут плода. Мотилитет сваког од ових делова је у нормалним условима усклађен, тако да се њихове функције обављају правовремено. И најмања неусклађеност њиховог мотилитета може довести до колизије и онемогућити крајњи циљ: оплођење, развој плода и порођај. Један део узрока стерилитета код жена представљају управо поремећаји мотилитета гениталног тракта. Познавање неурохуморалне контроле мотилитета гениталног тракта је један од неопходних услова за рационалну примену лекова у гинекологији и породилству [165].

### 1.8.1. Анатоомско-хистолошке карактеристике хуманог јајовода

Јајовод (*Tuba uterine Falopii*) је парни слузокожно-мишићни орган у виду канала, дужине око 14 cm, који се пружа скоро хоризонтално од угла материце до одговарајуће стране карлице кроз горњу ивицу *lig. lata uteri*. На јајоводу уочавамо следеће делове:

- *ostium uterinum tubae* (матерични отвор пречника 1,5 mm)
- *pars uterine tubae* (матерични део јајовода, дужине око 1 cm, калибра 1,5 mm)
- *isthmus tubae uterinae* (теснац јајовода, дужине око 4 cm, калибра око 2 mm)
- *ampulla tubae uterinae* (крушкасто проширење, дужине око 8 cm, калибра 7 mm)
- *infundibulum tubae uterinae* (левак јајовода, дужине око 2 cm)
- *ostium abdominale tubae* (абдоминални отвор).

Око обода инфундибулума пружа се 10-15 фимбрија јајовода (*fimbriae tubae*) дужине око 1,5 cm, од којих је једна дуга око 4 cm и назива се *fimbria ovarica*.

Јајовод исхрањују две артерије: *r. tubarius*, грана *a. uterinae* (по калибру значајан суд) и други *r. tubarius*, грана *a. ovaricae* (врло мали калибар). Вене из ампуле и инфундибулума се уливају у *plexus ovaricus*, а вене из истмуса утичу у вене материце (*vv. uterinae*). Лимфни судови одводе лимфу из јајовода у парааортралне и преаортралне

лимфне жлезде. Јајовод прима и симпатичка и парасимпатичка влакна из два извора: карличног сплета (*plexus pelvinus*) и целијачног сплета (*plexus coeliacus*).

Зид јајовода изграђен је од четири слоја:

- слузокожни слој (*tunica mucosa*)- грађен од крзна и једног реда епителних цилиндричних ћелија са трепљама. Покрети ових трепљи управљени су према материци. Слузокожа јајовода је јако наборана, тако да на попречном пресеку његова шупљина има звездаст изглед. Набори су најјаче изражени у ампуларном делу, нешто слабије у истмичном. Слузокожа јајовода не поседује субмукозу.
- мишићни слој (*tunica muscularis*)- изграђен је од слојева глатких мишићних влакана који су на класичном микроскопском препарату распоређени као уздужни, спољашњи слој (*stratum longitudinale*) и кружни, унутрашњи слој (*stratum circulare*).
- постперитонеални слој (*tela subserosa*)- танак слој постперитонеалног растреситог везивног ткива.
- перитонеални слој (*tunica serosa*) [165].

### 1.8.2. Спонтани мотилитет хуманог јајовода

Јајоводи представљају јединствено место у организму жене где се одвија оплођење јајне ћелије. Да би била оплођена, јајна ћелија прво мора бити усисана у инфундибулум јајовода а затим транспортована до ампуларног сегмента. Пошто дође до оплођења, ембрион бива транспортован кроз истмични и интрамуларни сегмент јајовода до лумена материце. Поред активности цилијарног епитела, мотилитет јајовода је неопходан за транспорт јајне ћелије и ембриона [165].

Постоји добра корелација између електричне и механичке активности јајовода. У лонгитудиналном мишићном слоју истмуса могу се регистровати спори таласи деполаризације и брзи деполаризациони потенцијали (шиљци) који представљају суму акционих потенцијала појединих глатких мишићних ћелија. Тоничке контракције следе споре таласе, а фазичке контракције шиљке. У циркуларном мишићном слоју истмуса и у мишићним слојевима других делова јајовода спори таласи се могу ретко регистровати, док су шиљци редовно присутни и праћени фазичким контракцијама [166]. И електрична и механичка активност јајовода су најизраженији око овулације (посебно на крају пролиферативне фазе). Од свих делова јајовода, истмус поседује најинтензивнију активност [167].

У јајоводу постоји више симултаних “пејсмејкера” у којима се започиње електрична активност. Електрична активност се шири од места настанка брзином од 1 до

3 mm/sec. После менструације, електрична активност се шири у правцу утеруса. Дванаестог дана циклуса, активност започиње на оба краја јајовода и шири се ка споју истмуса и ампуле. У време овулације (14.-16. дан) таласи путују кратку дистанцу, у смеру од ампуле ка истмусу, да би у преосталом делу циклуса смер ширења таласа деполаризације био дуж целог јајовода од ампуле ка утерусу. Електрична и механичка активност јајовода су уствари синхронизоване са кретањем јајне ћелије и касније зигота [168].

### 1.8.3. Улога катехоламина у регулацији мотилитета хуманог јајовода

Норадреналин изазива контракцију истмуса јајовода. У *in vivo* експериментима он успорава проток вискозних течности кроз истмус. Норадреналин активира  $\alpha_1$  адренергичке рецепторе код већине врста и код човека. Сматра се да после овулације повећана активност симпатичког нервног система доводи до контракције истмуса јајовода (такозвано “закључавање” јајовода) чиме се јајна ћелија и касније зигот задржавају у ампули све док не дође до оплођења и док зигот не достигне одређену зрелост. Ово дејство донекле модулира адреналин из крвотока делујући на  $\beta_2$ -адренергичке рецепторе у истмусу чија стимулација доводи до релаксације. У другим деловима јајовода  $\beta_2$  рецептори су у великој већини у односу на  $\alpha$ -адренергичке рецепторе. Нето ефекат активације адренергичких нерава је контракција истмуса и релаксација ампуле и инфундибулума јајовода. Ендогени пурины модулишу активност адренергичких нервних влакана у зиду јајовода. Они инхибирају ослобађање норадреналина из адренергичких нервних завршетака, мада постоје и посредни докази за постсинаптичку модулацију [169].

### 1.8.4. Дејство ацетилхолина на мотилитет хуманог јајовода

Хумани јајовод се понаша као функционални синцицијум, а на његов мотилитет утиче фаза менструалног циклуса, растезање и нервна влакна која могу да буду ексцитаторне и инхибиторне природе [165]. Упркос оскудној инервацији, ацетилхолин је, заједно са неуротензином и окситоцином, један од стимулатора мотилитета јајовода [169]. Он, путем мускаринских рецептора, стимулише електричну (деполаризација и шилџи) и механичку (контракције) активност овог синцицијума [166]. У две студије на изолованим сегментима хуманог јајовода (ампула и истмус) ацетилхолин је деловао контрактилно. Фармаколошка анализа је употребом селективних агониста и антагониста установила да је тај ефекат примарно био посредован  $M_3$  рецепторима који су највероватније били лоцирани на самим глатким мишићима [170,171]. Могуће је да је



контрактивно дејство егзогеног ацетилхолина последица фаворизовања ексцитаторних стимулуса других неуротрансмитера који су значајније заступљени у јајоводу. Тако је, на пример, показано да ацетилхолин блокира стимулативни ефекат гонадалних стероида на ензим глутамат-декарбоксилазу, који катализује реакцију стварања инхибиторног неуротрансмитера, гама-амино-бутерне киселине [172].

#### **1.8.5. Утицај гонадалних стероида на мотилитет хуманог јајовода**

Рецептори за естрогене откривени су у цитоплазми и једрима глатких мишићних ћелија јајовода. У једном броју студија није нађена разлика у броју рецептора за естрогене у различитим деловима јајовода или за време различитих фаза менструалног циклуса. Друге студије сугеришу да је долазак зигота у утерус усклађен са пролазним порастом броја једарних рецептора за естроген у глатким мишићним ћелијама јајовода. Хронично излагање јајовода естрогенима резултује смањењем учесталости спонтаних контракција лонгитудиналног мишићног слоја; мембране глатких мишићних ћелија постају хиперполаризоване. Естрогени модулирају укупну осетљивост јајовода на друге, брзоделујуће хормоне и неуротрансмитере. Највероватније је да они мењају експресију рецепторских протеина за те супстанце. Високе плазматске концентрације прогестерона значајно смањују број рецептора за естрогене. Рецептори за прогестерон су пронађени у цитоплазми и једрима глатких мишићних ћелија јајовода, при чему је показано да естрогени повећавају број рецептора за прогестерон. Они постижу највећу концентрацију за време касне фоликуларне фазе. Током целог менструалног циклуса ампуларни сегмент јајовода садржи више рецептора за прогестерон него сви сегменти јајовода [169].

#### **1.8.6. Утицај деривата арахидонске киселине на мотилитет хуманог јајовода**

Простагландини  $PGE_2$  и  $PGF_{2\alpha}$  поседују значајна дејства на мотилитет јајовода.  $PGE_2$  смањује фреквенцу и амплитуду спонтаних контракција, посебно непосредно пре и после овулације. Он смањује фреквенцу спорих таласа мембранских потенцијала. С друге стране,  $PGF_{2\alpha}$  повећава фреквенцу спорих таласа. У време када се јајна ћелија нађе у лумену јајовода, долази до пораста концентрације простагландина у зиду јајовода. Најизраженији пораст примећен је за  $PGE_1$ . Изгледа вероватно да јајне ћелије присутне у лумену јајовода могу утицати на свој сопствени транспорт преко модулације стварања простагландина у зиду јајовода [169].

### **1.8.7. Утицај пептида као инхибиторних трансмитера нервних влакана у хуманом јајоводу**

У гениталном тракту жене је демонстрирано постојање инхибиторних не-адренергичких, нехолинергичких нервних влакана која као неуротрансмитере користе неуропептид *У*, пептид хистидин метионин и вазоактивни интестинални пептид [173-176]. Када се ова влакна активирају, она ослобађају своје неуротрансмитере, који потом изазивају хиперполаризацију глатких мишићних ћелија и смањују учесталост спонтаних контракција јајовода. Неуропептид *У* изазива вазоконстрикцију у свим гениталним органима жене, али нема ефекта на мотилитет глатких мишића утеруса и вагине, док у јајоводу инхибира спонтане контракције.

Осим ова три пептида, доказан је ефекат на мотилитет јајовода за пептид повезан са геном за калцитонин (који инхибира спонтане контракције јајовода) и за супстанцу *П*, која има контрактилни ефекат на глатке мишићне ћелије гениталног тракта жене [169]. Супстанца *П* је пептид од 11 аминокиселина и налази се у нервним влакнима у зиду јајовода, посебно истмуса. Супстанца *П* примењена у експериментима на изолованим органима изазива фазичке и тоничке контракције циркуларног мишићног слоја јајовода, и само тоничке контракције лонгитудиналног слоја јајовода. Ове контракције су зависне од уласка калцијума у глатке мишићне ћелије [165].

### **1.8.8. Утицај окситоцина на мотилитет хуманог јајовода**

Док за вазопресин није потврђена физиолошка улога у регулацији мотилитета гениталног тракта жене, окситоцин има суштинску улогу и у материци и у јајоводима. Док у материци окситоцин изазива контракцију гравидног утеруса и повећава учесталост и амплитуду порођајних контракција утеруса, у јајоводу окситоцин доводи до релаксације глатких мишића. Рецептори за окситоцин се налазе на глатким мишићним ћелијама утеруса, истмуса и ампуле јајовода. Експресија рецептора за окситоцин у истмусу јајовода расте за време секреторне фазе менструалног циклуса, као и после дуготрајне примене естрогена. Такође, естрогени повећавају афинитет окситоцина за његове рецепторе [169]. Окситоцин релаксира глатке мишићне ћелије јајовода човека делујући на своје специфичне рецепторе [176]. Овај релаксанти ефекат окситоцина је важан за транспорт јајне ћелије од перитонеалне шупљине до ампуле јајовода, јер периодичне контракције и релаксације јајовода стварају негативан интралуминални притисак који “усисава” јајну ћелију. Поред тога, ако се коитус деси за време периовуларне фазе, окситоцин ће преко периодичних релаксација ампуле

омогућити улазак јајне ћелије и њено задржавање у ампули до пристизања сперматозоида и фертилизације [169].

### **1.8.9. Утицај хистамина на мотилитет хуманог јајовода**

Познато је да хистамин доводи до контракције изолованог хуманог јајовода. Контракција хуманог јајовода, као одговор на хистамин, добијена је приликом спровођења лабораторијских експеримената код којих је испитиваним ткивима или органима додаван екзогени хистамин. Показало се да у осетљивости мускулатуре ампуларног и истмичног сегмента постоје значајне квалитативне и квантитативне разлике [165]. Осетљивост истмуса хуманог јајовода на хистамин иста је у обе фазе менструалног циклуса и у постменопаузи. Када је у питању ампула хуманог јајовода, осетљивост на хистамин је иста у обе фазе менструалног циклуса, али нестаје у постменопаузи. Оваква разлика се, међутим, пре може објаснити дегенеративним променама у глатком мишићу ампуле које иду са годинама, него различитом експресијом хистаминергичких рецептора. Мишићни слој ампуле је и код млађих особа много тањи него мишићни слој истмуса јајовода, тако да у старости атрофија доводи готово до губитка глатких мишићних снопова у ампуларном делу јајовода. И ови резултати и чињеница да су главни (а вероватно и једини) извор хистамина у јајоводима заправо мастоцити, говоре да хистамин није физиолошки регулатор мотилитета јајовода. Међутим, хистамин може бити једна од најважнијих супстанци које утичу на мотилитет јајовода у патолошким условима, на пример током инфламаторних обољења у малој карлици. Пошто хистамин повећава базални тонус јајовода, он би могао “закључати” истмус јајовода и тако у неким патолошким стањима спречити пролаз зигота и довести до ектопичне трудноће [177].

### **1.8.10. Утицај серотонина на мотилитет хуманог јајовода**

Резултати досадашњих истраживања доказују присуство серотонина у зиду хуманог јајовода, вероватно у ендокриним ћелијама или мастоцитима [178], али за сада није испитан утицај серотонина на мотилитет јајовода. Једино је познато да серотонин изазива снажну контракцију миометријума крајем трудноће, делујући преко  $5\text{-HT}_{2A}$  рецептора на глатким мишићним ћелијама [179].

## 2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

### 2.1. Циљеви студије

- Испитати потенцијални утицај селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет хуманог јајовода.
- Испитати механизам утицаја селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет хуманог јајовода.
- Анализирати разлике у дејству појединих селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет хуманог јајовода.
- Анализирати разлике у ефектима селективних блокатора поновног преузимања серотонина на тоничке и фазичке контракције изолованих јајовода.

### 2.2. Хипотезе студије

- Сви селективни инхибитори поновног преузимања серотонина утичу на спонтани мотилитет истмуса и ампуле хуманог јајовода.
- Утицај селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет хуманог јајовода се остварује преко мускаринских рецептора.
- Утицај селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет хуманог јајовода се остварује преко хистаминергичких рецептора.
- Утицај селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет хуманог јајовода се одвија преко серотонинергичких рецептора.
- Флуоксетин показује већи утицај на спонтану активност истмуса и ампуле хуманог јајовода од осталих представника селективних инхибитора поновног преузимања серотонина.
- Ефекат селективних инхибитора поновног преузимања серотонина је изразитији на спонтану активност него на тонус изолованих препарата хуманог јајовода.

### 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

#### 3.1. Врста студије и истраживачка популација

Истраживање је спроведено као експериментална студија на изолованим органима хуманог порекла.

Истраживачку популацију су чиниле пацијенткиње хоспитализоване на Клиници за гинекологију и акушерство Клиничког центра у Крагујевцу са патохистолошки верификованим фибромом материце, а код којих је постојала индикација за лечење поступком хистеректомије са аднексектомијом. За спровођење овог истраживања добијена је сагласност Етичког одбора Клиничког центра у Крагујевцу (број 01/18-840).

**Критеријуми за укључивање** пацијенткиња у истраживање су били следећи:

- Дијагноза фиброма утеруса (*D25*-тумор глатког мишића материце; *D25.0*-подслужнични тумор глатког мишића материце; *D25.1*-тумор глатког мишића зида материце; *D25.2*- тумор глатког мишића испод серозне опне материце; *D25.9*- тумор глатког мишића материце, неозначен)
- Индикован оперативни захват - хистеректомија са аднексектомијом
- Одсуство патолошких промена на јајоводима
- Одсуство инфекције хепатитис *B* и *C* као и *HIV* вирусом
- Изостанак примене хормоналне терапије у последња 3 месеца
- Потписан пристанак од стране пацијенткиње

**Искључујући критеријуми** били су:

- Захваћеност јајовода патолошким процесом
- Хитне хируршке интервенције које су спречавале безбедно узимање препарата
- Функционална неписменост пацијенткиње (због неразумевања информација намењених пацијенткињама пре пристајања за учествовање у студији
- Трудноћа

За потребе истраживања коришћен је “згодни” узорак консекутивног карактера. Релевантни хумани материјал је узиман од свих пацијенткиња које су испуњавале поменуте критеријуме у периоду од 01.04.2018. па све до 10.04.2019. године, када је прикупљено 30 препарата.

### 3.2. Варијабле које су праћене у истраживању

Зависну варијаблу представљао је мотилитет (покретљивост) изолованих органа, чије израчунавање интегрише мерење следећих аспеката:

- Величина тоничке контракције или релаксације препарата
- Фреквенција и амплитуда спонтаних контракција које се мере јединственом мером-површином испод криве која показује величину контракције у времену

Независне варијабле које су испитиване у овом истраживању биле су: пароксетин, сертралин, циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, као представници блокатора поновног преузимања серотонина у чистој супстанци

### 3.3. Мерење зависне варијабле

#### 3.3.1. Оперативни поступак

За потребе оперативног поступка (хистеректомија са аднексектомијом) пацијенткиње су увођене у општу балансирану анестезију применом општог анестетика азот-субоксида, опиодног аналетика фентанила и неуролептика дроперидола. За индукцију анестезије коришћен је барбитурат ултракратког деловања- тиопентон натријум, у облику интравенске инјекције, док је као миорелаксанс коришћен рокуронијум. Непосредно пре операције, код свих пацијенткиња је примењен атропин, супкутано у дози од 0,5 mg.

Ресектовани јајоводи пацијенткиња су одмах након операције постављани у суд испуњен *De Jalons*-овим раствором (154 mM NaCl, 5,95 mM NaHCO<sub>3</sub>, 5,63 mM KCl, 0,54 mM CaCl<sub>2</sub>\*2H<sub>2</sub>O, 2,78 mM глукоза) и оксигенисан (100% O<sub>2</sub>, 5 ml/min), након чега су транспортовани у лабораторију.

#### 3.3.2. Монтирање препарата у лабораторији

Петнаест минута након узимања хуманог јајовода из операционе сале изоловани препарати су монтирани у специјалном купатилу за изоловане органе. Од јајовода пацијенткиња припремане су две врсте препарата- препарати истмуса и препарати ампуле. Припрема препарата истмуса и ампуле најпре је подразумевала уклањање серозе, чиме је слој мишићних ћелија одвајан од крвних судова. Препарати истмуса припремани су у следећим димензијама: дужина 4,2 cm, дебљина зида 1,2 mm и дијаметар лумена 1,1 mm. Препарати ампуле коришћени у овом истраживању били су следећих димензија: дужина 5,2 cm, дебљина зида 1,2 mm и дијаметар лумена 5-6 mm. Препарати су у купатилу за изоловане органе бити монтирани по дужини, по методи

*Magnus*-а [180] (Слике 6 и 7). Препарати су једним крајем били причвршћени за базу купатила, а другим крајем за трансдјусер који претвара механичку енергију у електричну.



Слика 6. Приказ препарата истмуса  
монтираног у купатилу



Слика 7. Приказ препарата ампуле  
монтираног у купатилу

### 3.3.3. Купатило и трансдјусер

Препарати су монтирани у купатилу за изоловане органе запремине 75 mL испуњеном *De Jalons*-овим раствором. Температура у систему је била подешена на 37<sup>0</sup>С, а купатило је оксигенисано стопроцентним кисеоника (проток 5 ml/min). Тензија (напетост) изолованих препарата је континуирано снимана помоћу изометријског сензора (трансдјусера)-*Palmer Bio Science, Los Angeles, CA, USA* и регистрована на компјутеру уз коришћење *Majk Electronic* софтвера и интерфејса (*Majk Electronic, Mladenovac, Srbija*). Приказ трансдјусера, купатила и система за подешавање температуре дат је на Слици 8.



Слика 8. Приказ трансдјусера, купатила и система за подешавање температуре

### 3.3.4. Мерење спонтаних контракција препарата

Спонтане контракције изолованих препарата и утицај експерименталних супстанци мерени су као површина испод криве (*Area Under the Curve - AUC*). На почетку сваког експеримента забележен је најмање један сат спонтане активности изолованих препарата пре примене супстанци, како би се могле посматрати спонтане промене фазних контракција. Експерименталне супстанце су додаване у купатило за изоловане органе кумулативно, без испирања купатила између наредних доза. Интервал између две суседне дозе експерименталне супстанце је био 5 до 6 минута. После примене кумулативне дозе сваке од експерименталних супстанци, купатило се испирало три пута, док се изоловани препарат одмарао још наредних 30 минута. Спонтана активност сваког препарата по завршетку експеримента је такође забележена, тако да су се промене фазних контракција израчунавале као средње вредности промене фазних контракција на почетку и на крају експеримента. Ефекат 10 различитих концентрација сваке експерименталне супстанце је био измерен на најмање 6 изолованих препарата добијених од 6 различитих пацијенткиња.



### 3.4. Агонисти (експерименталне супстанце)

У оквиру овог истраживања испитиван је утицај следећих представника селективних инхибитора преузимања серотонина: флуоксетин, пароксетин, циталопрам, есциталопрам и сертралин. Све супстанце су се налазиле у чистој форми у чврстом стању и произведене су од стране произвођача *Sigma-Aldrich Co., U.S.A.* Флуоксетин, пароксетин, циталопрам и есциталопрам се добро растварају у води, па су зато у експериментима коришћени као водени раствори. С друге стране, сертралин је слабо растворљив у води, али је зато растворљив у органским растварачима као што је диметил сулфоксид (*DMSO*) [120], који је и коришћен у експериментима за растварање сертралина. Међутим, пробни експерименти су указали да и *DMSO* у извесној мери утиче на спонтану активност изолованих препарата хуманог јајовода, тако да су вршени контролни експерименти у којима је као агониста коришћен *DMSO*, како би се диференцирали његови ефекти у односу на ефекте сертралина. Свака експериментална супстанца испитивана је у 10 различитих концентрација, при чему су за *SSRIs* испитиване концентрације биле у оквиру њиховог терапијског опсега. Концентрације *SSRIs* чији је утицај испитиван у овом истраживању приказане су у Табели 1.

Табела 1. Експерименталне концентрације *SSRIs*

Флуоксетин	Пароксетин	Циталопрам	Есциталопрам	Сертралин
$\mu\text{mol/L}$	$\mu\text{mol/L}$	$\mu\text{mol/L}$	$\mu\text{mol/L}$	$\mu\text{mol/L}$
0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
0,005	0,005	0,004	0,004	0,005
0,017	0,015	0,014	0,014	0,017
0,055	0,051	0,048	0,047	0,056
0,171	0,158	0,146	0,142	0,172
0,557	0,513	0,475	0,464	0,561
1,713	1,580	1,462	1,430	1,729
5,570	5,138	4,751	4,647	5,619
17,137	15,810	14,621	14,299	17,292
55,696	51,381	47,519	46,471	56,199

### 3.5. Снага студије и величина узорка

Величина групе је одређена на основу следећих почетних параметара: снага студије од 80%, вероватноћа грешке првог типа ( $\alpha$ ) од 0,05 за двосмерно тестирање хипотезе. Укупна величина узорка (*total sample size*) износила је 15, а израчуната је на основу програма *G power* и коришћењем теста корелације (*Correlation: point biserial model*). Вредност коефицијента детерминације је пронађена на основу доступних литературних података из студије [181] и износила је 0,620. Ипак, с обзиром на циљеве и

значај студије, за потребе овог истраживања је коришћен двоструко већи узорак, при чему су препарати узимани од 30 жена.

### 3.6. Статистичка обрада резултата

Ефекат сваке концентрације експерименталне супстанце на спонтане контракције је изражен као проценат максималног одговора добијеног са том експерименталном супстанцом, и коришћен је за израду криве доза-одговор. Однос концентрације и одговора одређен је линеарном регресијом између логаритамски трансформисаних концентрација супстанци и процента максималног одговора. Распон вредности који се користио за линеарну регресију кретао се од 15 до 85% од максималног одговора, у линеарном делу криве. Концентрације супстанце које проузрокују 50% максималног одговора (EC50) и њихов интервал поверења ( $1,96 \cdot$  стандардна грешка) утврђени су графичком методом за сваку криву уз линеарну интерполацију. Значајност промена у фазној активности изолованих препарата тестирана је једнофакторском анализом варијансе.

Целокупан систем који је коришћен у методолошким и осталим релевантним аспектима експеримената приказан је на слици 9.



Слика 9. Приказ целокупног система који је коришћен у експериментима

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. Основне карактеристике истраживачке популације

Просечна старост истраживачке популације жена које су учествовале у овом истраживању износио је приближно 54 године, са опсегом старости од 44 до 73 година. У односу на фазу менструалног циклуса, приближно 45% пацијенткиња је било у другој фази менструалног циклуса, док је око 55% пацијенткиња било у постменопаузи.

### 4.2. Изоловани препарати ампуле

#### 4.2.1. Спонтана активност препарата ампуле

Сви препарати ампуле хуманог јајовода над којима су вршени експерименти у оквиру овог истраживања показали су спонтану активност у виду спорих фазних контракција са амплитудом од  $3,23 \pm 2,81$  mN и фреквенцијом од 1 до 3 циклуса у минути. Просечна вредност површине испод криве (AUC) је била  $82,7 \pm 21,2$  mN. Пример експерименталног записа спонтане активности изолованог препарата ампуле хуманог јајовода приказан је на Графику 1. Спонтана промена фазних контракција изолованих препарата ампуле није уочена након 2 часа праћења ( $F=0,261$ ,  $df_1=7$ ,  $df_2=40$ ,  $p>0,05$ ).

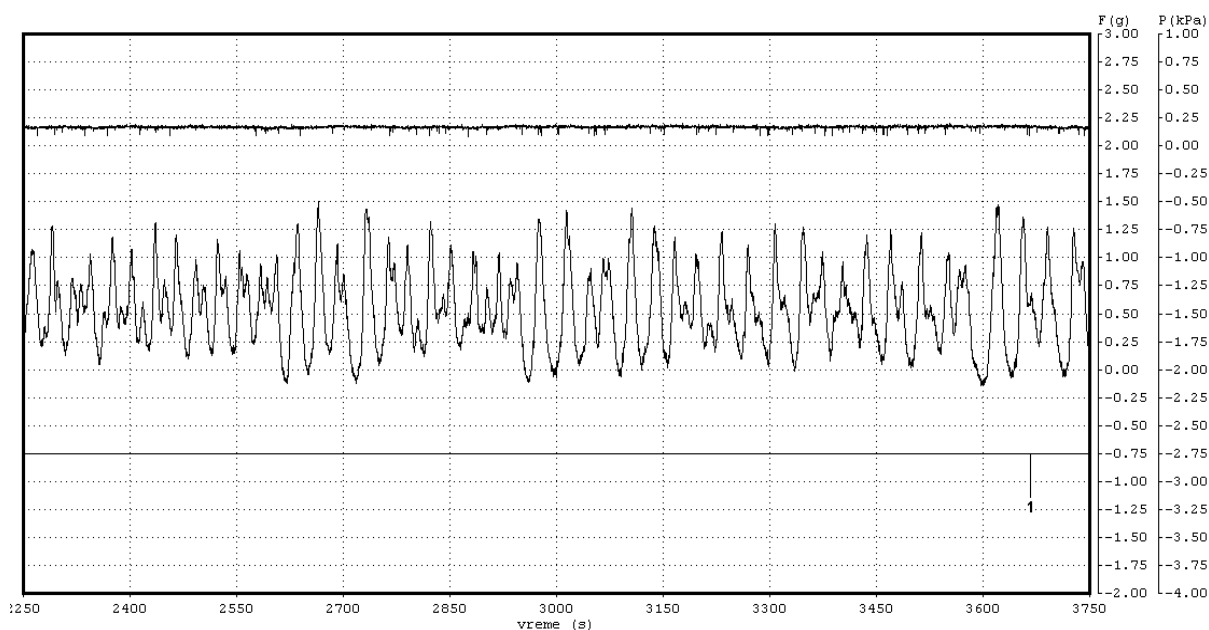


График 1. Пример експерименталног записа спонтане активности изолованог препарата ампуле хуманог јајовода

#### 4.2.2. Утицај флуоксетина на спонтани мотилитет ампуле хуманог јајовода

Примена флуоксетина у концентрацијама од  $1,2 \times 10^{-9}$  M/L до  $5,6 \times 10^{-5}$  M/L није довела до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих ампула хуманог јајовода ( $F=0,820$ ,  $df_1=9$ ,  $df_2=40$ ,  $p>0,05$ ). На Графику 2 приказано је повећање активности ампуле изражено у процентима максималног одговора (са стандардним девијацијама) за сваку испитивану концентрацију флуоксетина, али резултати линеарне регресије нису показали статистичку значајност (кофицијент регресије  $r=-0,1$  није значајно различит од нуле).

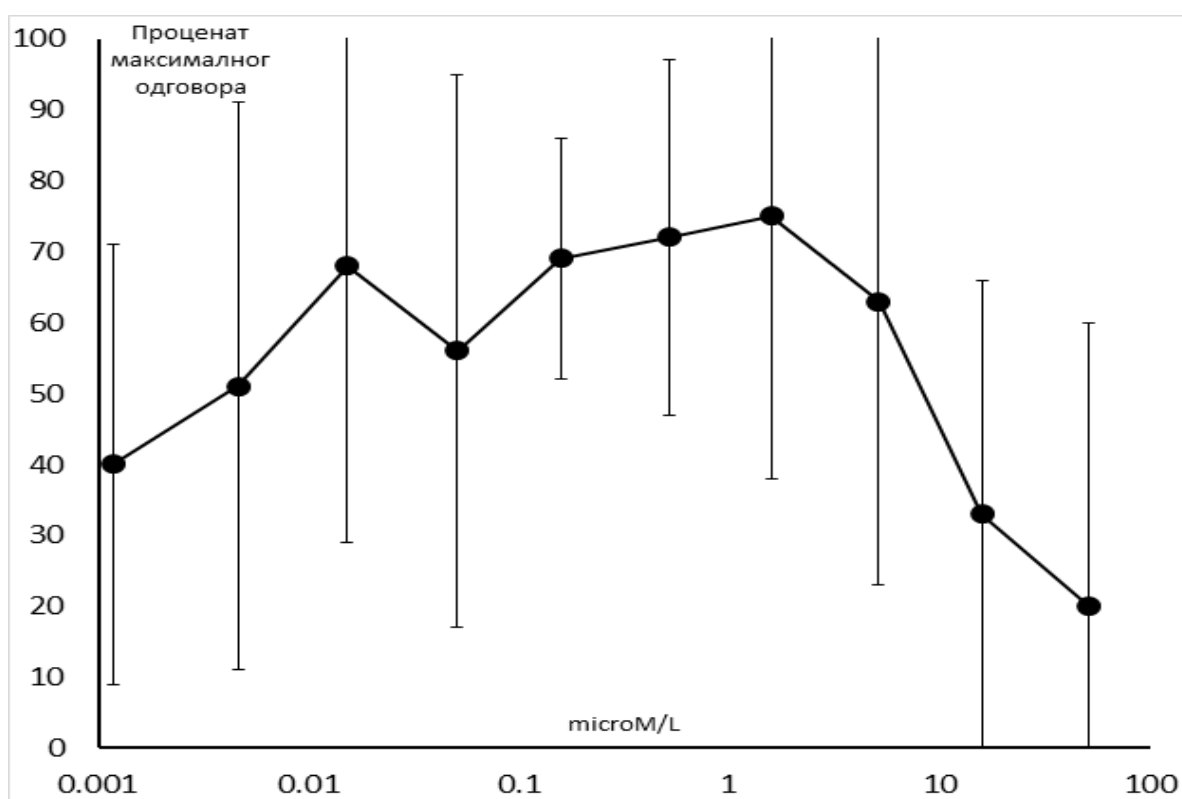


График 2. Утицај флуоксетина на спонтане контракције препарата ампуле - крива доза-одговор

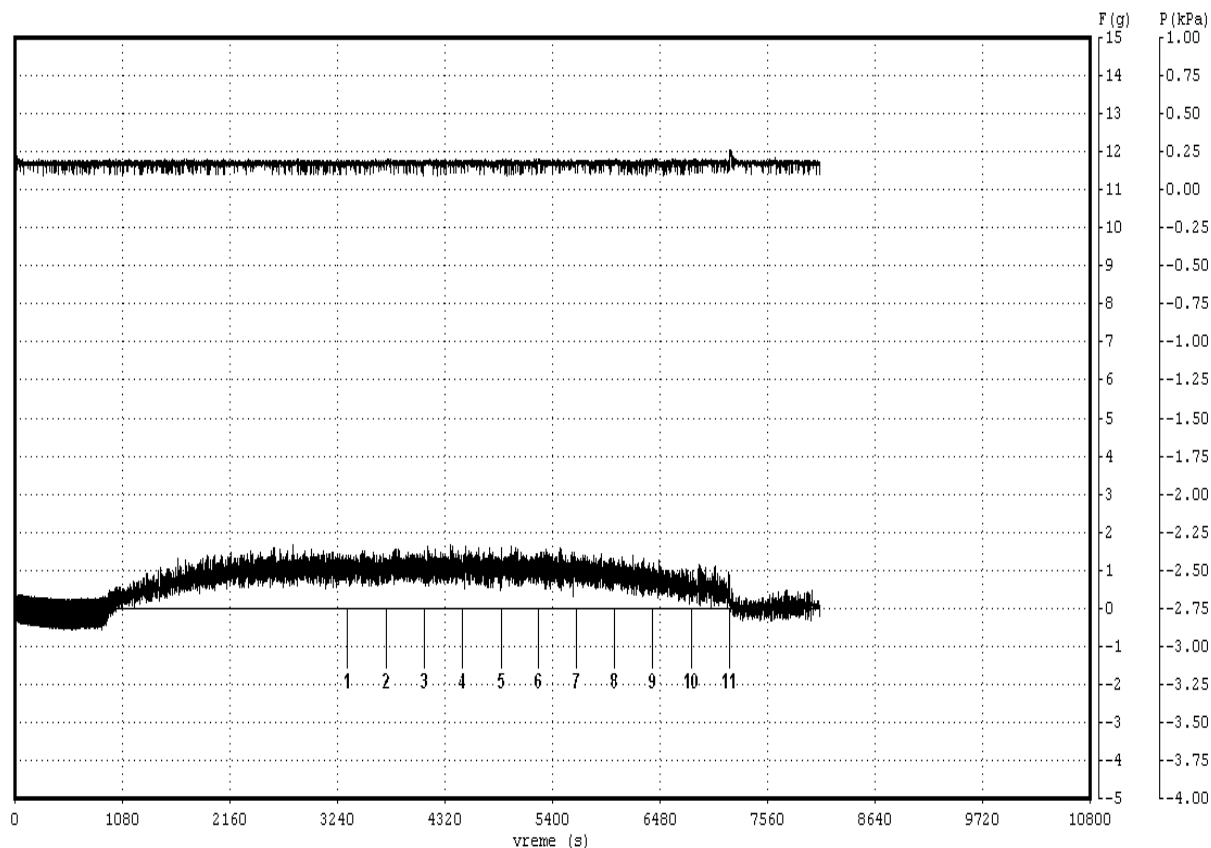


График 3. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата ампуле хуманог јајовода у току примене флуоксетина

- \* Доња линија је реални запис спонтаних контракција изолованог препарата ампуле јајовода
- \*\* Бројеви од 1 до 10 означавају дозе флуоксетина које су кумулативно додаване у купатило са изолованим органом, док број 11 означава период испирања купатила
- \*\*\* Горња равна линија је референца за позадински шум, јер је снимала сигнал из другог трансдјусера који није повезан са изолованим органом

#### 4.2.3. Утицај пароксетина на спонтани мотилитет ампуле хуманог јајовода

Примена пароксетина у концентрацијама од  $1,2 \times 10^{-9}$  M/L до  $5,1 \times 10^{-5}$  M/L није довела до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих ампула хуманог јајовода ( $F=0,290$ ,  $df_1=9$ ,  $df_2=40$ ,  $p>0,05$ ). На Графику 4 приказано је повећање активности ампуле изражено у процентима максималног одговора (са позитивним стандардним девијацијама) за сваку испитивану концентрацију пароксетина, али резултати линеарне регресије нису показали статистичку значајност (коэффициент регресије  $r=0,018$  није значајно различит од нуле).

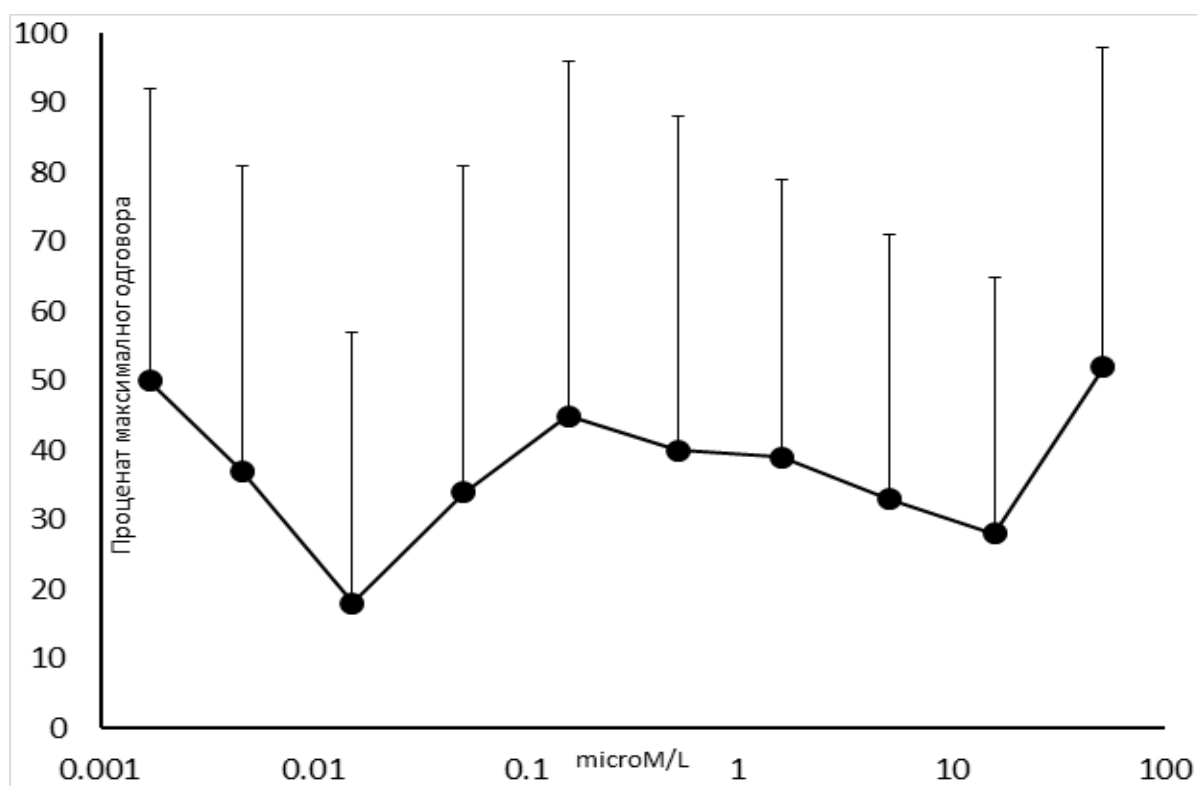


График 4. Утицај пароксетина на спонтане контракције препарата ампуле- крива доза-одговор

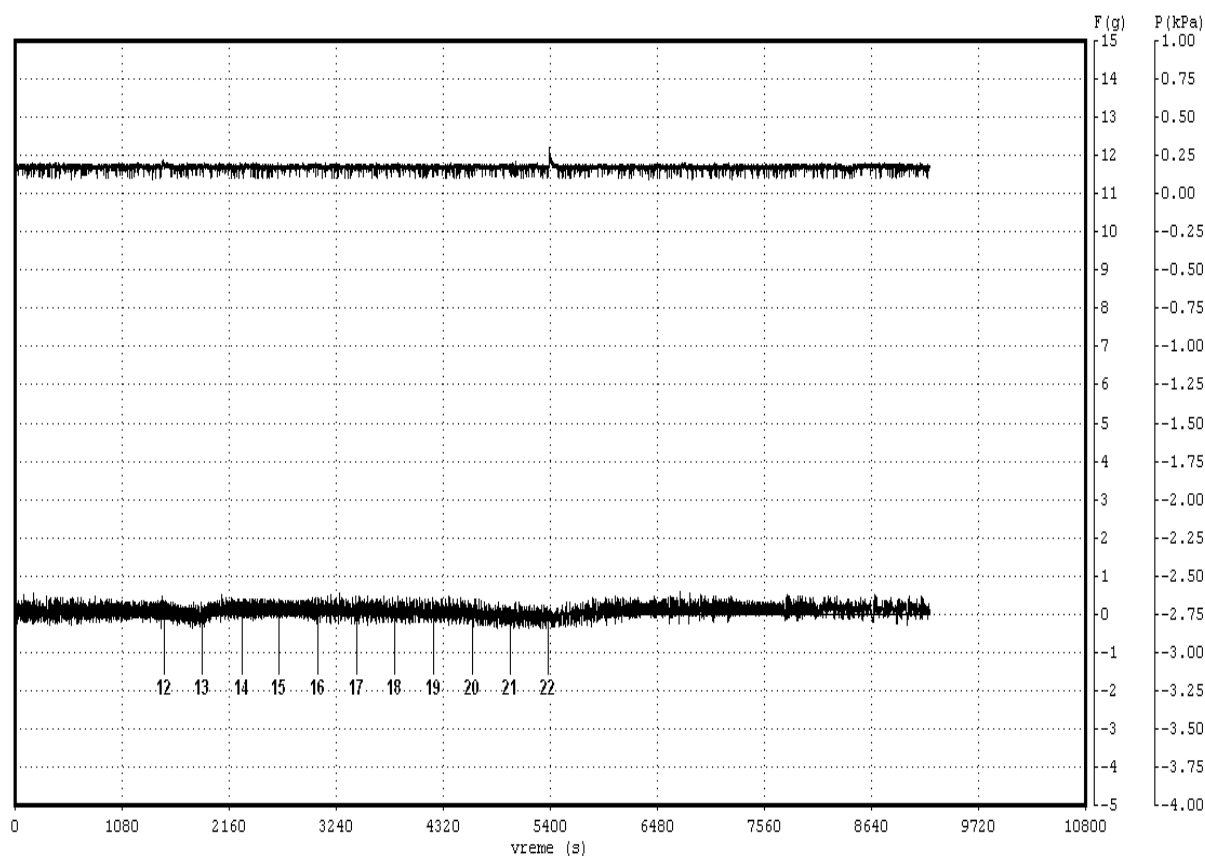


График 5. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата ампуле хуманог јајовода у току примене пароксетина

- \* Доња линија је реални запис спонтаних контракција изолованог препарата ампуле јајовода
- \*\* Бројеви од 12 до 21 означавају дозе пароксетина које су кумулативно додаване у купатило са изолованим органом, док број 22 означава период испирања купатила
- \*\*\* Горња равна линија је референца за позадински шум, јер је снимала сигнал из другог трансдјусера који није повезан са изолованим органом

#### 4.2.4. Утицај циталопрама на спонтани мотилитет ампуле хуманог јајовода

Примена циталопрама у концентрацијама од  $0,9 \times 10^{-9}$  M/L до  $4,8 \times 10^{-5}$  M/L није довела до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих ампула хуманог јајовода ( $F=1,510$ ,  $df_1=9$ ,  $df_2=50$ ,  $p>0,05$ ). На Графику 6 приказано је повећање активности ампуле изражено у процентима максималног одговора (са стандардним девијацијама) за сваку испитивану концентрацију циталопрама, али резултати линеарне регресије нису показали статистичку значајност (коэффициент регресије  $r=0,11$  није значајно различит од нуле).

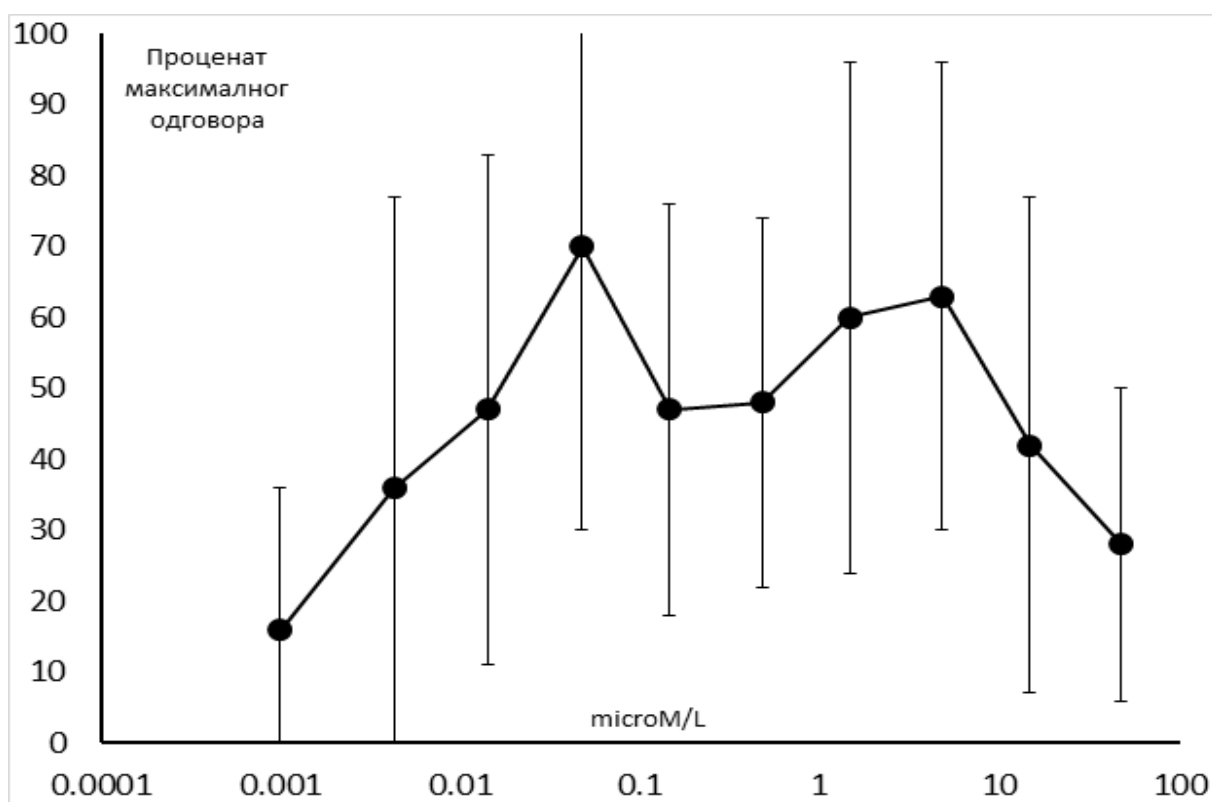


График 6. Утицај циталопрама на спонтане контракције препарата ампуле - крива доза-одговор



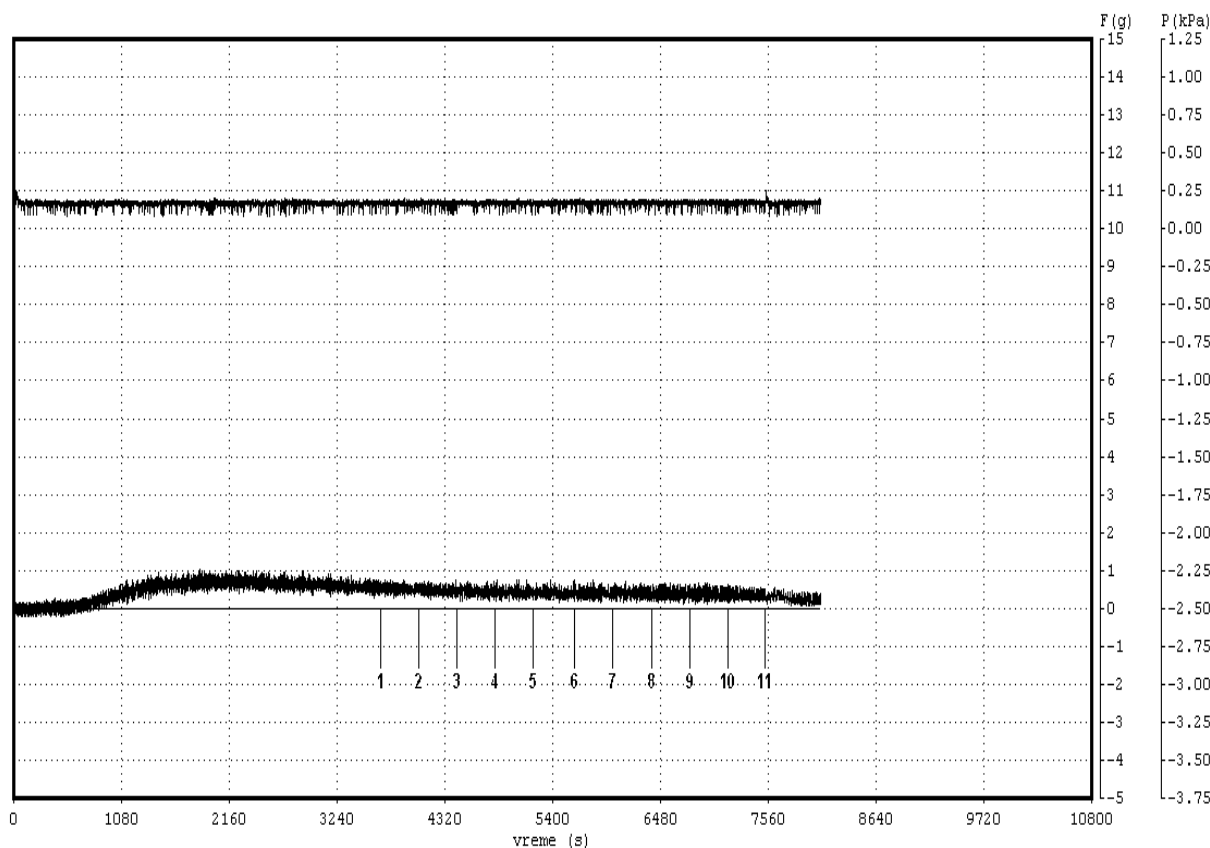


График 7. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата ампуле хуманог јајовода у току примене циталопрама

- \* Доња линија је реални запис спонтаних контракција изолованог препарата ампуле јајовода
- \*\* Бројеви од 1 до 10 означавају дозе циталопрама које су кумулативно додаване у купатило са изолованим органом, док број 11 означава период испирања купатила
- \*\*\* Горња равна линија је референца за позадински шум, јер је снимала сигнал из другог трансдјусера који није повезан са изолованим органом

#### 4.2.5. Утицај есциталопрама на спонтани мотилитет ампуле хуманог јајовода

Примена есциталопрама у концентрацијама од  $0,9 \times 10^{-9}$  M/L до  $1,4 \times 10^{-6}$  M/L довела је до дозно-зависног повећања спонтаних контракција изолованих ампула хуманог јајовода ( $F=2,980$ ,  $df_1=6$ ,  $df_2=28$ ,  $p<0,05$ ). На Графику 8 приказано је повећање активности ампуле изражено у процентима максималног одговора (са стандардним девијацијама) за сваку испитивану концентрацију есциталопрама, при чему су резултати линеарне регресије показали статистичку значајност. Коефицијент регресије је значајно различит од нуле ( $r=0,580$ ), а израчуната вредност  $EC_{50}$  износи  $1,20 \pm 1,06 \times 10^{-8}$  M/L.

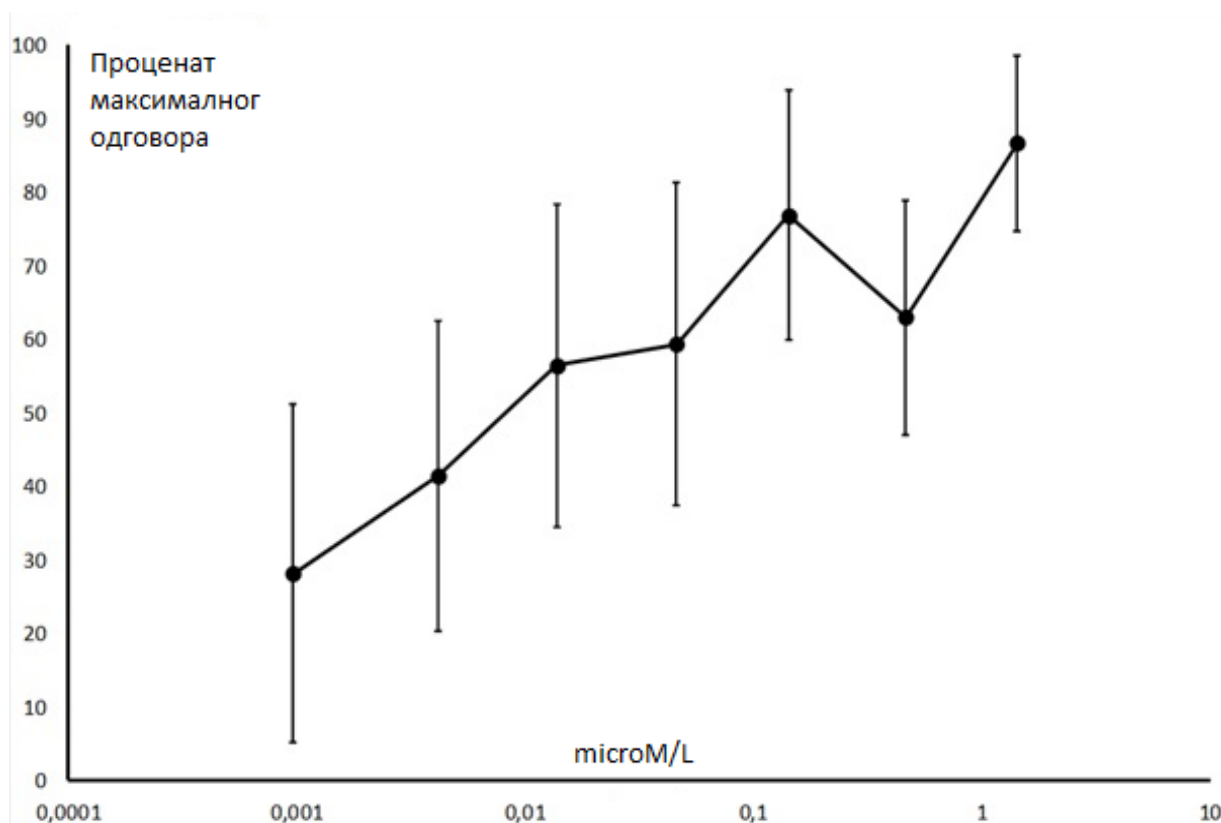


График 8. Повећање спонтане активности изолованих препарата хумане ампуле узроковано применом есциталопрама - крива доза-одговор

\* Са повећањем концентрације есциталопрама расте његово стимулативно дејство на спонтане контракције изолованих препарата ампуле хуманог јајовода

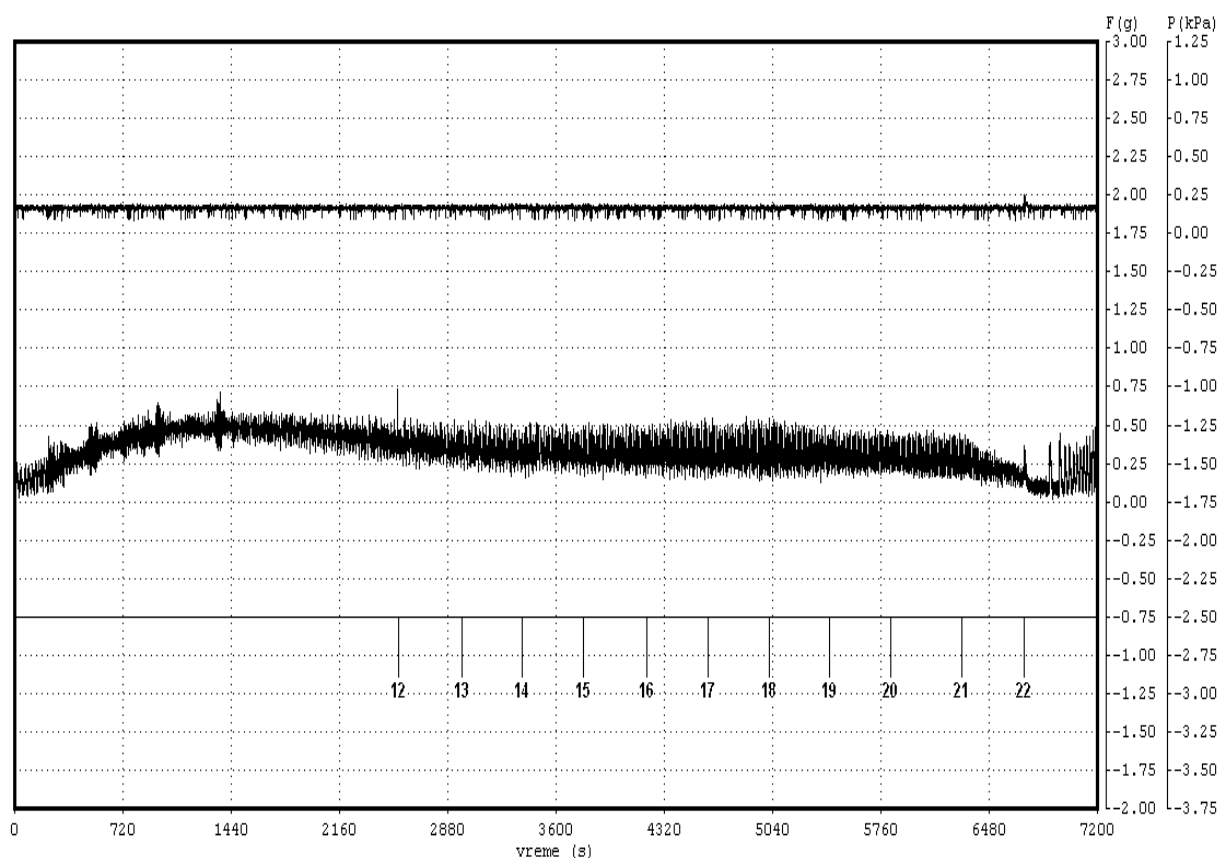


График 9. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата ампуле хуманог јајовода у току примене есциталопрама

- \* Доња линија је реални запис спонтаних контракција изолованог препарата ампуле јајовода
- \*\* Бројеви од 12 до 21 означавају дозе есциталопрама које су кумулативно додаване у купатило са изолованим органом, док број 22 означава период испирања купатила
- \*\*\* Горња равна линија је референца за позадински шум, јер је снимала сигнал из другог трансдјусера који није повезан са изолованим органом

#### 4.2.6. Утицај сертралина на спонтани мотилитет ампуле хуманог јајовода

Примена сертралина у концентрацијама од  $1,2 \times 10^{-9}$  M/L до  $5,8 \times 10^{-5}$  M/L није довела до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих ампула хуманог јајовода ( $F=1,750$ ,  $df_1=9$ ,  $df_2=40$ ,  $p>0,05$ ). На Графику 10 приказано је повећање активности ампуле изражено у процентима максималног одговора (са позитивним стандардним девијацијама) за сваку испитивану концентрацију сертралина, али резултати линеарне регресије нису показали статистичку значајност (коэффициент регресије  $r=-0,4$  није значајно различит од нуле).

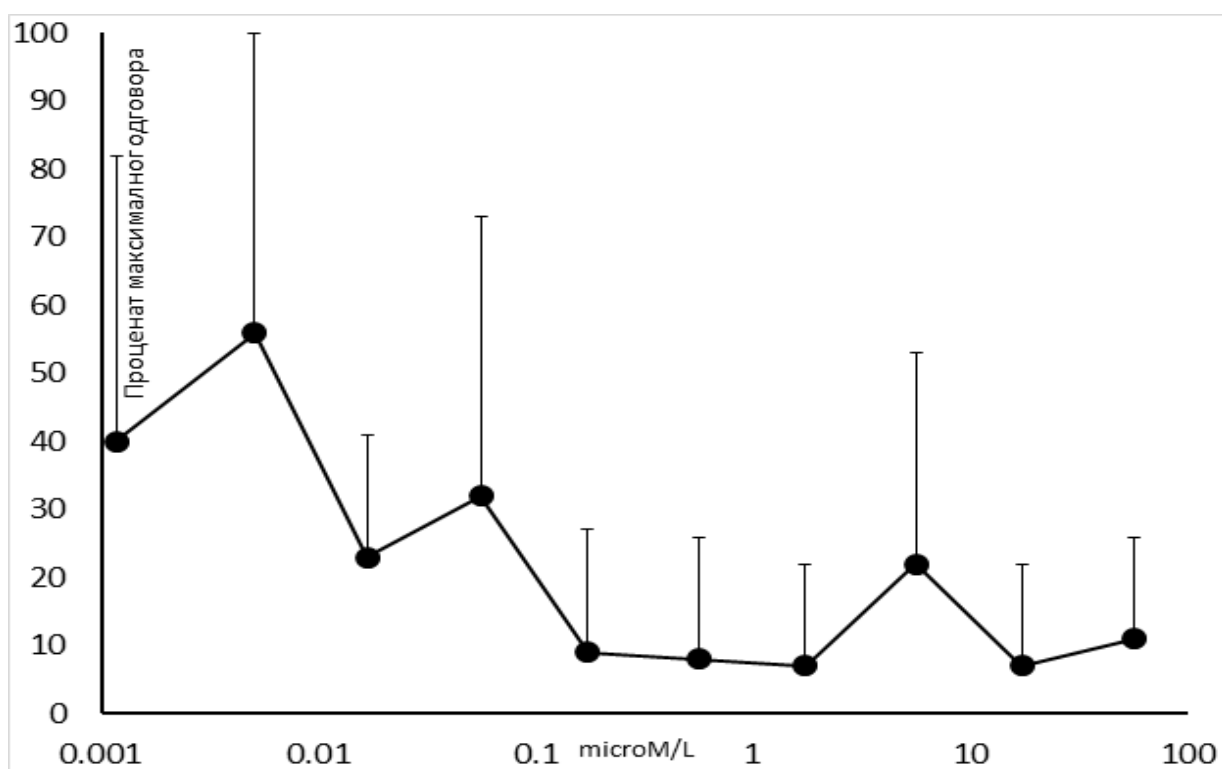


График 10. Утицај сертралина на спонтане контракције препарата ампуле - крива доза-одговор

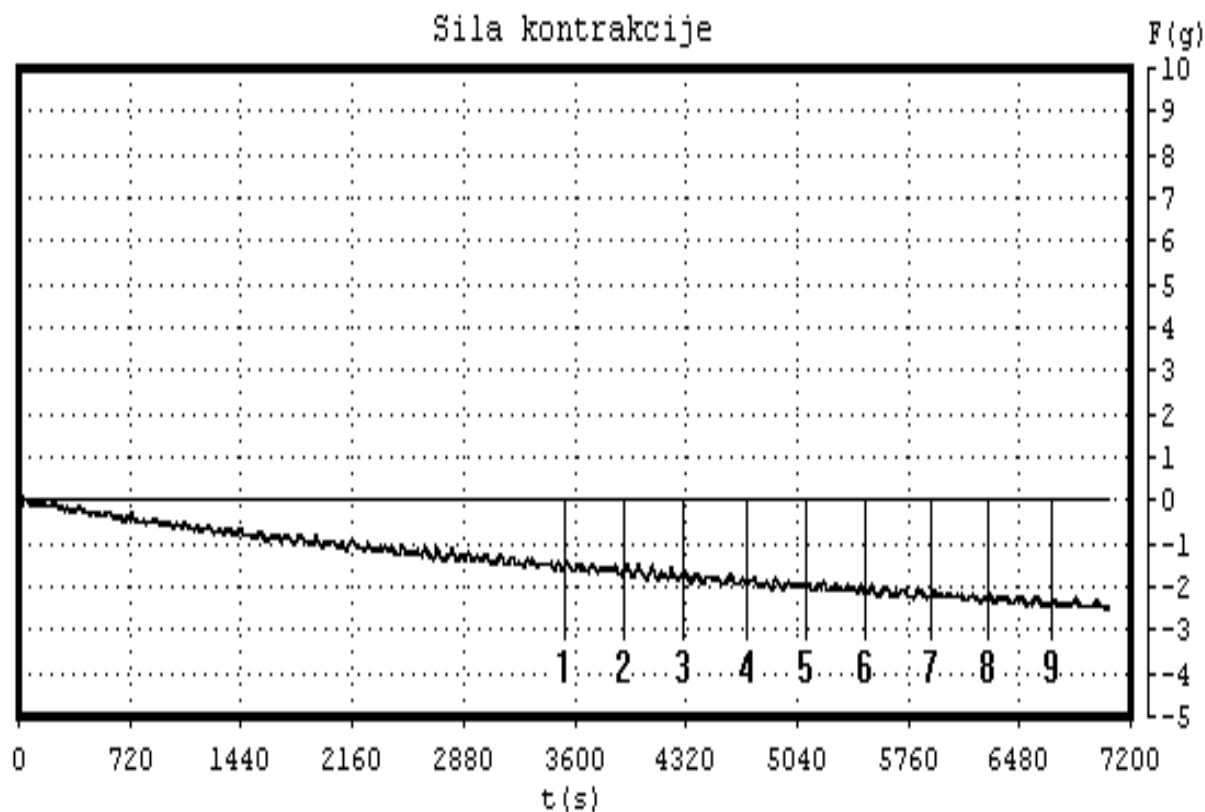


График 11. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата ампуле хуманог јајовода у току примене сертралина

\* Линија је реални запис спонтаних контракција изолованог препарата ампуле јајовода

\*\* Бројеви од 1 до 9 означавају дозе сертралина које су кумулативно додаване у купатило са изолованим органом

#### 4.2.7. Утицај *DMSO* на спонтани мотилитет ампуле хуманог јајовода

За растварање сертралина коришћен је органски растварач *DMSO*, због чега је било неопходно испитати његов евентуални утицај на мотилитет ампуле и истмуса хуманог јајовода. На тај начин се могао израчунати утицај који сертралин самостално остварује на мотилитет хуманог јајовода. Испоставило се да примена *DMSO*-а у концентрацијама од  $5,6 \times 10^{-6}$  M/L до  $3,2 \times 10^{-4}$  M/L доводи до статистички значајне дозно-зависне инхибиције спонтаних контракција изолованих ампула хуманог јајовода ( $F=11,310$ ,  $df_1=9$ ,  $df_2=40$ ,  $p<0,01$ ). Коefицијент регресије је значајно различит од нуле ( $r=0,430$ ), а израчуната вредност  $EC_{50}$  износи  $3,10 \pm 0,02 \times 10^{-4}$  M/L. На Графику 12 је приказано смањење активности ампуле изражено у процентима максималног одговора (са позитивним стандардним девијацијама) за сваку испитивану концентрацију *DMSO*-а.

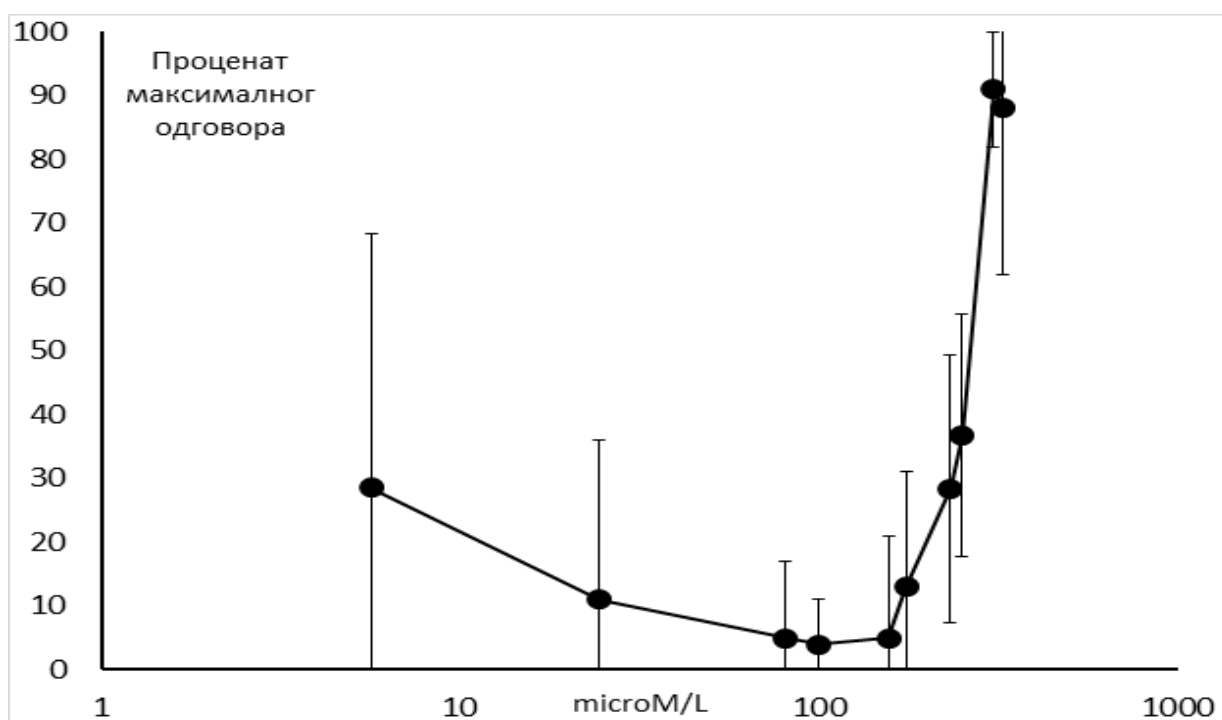


График 12. Смањење спонтане активности изолованих препарата хумане ампуле узроковано применом *DMSO*-а - крива доза-одговор

\*Са повећањем концентрације *DMSO*-а расте његово инхибиторно дејство на спонтане контракције изолованих препарата ампуле хуманог јајовода

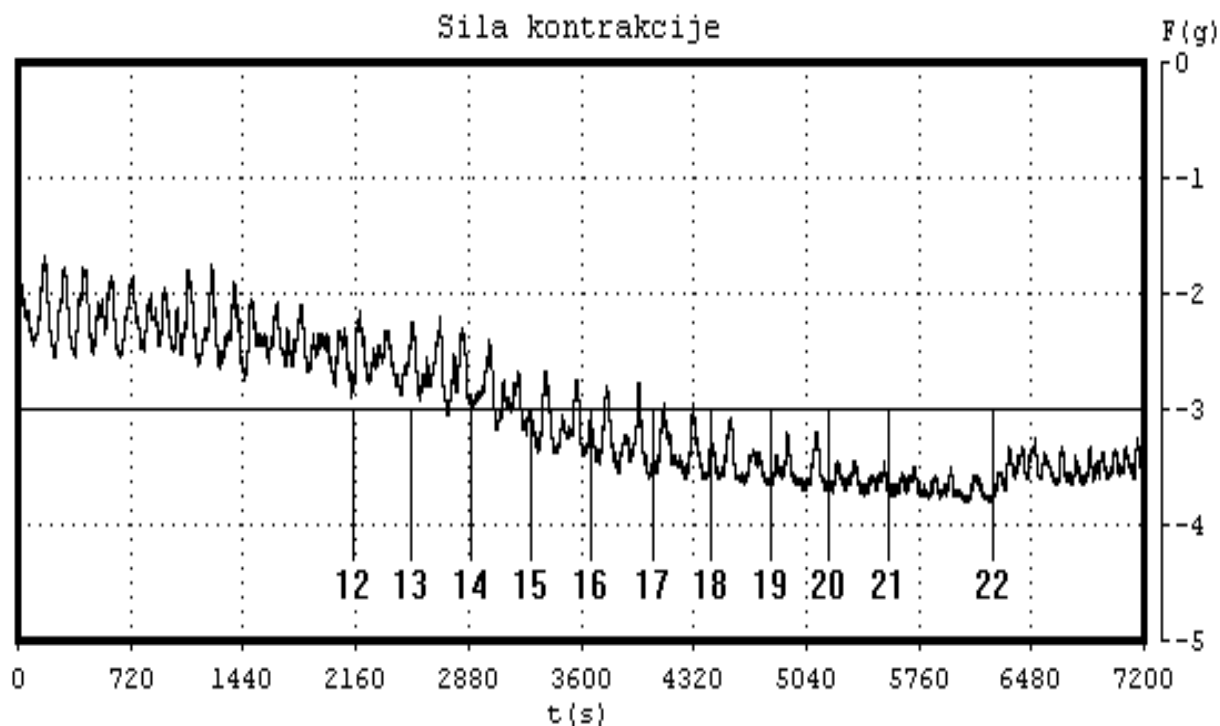


График 13. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата ампуле хуманог јајовода у току примене  $DMSO$ -а

\* Линеја је реални запис спонтаних контракција изолованог препарата ампуле јајовода

\*\* Бројеви од 12 до 21 означавају дозе  $DMSO$ -а које су кумулативно додаване у купатило са изолованим органом, док број 22 означава период испирања купатила

### 4.3. Изоловани препарати истмуса

#### 4.3.1. Спонтана активност препарата истмуса

Сви препарати истмуса хуманог јајовода над којима су вршени експерименти у оквиру овог истраживања показали су спонтану активност у виду спорих фазних контракција са амплитудом од  $4,02 \pm 3,53$  mN ( $3,53$  mN = стандардна девијација /SD/) и фреквенцијом од 1 до 3,5 циклуса у минути. Просечна вредност површине испод криве (AUC) је била  $81,2 \pm 33,5$  mN ( $33,52$  mN=SD). Експериментални запис спонтане активности изолованог препарата истмуса хуманог јајовода приказан је на Графику 14.

Спонтана промена фазних контракција изолованих препарата истмуса није уочена након 2 часа праћења ( $F=0,939$ ,  $df1=8$ ,  $df2=28$ ,  $p>0,05$ ).

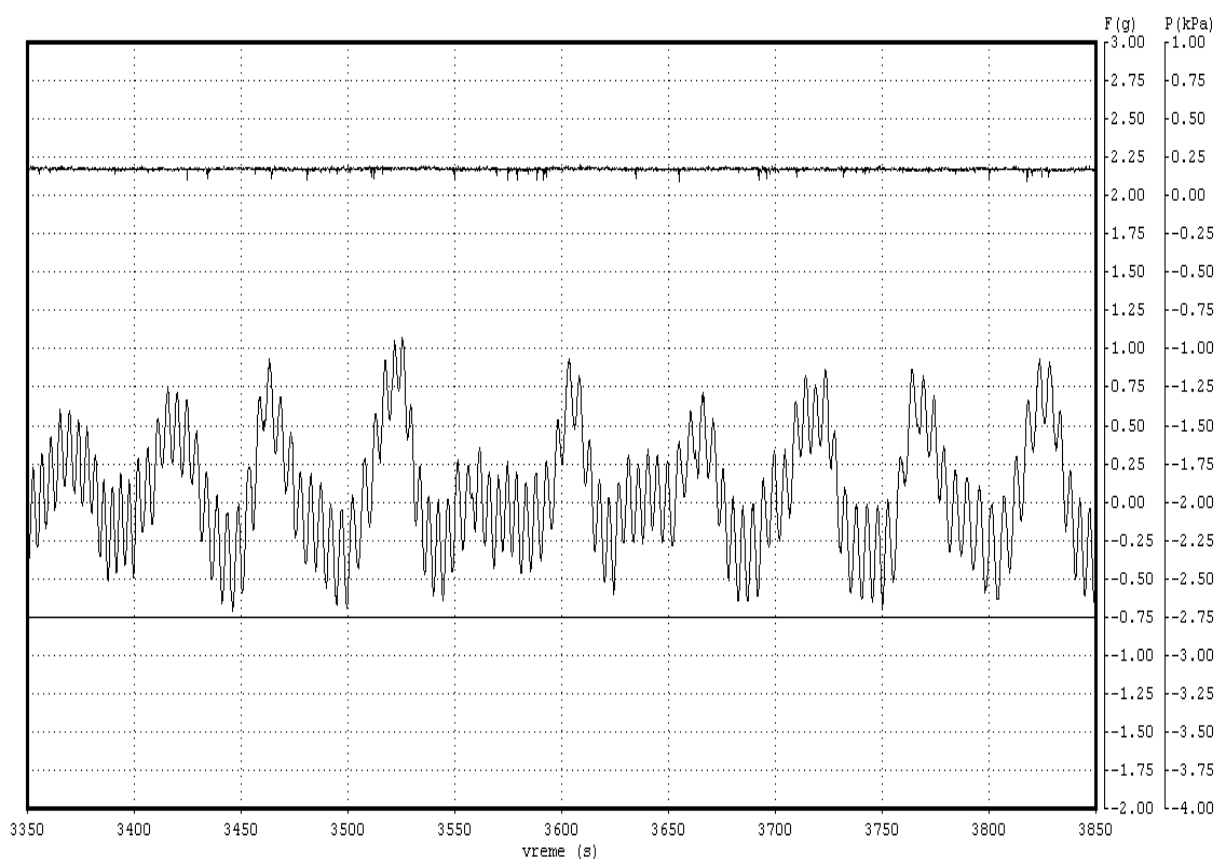


График 14. Пример експерименталног записа спонтане активности изолованог препарата истмуса хуманог јајовода



#### 4.3.2. Утицај флуоксетина на спонтани мотилитет истмуса хуманог јајовода

Примена флуоксетина у концентрацијама од  $1,2 \times 10^{-9}$  M/L до  $5,6 \times 10^{-5}$  M/L није довела до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих истмуса хуманог јајовода ( $F=0,990$ ,  $df1=9$ ,  $df2=50$ ,  $p>0,05$ ). На Графику 15 приказано је повећање активности истмуса изражено у процентима максималног одговора (са позитивним стандардним девијацијама) за сваку испитивану концентрацију флуоксетина, али резултати линеарне регресије нису показали статистичку значајност (коэффициент регресије  $r=-0,3$  није значајно различит од нуле).

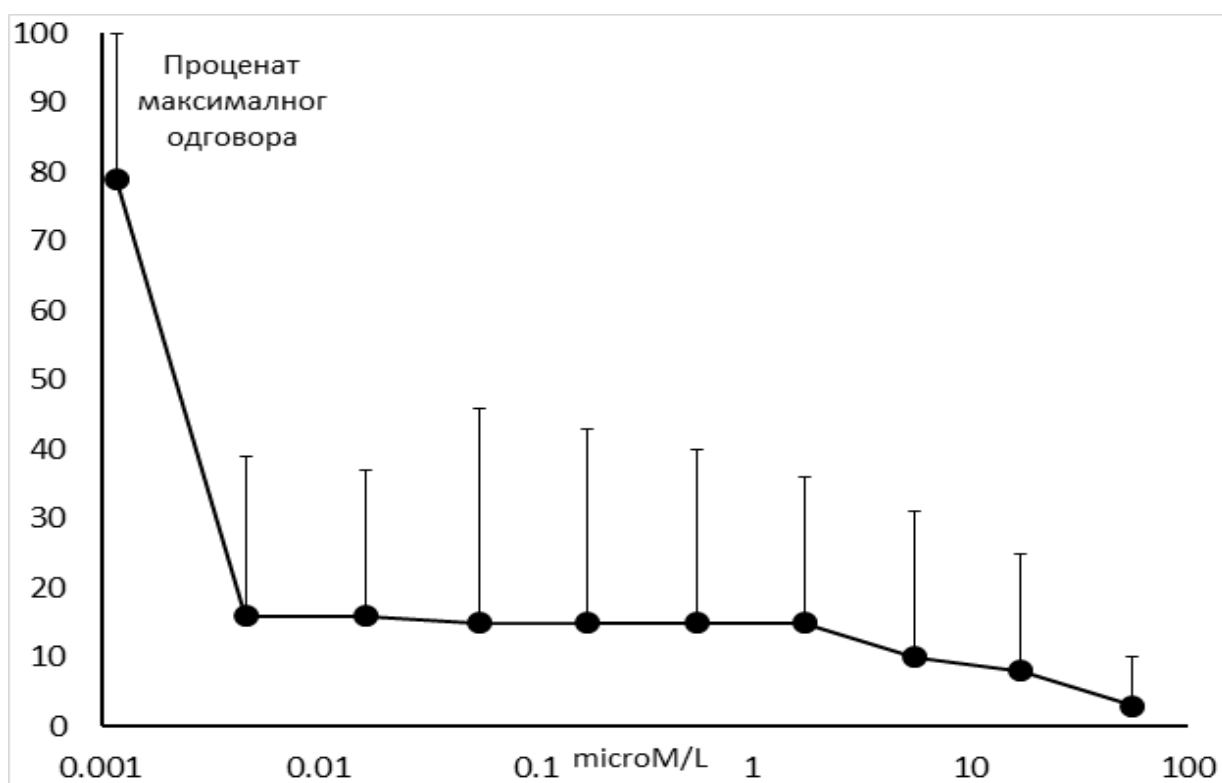


График 15. Утицај флуоксетина на спонтане контракције препарата истмуса - крива доза-одговор

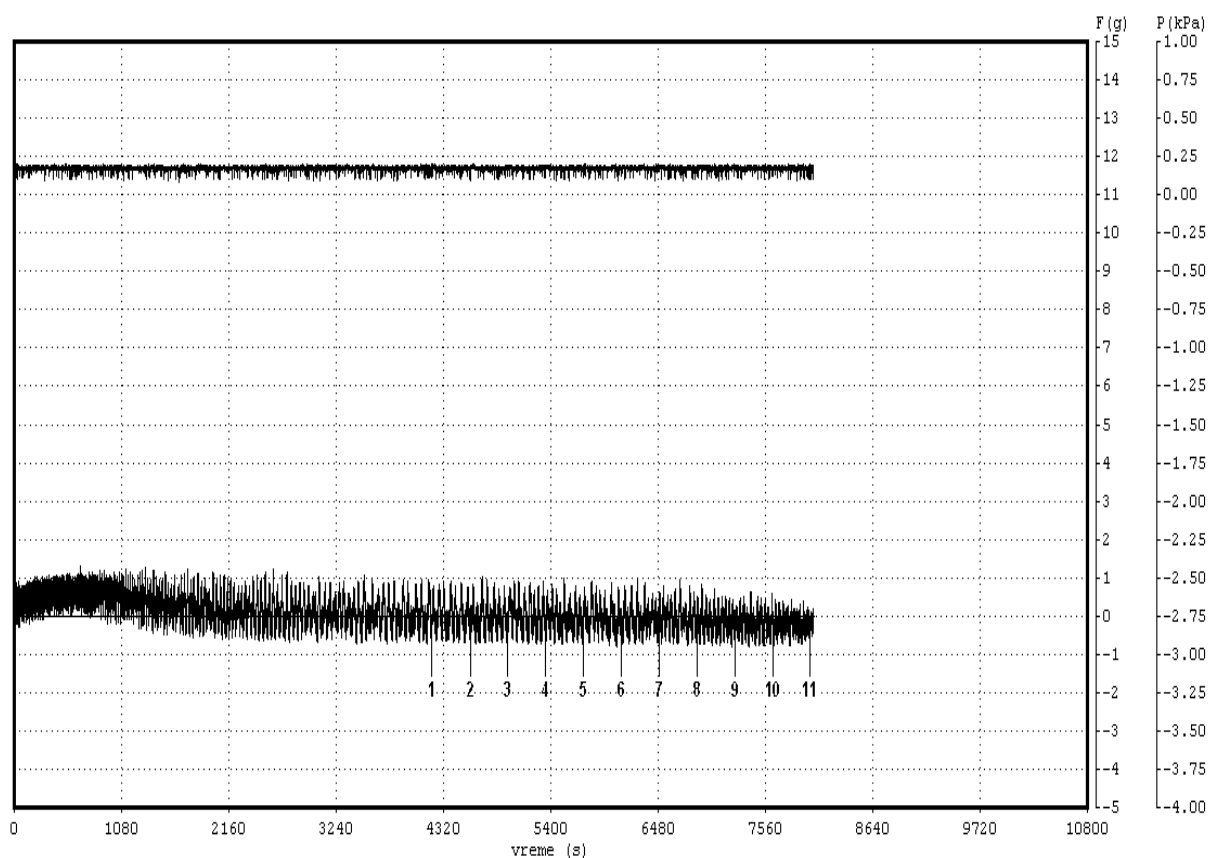


График 16. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата истмуса хуманог јајовода у току примене флуоксетина

- \* Доња линија је реални запис спонтаних контракција изолованог препарата истмуса јајовода
- \*\* Бројеви од 1 до 10 означавају дозе флуоксетина које су кумулативно додаване у купатило са изолованим органом, док број 11 означава период испирања купатила
- \*\*\* Горња равна линија је референца за позадински шум, јер је снимала сигнал из другог трансдјусера који није повезан са изолованим органом

### 4.3.3. Утицај пароксетина на спонтани мотилитет истмуса хуманог јајовода

Примена пароксетина у концентрацијама од  $1,2 \times 10^{-9}$  M/L до  $5,1 \times 10^{-5}$  M/L довела је до дозно-зависног повећања спонтаних контракција изолованих препарата истмуса хуманог јајовода ( $F=2,350$ ,  $df_1=9$ ,  $df_2=40$ ,  $p<0,05$ ). На Графику 17 приказано је повећање активности истмуса изражено у процентима максималног одговора (са стандардним девијацијама) за сваку испитивану концентрацију пароксетина, при чему су резултати линеарне регресије показали статистичку значајност. Коефицијент регресије је значајно различит од нуле ( $r=0,500$ ), а израчуната вредност  $EC_{50}$  износи  $7,01 \pm 3,50 \times 10^{-8}$  M/L.

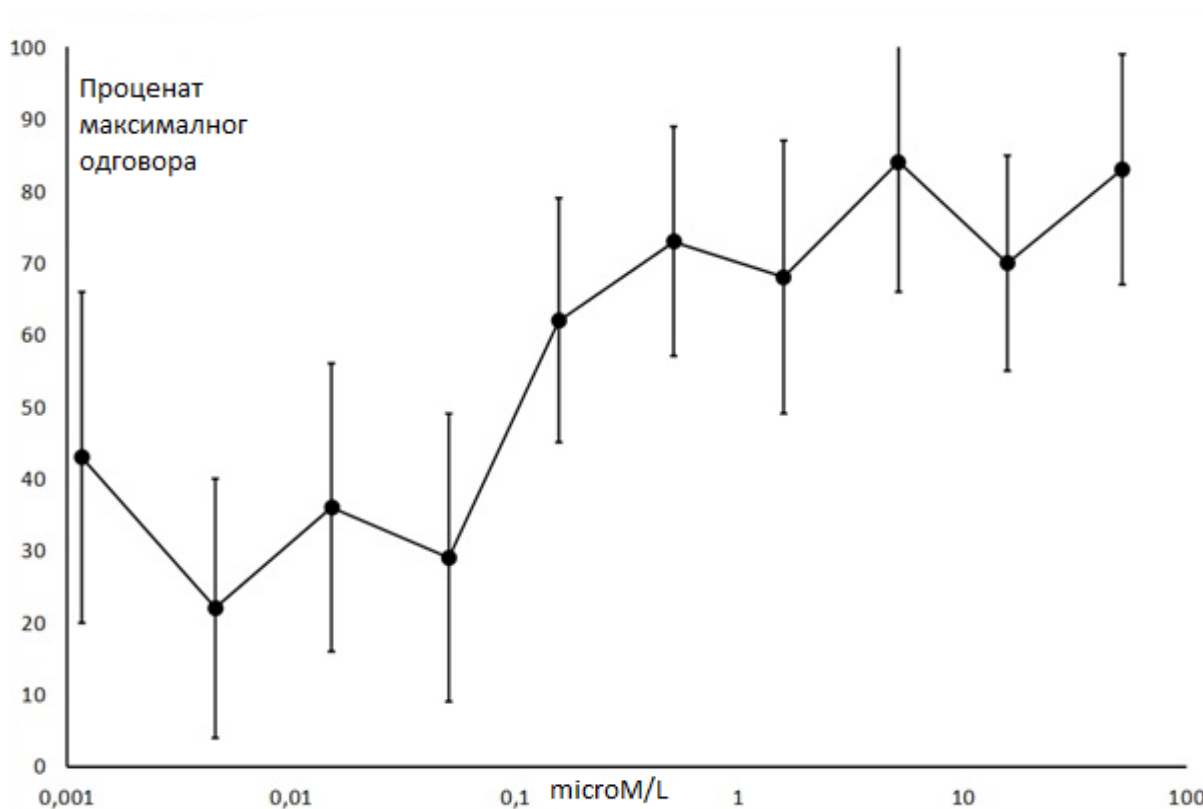


График 17. Повећање спонтане активности изолованих препарата хуманог истмуса узроковано применом пароксетина - крива доза-одговор

\* Са повећањем концентрације пароксетина расте његово стимулативно дејство на спонтане контракције изолованих препарата истмуса хуманог јајовода

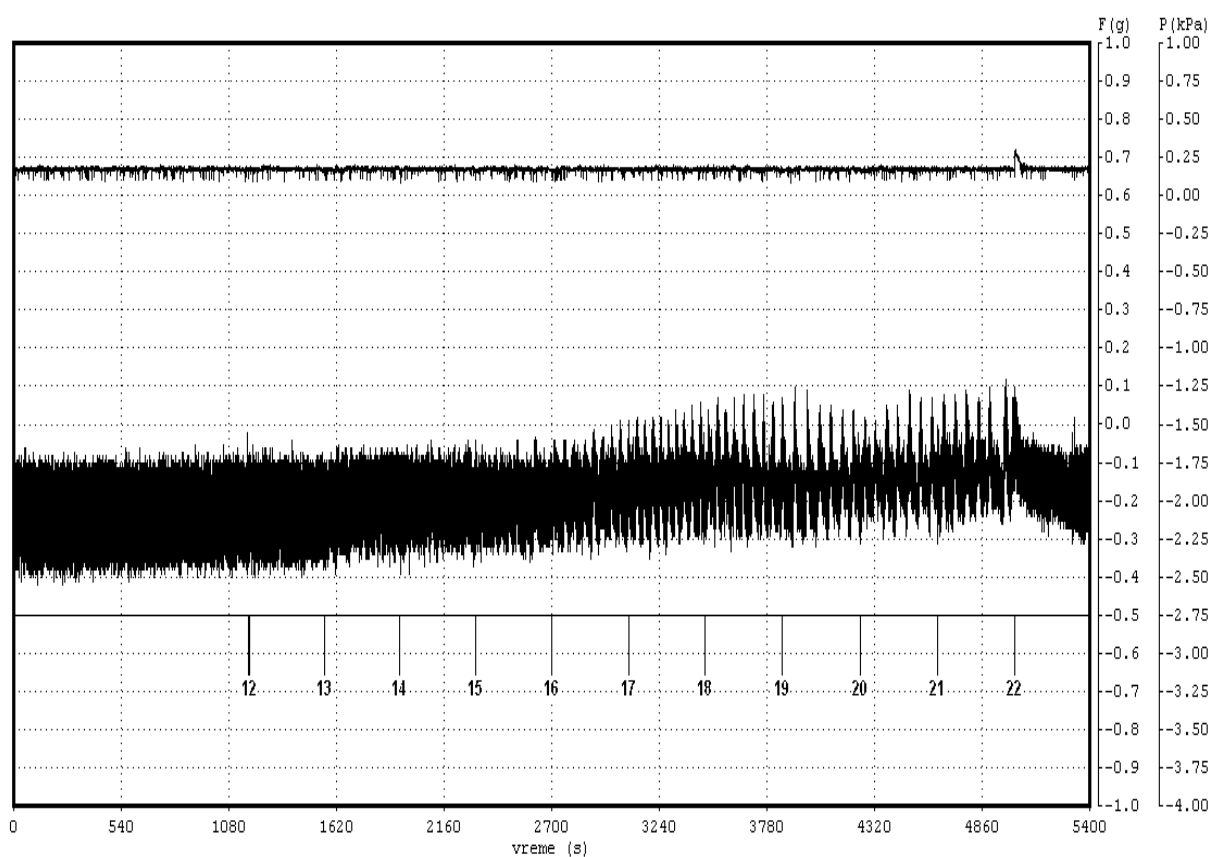


График 18. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата истмуса хуманог јајовода у току примене пароксетина

- \* Доња линија је реални запис спонтаних контракција изолованог препарата истмуса јајовода
- \*\* Бројеви од 12 до 21 означавају дозе пароксетина које су кумулативно додаване у купатило са изолованим органом, док број 22 означава период испирања купатила
- \*\*\* Горња равна линија је референца за позадински шум, јер је снимала сигнал из другог трансдјусера који није повезан са изолованим органом

#### 4.3.4. Утицај циталопрама на спонтани мотилитет истмуса хуманог јајовода

Примена циталопрама у концентрацијама од  $0,9 \times 10^{-9}$  M/L до  $4,8 \times 10^{-5}$  M/L није довела до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих истмуса хуманог јајовода ( $F=0,790$ ,  $df_1=9$ ,  $df_2=40$ ,  $p>0,05$ ). На Графику 19 приказано је повећање активности истмуса изражено у процентима максималног одговора (са стандардним девијацијама) за сваку испитивану концентрацију циталопрама, али резултати линеарне регресије нису показали статистичку значајност (коэффициент регресије  $r=-0,017$  није значајно различит од нуле).

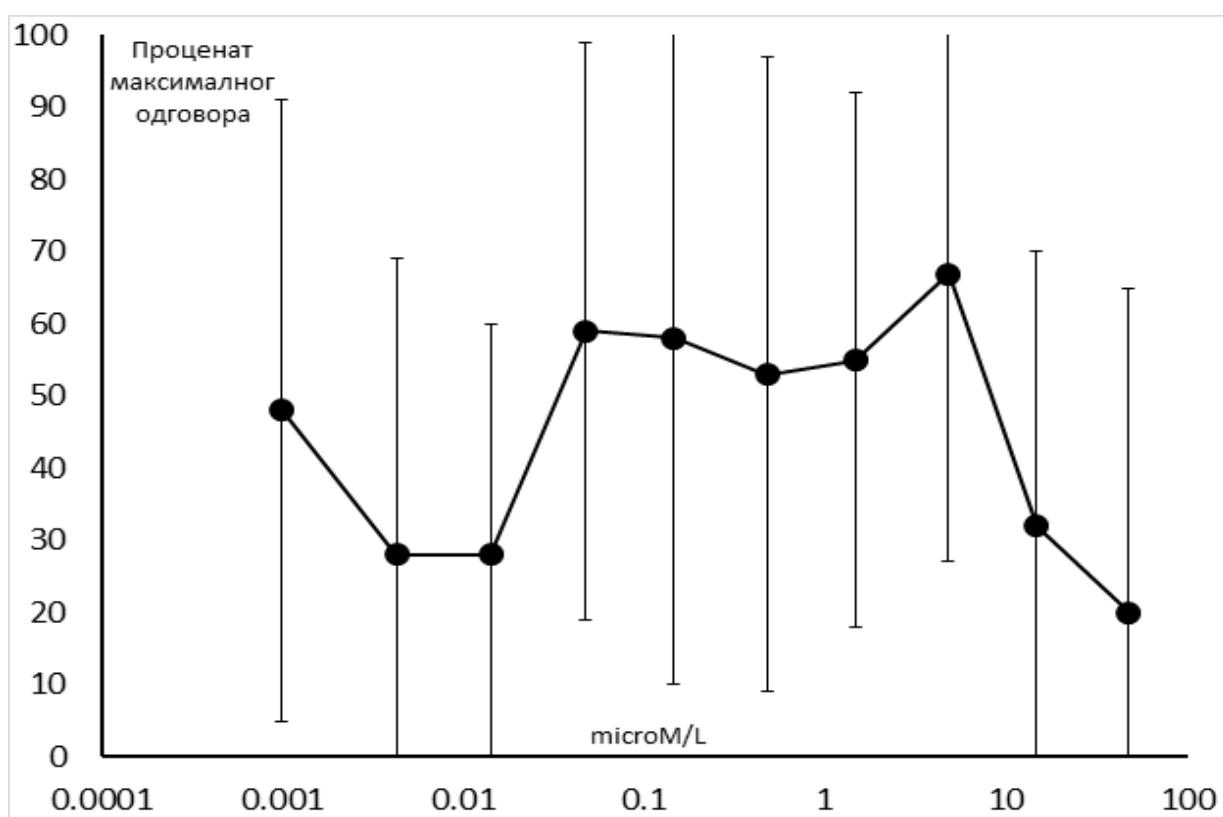


График 19. Утицај циталопрама на спонтане контракције препарата истмуса - крива доза-одговор

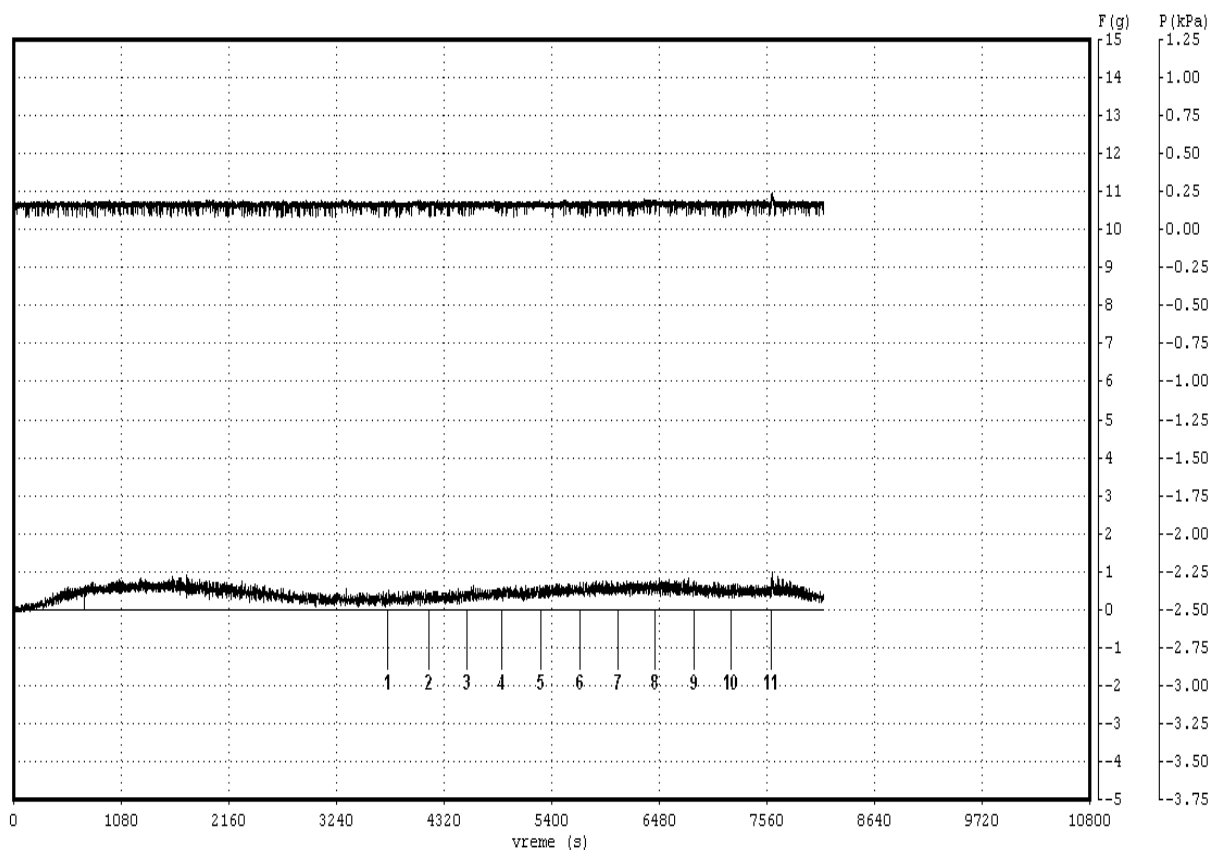


График 20. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата истмуса хуманог јајовода у току примене циталопрама

- \* Доња линија је реални запис спонтаних контракција изолованог препарата истмуса јајовода
- \*\* Бројеви од 1 до 10 означавају дозе циталопрама које су кумулативно додаване у купатило са изолованим органом, док број 11 означава период испирања купатила
- \*\*\* Горња равна линија је референца за позадински шум, јер је снимала сигнал из другог трансдјусера који није повезан са изолованим органом

#### 4.3.5. Утицај есциталопрама на спонтани мотилитет истмуса хуманог јајовода

Примена есциталопрама у концентрацијама од  $0,9 \times 10^{-9}$  M/L до  $4,6 \times 10^{-5}$  M/L није довела до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих истмуса хуманог јајовода ( $F=0,880$ ,  $df_1=9$ ,  $df_2=40$ ,  $p>0,05$ ). На Графику 21 приказано је повећање активности истмуса изражено у процентима максималног одговора (са стандардним девијацијама) за сваку испитивану концентрацију есциталопрама, али резултати линеарне регресије нису показали статистичку значајност (коэффициент регресије  $r=-0,06$  није значајно различит од нуле).

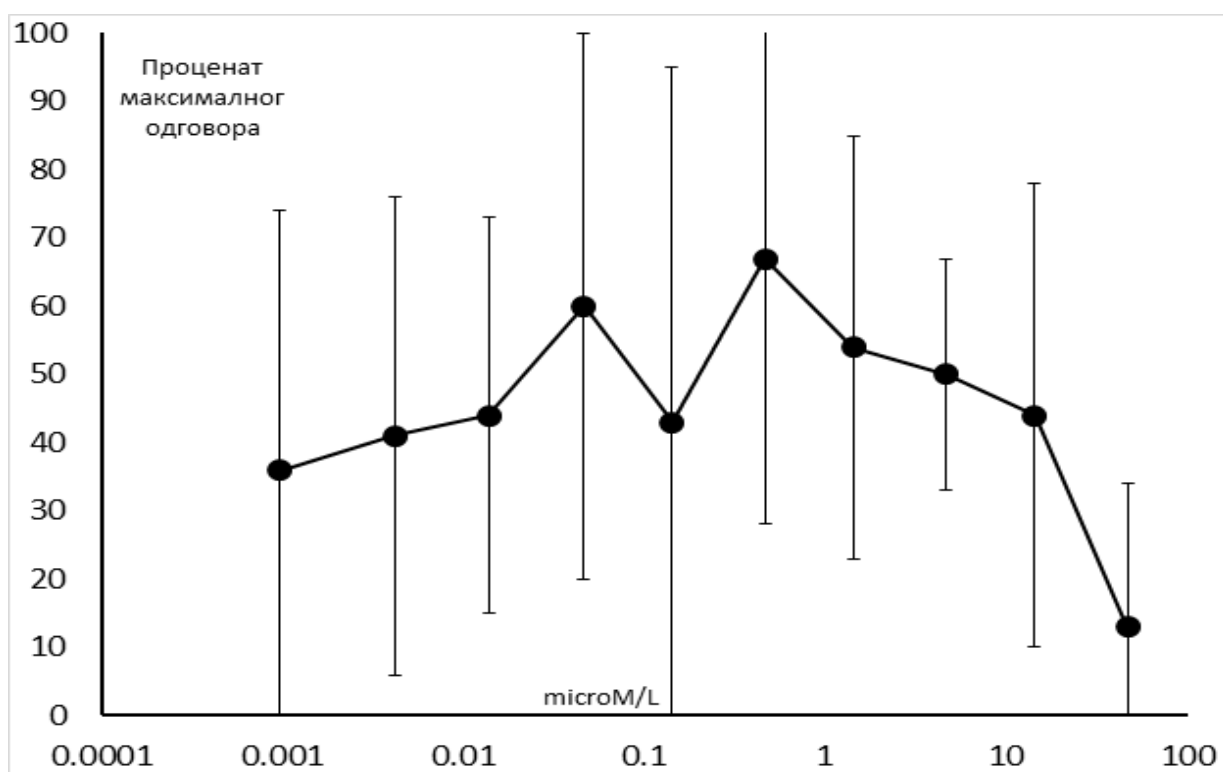


График 21. Утицај есциталопрама на спонтане контракције препарата истмуса - крива доза-одговор

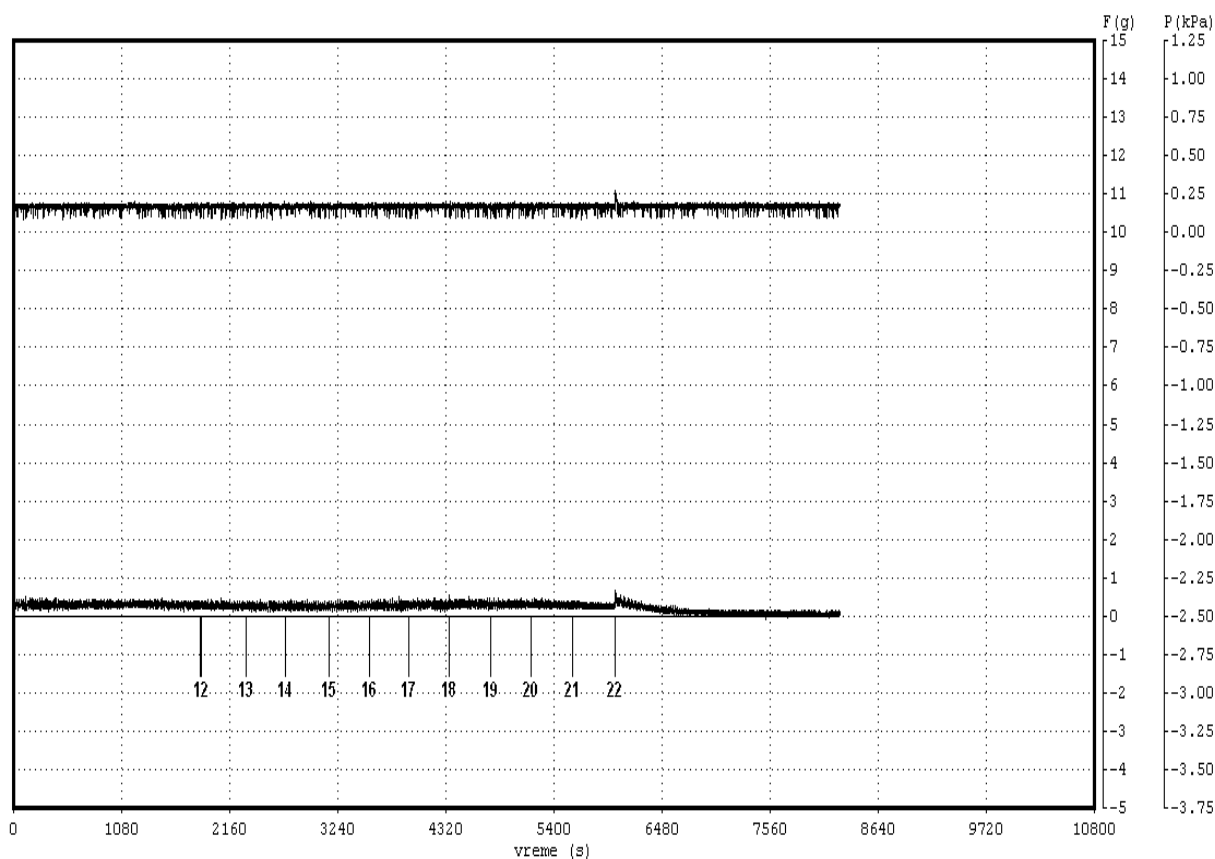


График 22. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата истмуса хуманог јајовода у току примене есциталопрама

- \* Доња линија је реални запис спонтаних контракција изолованог препарата ампуле јајовода
- \*\* Бројеви од 12 до 21 означавају дозе есциталопрама које су кумулативно додаване у купатило са изолованим органом, док број 22 означава период испирања купатила
- \*\*\* Горња равна линија је референца за позадински шум, јер је снимала сигнал из другог трансдјусера који није повезан са изолованим органом



#### 4.3.6. Утицај сертралина на спонтани мотилитет истмуса хуманог јајовода

Примена сертралина у концентрацијама од  $1,2 \times 10^{-9}$  M/L до  $5,8 \times 10^{-5}$  M/L није довела до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих истмуса хуманог јајовода ( $F=1,360$ ,  $df_1=9$ ,  $df_2=50$ ,  $p>0,05$ ). На Графику 23 приказано је повећање активности истмуса изражено у процентима максималног одговора (са позитивним стандардним девијацијама) за сваку испитивану концентрацију сертралина, али резултати линеарне регресије нису показали статистичку значајност (коэффициент регресије  $r=-0,53$ , није значајно различит од нуле).

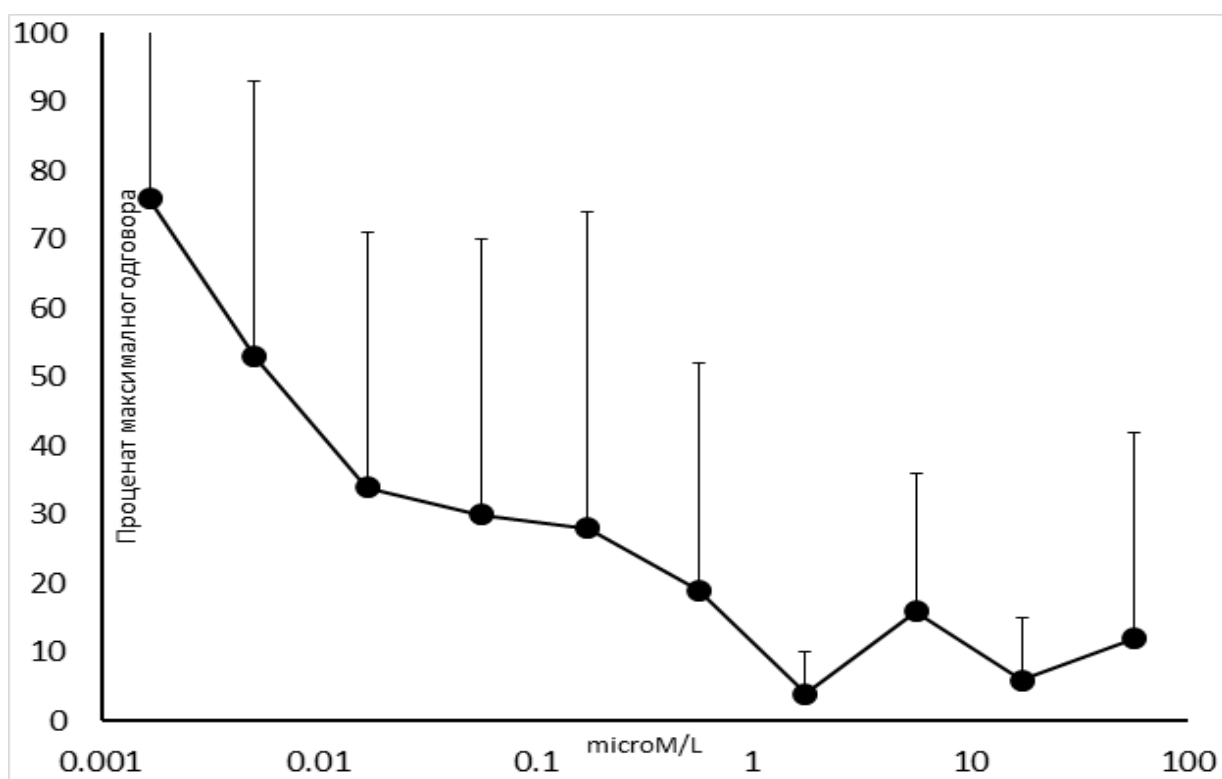


График 23. Утицај сертралина на спонтане контракције препарата истмуса - крива доза-одговор

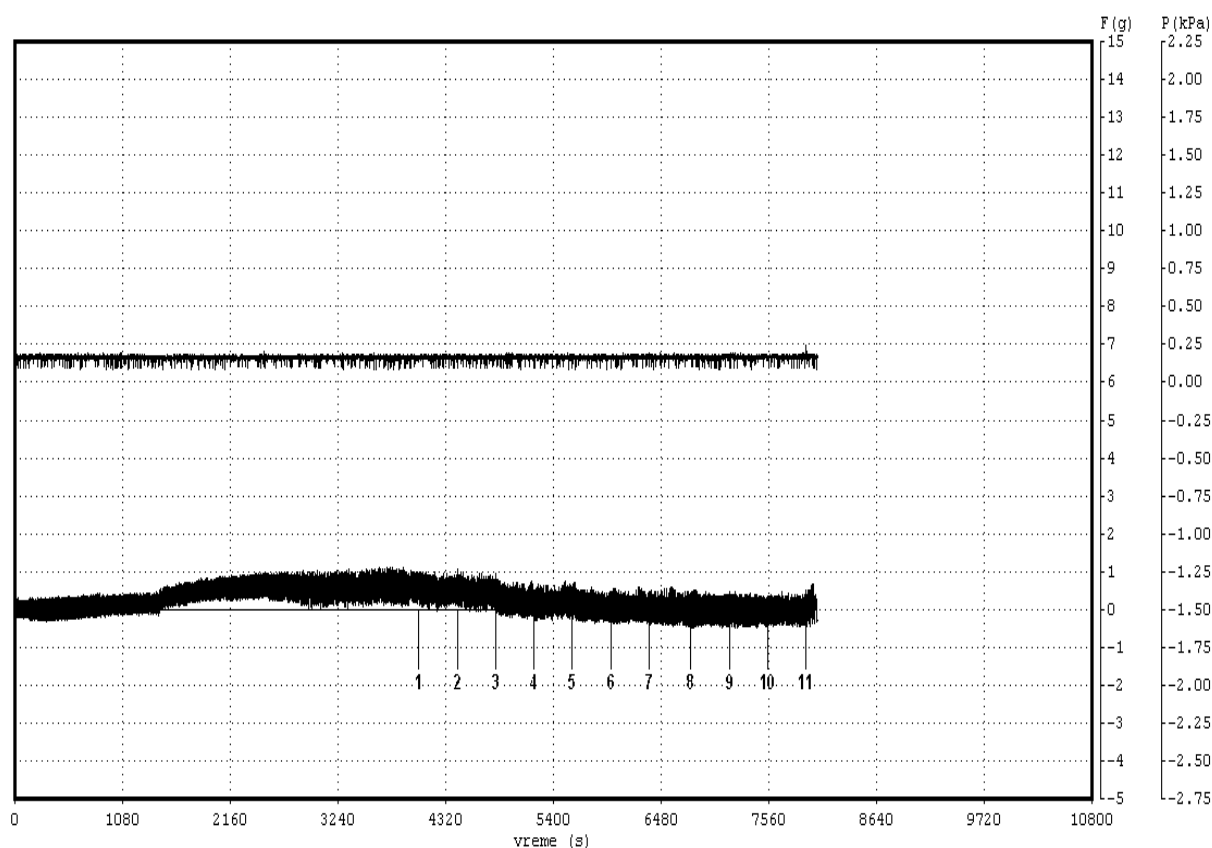


График 24. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата истмуса хуманог јајовода у току примене сертралина

- \* Доња линија је реални запис спонтаних контракција изолованог препарата истмуса јајовода
- \*\* Бројеви од 1 до 10 означавају дозе сертралина које су кумулативно додаване у купатило са изолованим органом, док број 11 означава период испирања купатила
- \*\*\* Горња равна линија је референца за позадински шум, јер је снимала сигнал из другог трансдјусера који није повезан са изолованим органом

#### 4.3.7. Утицај *DMSO*-а на спонтани мотилитет истмуса хуманог јајовода

Примена *DMSO*-а у концентрацијама од  $5,6 \times 10^{-6}$  M/L до  $3,2 \times 10^{-4}$  M/L није довела до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих истмуса хуманог јајовода ( $F=1,410$ ,  $df_1=9$ ,  $df_2=50$ ,  $p>0,05$ ). На Графику 25 приказано је повећање активности истмуса изражено у процентима максималног одговора (са позитивним стандардним девијацијама) за сваку испитивану концентрацију *DMSO*-а, али резултати линеарне регресије нису показали статистичку значајност (коэффициент регресије  $r=-0,62$ , није значајно различит од нуле).

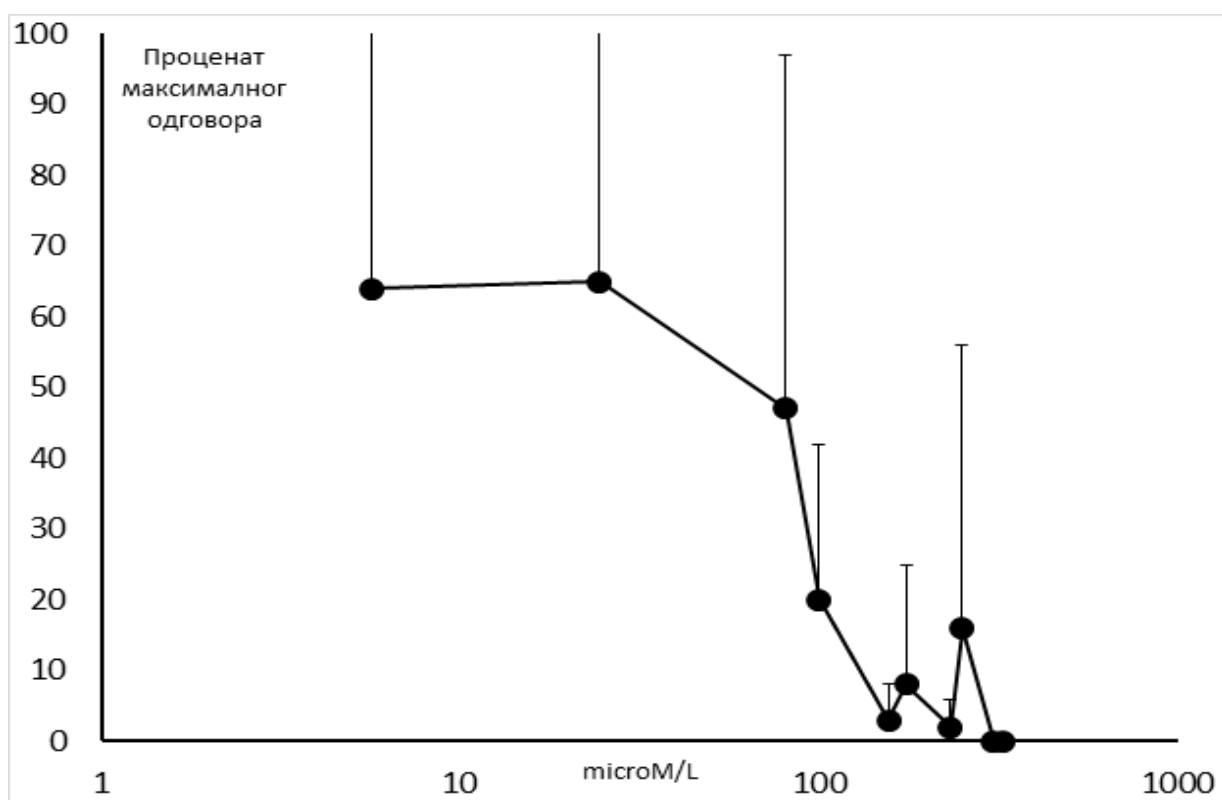


График 25. Утицај *DMSO*-а на спонтане контракције препарата истмуса - крива доза-одговор

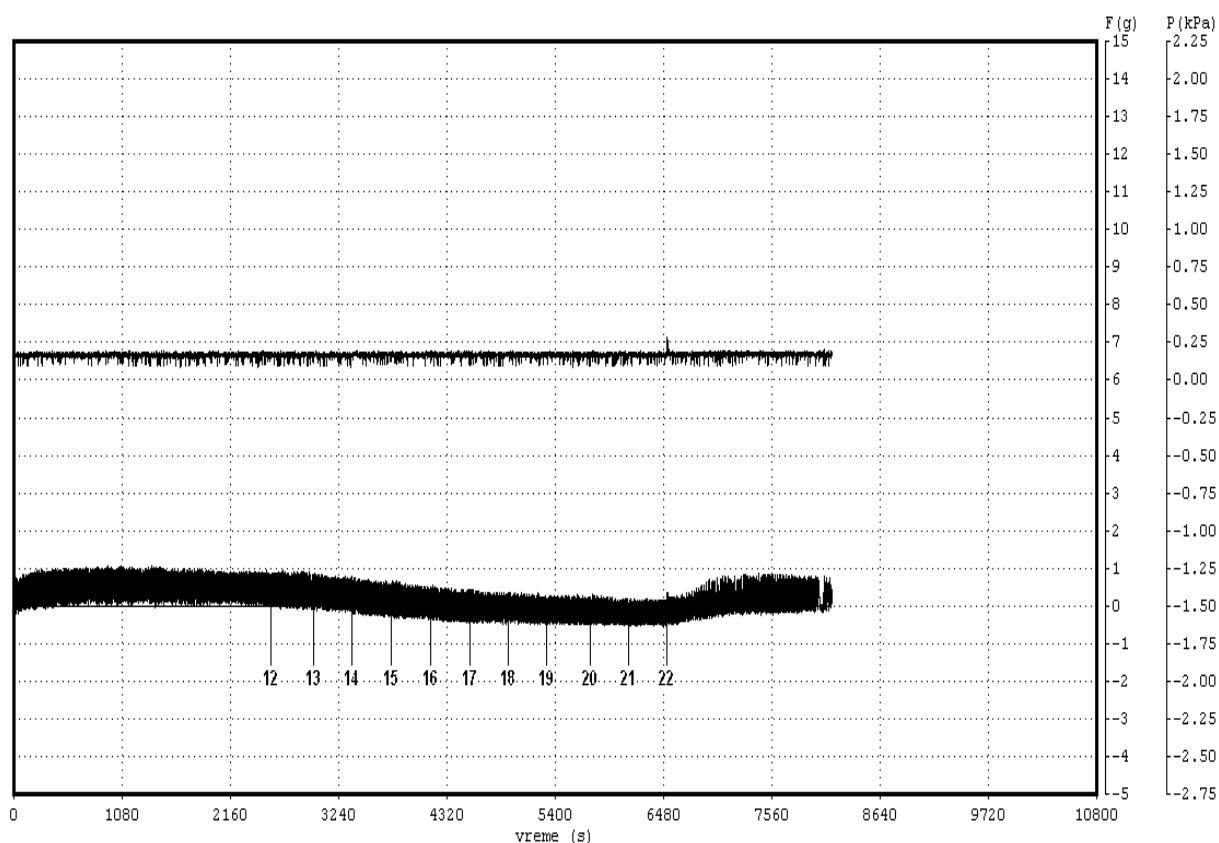


График 26. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата истмуса хуманог јајовода у току примене *DMSO*-а

- \* Доња линија је реални запис спонтаних контракција изолованог препарата истмуса јајовода
- \*\* Бројеви од 12 до 21 означавају дозе *DMSO*-а које су кумулативно додаване у купатило са изолованим органом, док број 22 означава период испирања купатила
- \*\*\* Горња равна линија је референца за позадински шум, јер је снимала сигнал из другог трансдјусера који није повезан са изолованим органом

## 5. ДИСКУСИЈА

Ово истраживање је показало да изоловани препарати ампуларних и истмичних делова хуманог јајовода показују спонтану активност у виду спорих фазних контракција. Спонтана промена ових фазних контракција није уочена за време трајања експеримената. Када је у питању утицај антидепресива из групе селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет хуманог јајовода, показало се да постоје значајне разлике између представника ове групе лекова чији је утицај испитиван у овом истраживању. Једино је есциталопрам показао јасан стимулативни утицај на спонтане контракције ампуларног сегмента хуманог јајовода. С друге стране, примена пароксетина довела је до дозно-зависног повећања спонтаних контракција изолованих препарата истмуса хуманог јајовода. Флуоксетин, циталопрам и сертралин нису испољили нити инхибиторни нити стимулативни ефекат на спонтани мотилитет ампуларног и истмичног сегмента хуманог јајовода.

*SSRIs* снажно инхибирају преузимање серотонина, како на нивоу централног нервног система, тако и у периферним органима, и на тај начин значајно утичу на серотонинергичку трансмисију у централном и ентеричком нервном систему, али и на агрегацију тромбоцита [182]. Серотонин на нивоу ЦНС-а функционише као важан неуротрансмитер и неуромодулатор, али је исто тако значајан регулатор функционисања глатке мишићне мускулатуре гастроинтестиналног и кардиоваскуларног система, као и стимулатор агрегације тромбоцита. Серотонин индукује вазоконстрикцију крвних судова слезине, бубрега, плућне и церебралне васкулатуре. На нивоу гастроинтестиналног тракта, серотонин стимулише или инхибира мотилитет желуца и црева преко најмање 6 подтипова *5-HT* рецептора. Сматра се да серотонин стимулативни ефекат на мотилитет гастроинтестиналног тракта делом остварује и преко мреже миентеричних неурона, локализованих између слојева глатких мишића. Јасно је, дакле, да је серотонин укључен у регулацију великог броја физиолошких процеса, али се тачне локације и начин његовог деловања још увек истражују [183]. Због тога је примена *SSRIs*, поред терапијског циља у лечењу депресије и анксиозности (појачање серотонинергичке трансмисије у ЦНС-у), праћена и неким нус-ефектима на периферији који настају као директна последица дејства серотонина. Међутим, велики број експерименталних студија је показао да *SSRIs* остварују и бројне периферне ефекте који нису последица инхибиције преузимања серотонина у пресинаптичке нервне завршетке.

Постоје недвосмислени докази да *SSRIs* остварују и одређене ефекте преко волтажно-зависних јонских канала, али и преко мускаринских, никотинских, адренергичких, опиодних и других рецептора [184].

Повезаност између молекулске структуре и активности није потпуно разјашњена код ове групе антидепресива. Познато је једино да је локализација  $CF_3$  супституента у пара-положају од есенцијалног значаја за потентност флуоксетина у инхибицији серотонинског транспортера. Уколико се овај супституент уклони из молекула флуоксетина, накнадном супституцијом метокси групе у орто-положају таквог молекула настаје низоксетин, високо селективни инхибитор преузимања норадреналина [185]. Ипак, познато је да *SSRIs* представљају групу хемијски разнородних једињења [186], чиме се могу објаснити значајне разлике у периферним ефектима које остварују различити представници ове групе антидепресива, укључујући ту и различите ефекте испољене на мотилитет хуманог јајовода, које су откривене у оквиру овог истраживања. Флуоксетин је потентнији инхибитор  $5-HT_2C$  рецептора од осталих представника *SSRIs*, услед чега доводи до модулације норадренергичких и допаминергичких система у мозгу, што за крајњу последицу има стимулативни ефекат на животну енергију и активност пацијената [187]. Ово својство флуоксетина се може искористити код пацијената са мањком животне енергије, што и јесте један од најчешћих симптома код депресивних пацијената [188]. Такође, флуоксетин и сертралин се од осталих представника из групе *SSRIs* разликују и по већем афинитету ка  $D_2$  допаминергичким рецепторима. Сертралин у одређеној мери инхибира и преузимање норадреналина и допамина [112], чиме се могу предвидети његова екстрапираминална и нежељена дејства везана за кардиоваскуларни систем [188]. Можда највећу специфичност у свом фармаколошком деловању испољава пароксетин, за кога се показало да у значајној мери инхибира мускаринске рецепторе [38-40]. Иако је антихолинергичко дејство пароксетина неколико пута мање у односу на трицикличне антидепресиве, примену пароксетина ипак чешће прате антимукаринска нежељена дејства у односу на остале *SSRIs* [188]. Циталопрам и есциталопрам су са друге стране вероватно најселективнији инхибитори преузимања серотонина, иако показују одређени афинитет ка хистаминергичким  $H_1$  рецепторима (нарочито циталопрам) [111].

Поред разлика које представници *SSRIs* испољавају на нивоу различитих типова рецептора, експерименталне студије спроведене углавном у *in vitro* условима и на анималним моделима указују да међу овим антидепресивима постоје и специфичности у њиховом дејству на волтажно-зависним јонским каналима. Група аутора из Јужне Кореје

је показала да есциталопрам [161], сертралин [163] и флувоксамин [189] изазивају дозно-зависну инхибицију волтажно-зависних канала за јон калијума и последичну вазоконстрикцију глатких мишићних ћелија изолованих коронарних артерија зечева. С друге стране, у истим овим студијама је показано да пароксетин не утиче на контрактилност коронарних глатких мишићних ћелија зечева. Ипак, *Afzal* и сарадници су у студији [154] показали да пароксетин доводи до релаксације интестиналних глатких мишићних ћелија зечева. Флуоксетин и циталопрам у терапијским концентрацијама блокирају волтажно-зависне канале за јон натријума, калијума и калцијума [150], а на нивоу желуца стимулишу контракције глатких мишићних ћелија [151,157]. Есциталопрам и сертралин блокирају  $K_v$  канале на мембранама васкуларних глатких мишићних ћелија коронарних артерија зечева [161,162].

Сви ови резултати јасно указују да су ефекти које *SSRIs* остварују на глатким мишићним ћелијама специфични у односу на врсту и ткиво, да се могу манифестовати као контракција или релаксација, у зависности од архитектуре нервних плексуса у зидовима шупљих органа и њихових веза са глатким мишићним ћелијама. Међутим, анализом доступне научне литературе не могу се у потпуности објаснити резултати овог истраживања који указују да само пароксетин утиче на механичке контракције истмуса хуманог јајовода, односно да су промене спонтаних контракција ампуле изазване само применом есциталопрама. Штавише, природа досадашњих сазнања је таква да је тешко и теоријски објаснити утицај који су *SSRIs* показали на мотилитет хуманог јајовода у овом истраживању. Уколико знамо да пароксетин има значајно јача антихолинергичка дејства од осталих *SSRIs* [38-40], могли бисмо да претпоставимо да пароксетин своје дејство на мотилитет истмуса остварује управо кроз утицај на мускаринске рецепторе на глатким мишићним ћелијама истмуса. Досадашња научна сазнања, пак, не говоре у прилог овој претпоставци. Прво, познато је да је јајовод врло оскудно инервисан холинергичким влакнима [190]. Друго, резултати студија које су спровели *Janković* и сарадници [170,171] показују да ацетилхолин, као главни физиолошки агониста мускаринских рецептора, изазива дозно-зависне контракције како истмуса, тако и ампуле хуманог јајовода и то највероватније преко  $M_3$  мускаринских рецептора. Због тога се теорија по којој пароксетин стимулише дозно-зависне контракције истмуса преко дејстава на нивоу мускаринских рецептора не чини вероватном. Друга специфичност која пароксетин одваја од осталих представника *SSRIs*, а која би се могла теоријски разматрати као могући механизам којим пароксетин изазива контракције истмичног дела јајовода, односи се на чињеницу да је пароксетин снажан инхибитор *NO* синтетазе [41]. Ипак,

*Perez Martinez* и сарадници су у својој студији [191] показали да инхибитори *NO* синтетазе убрзавају мотилитет у јајоводима пацова. То значи да би могло да се очекује да пароксетин инхибира контракције глатких мишићних ћелија јајовода, у случају да на мотилитет јајовода заиста делује кроз инхибицију *NO* синтетазе и последично смањење концентрације *NO*-а. Због тога се са великом сигурношћу може рећи да пароксетином индуковане дозно-зависне контракције изолованих препарата истмуса нису последица његовог инхибиторног дејства на *NO* синтетазу. С друге стране, пароксетин је сличну дистинкцију у односу на остале *SSRIs* показао и на примеру ефекта на норадреналином индуковане контракције глатких мишићних ћелија уретера заморчета у студији коју су спровели *Obara* и сарадници [192]. Наиме, флувоксамин, сертралин и есциталопрам у концентрацијама од  $10^{-6}$  М нису показали никакав ефекат на норадреналином индуковане контракције глатких мишића уретера, док је након примене идентичне концентрације пароксетина дошло до повећања базалног тонууса као и самих контракција. Од раније је познато да пароксетин у односу на остале *SSRIs* поседује најјачи потенцијал за инхибицију поновног преузимања норадреналина [37,113], што су индиректно доказали и *Obara* и сарадници [192]. Верује се да је дизурија, која се јавља код неких пацијената на терапији пароксетином, управо узрокована појачањем норадренергичке трансмисије (услед инхибиције преузимања норадреналина) и последичног повећања отпора уретре [192]. Управо би појачање норадренергичке трансмисије могло да буде највероватније објашњење стимулативног ефекта које је пароксетин испољио на спонтане контракције истмуса хуманог јајовода, јер је познато да норадреналин изазива контракције истмуса преко активације  $\alpha_1$  адренергичких рецептора [169]. Ипак, ова теорија би се чинила много вероватнијом да су резултати нашег истраживања показали да пароксетин изазива и релаксацију ампуле хуманог јајовода, јер су *Janković* и *Protić* у свом истраживању [169] показали да норадреналин изазива релаксацију ампуларног и инфундибуларног дела јајовода кроз активацију  $\beta_2$  адренергичких рецептора. Како је такав ефекат пароксетина изостао у експериментима спроведеним у склопу овог истраживања, за доношење дефинитивног закључка о механизму којим пароксетин утиче на мотилитет јајовода потребно је спровести даља истраживања која би укључила примену агониста и антагониста рецептора за бројне хормоне и неуротрансмитере.

Када су у питању ефекти других група лекова на мотилитет хуманог јајовода, важно је напоменути да не постоји велики број доступних студија које су се бавиле истраживањима овог типа. Са аспекта резултата овог истраживања нарочито је важна



студија [193] у којој је испитиван утицај појединих антиепилептика на мотилитет хуманог јајовода. Слично као и у овом истраживању, сви изоловани препарати ампуларних и истмичних сегмената хуманих јајовода су показали спонтану активност у виду спорих фазних контракција. Такође, за растварање неких антиепилептика (карбамазепин и ламотригин) у студији коју су спровели *Janković* и сарадници [193] коришћен је *DMSO* као растварач. Показало се да *DMSO* испољава дозно-зависни инхибиторни ефекат на спонтане контракције изолованих препарата ампуле, али и да овај растварач не испољава инхибиторни ефекат на мотилитет истмичног сегмента хуманог јајовода. Идентичан ефекат *DMSO* је показао и у оквиру овог истраживања, будући да је постојала потреба за његовом употребом за растварање сертралина. Као и у случају *SSRIs*, постојале су значајне разлике у ефектима које су на мотилитет јајовода показали различити представници антиепилептика. Карбамазепин и ламотригин су биле једине испитиване супстанце које су испољиле статистички значајан ефекат на спонтане контракције ампуле и истмуса, док примена валпроичне киселине, фенобарбитала, лоразепама и диазепама није била праћена променама спонтаног мотилитета хуманог јајовода. Ипак, за разлику од пароксетина и есциталопрама који су испољили стимулативни ефекат на контракције глатких мишићних ћелија хуманог јајовода, карбамазепин и ламотригин су изазвали дозно-зависну инхибицију спонтаних контракција истмуса и ампуле. Друга битна разлика односи се на чињеницу да су антиепилептици идентичан ефекат испољили и на истмичном и на ампуларном делу хуманог јајовода, за разлику од пароксетина и есциталопрама који су дејство показали само на нивоу истмуса, односно ампуле. Тачан механизам којим антиепилептици инхибирају спонтани мотилитет хуманог јајовода такође није познат, мада се теоријско објашњење које су приказали аутори ове студије чини вероватним. Наиме, карбамазепин и ламотригин имају веома сличан механизам деловања који се заснива на инхибицији јонских канала за натријум. С обзиром да је инхибиција натријумових канала праћена дозно-зависном релаксацијом изолованих глатких мишићних ћелија, вероватно је да се у основи ефекта карбамазепина и ламотригина на мотилитет хуманог јајовода налази управо блокада канала за јон  $Na^+$  [193].

Претраживањем доступне научне литературе може се уочити да се мали број истраживања бавио испитивањем могућег утицаја антидепресива на плодност пацијената. Такође, много већи број таквих истраживања бавио се испитивањем потенцијалног утицаја антидепресива на плодност мушкараца, кроз испитивање утицаја ових лекова на сперматогенезу и вијабилност сперматозоида. Експерименталне *in vitro*

студије на анималним моделима су показале да флуоксетин доводи до дозно-зависног смањења количине сперме и њеног мотилитета [194,195], као и до редукције у тежини сексуалних органа и плазма концентрацији тестостерона и *FSH* [195]. *Elnazer* и сарадници су у студији [196] приказали случај 30-годишњег мушкарца код којег је 4 месеца након прекида примене циталопрама дошло до значајног повећања количине сперме и побољшања вијабилности сперматозоида. Резултати проспективне кохортне студије коју су спровели *Коунси* и сарадници [197], а у којој је испитиван утицај есциталопрама код 25 пацијената са превременом ејакулацијом, показали су да есциталопрам испољава статистички значајан негативан утицај на количину и мотилитет сперме, али и да доводи до абнормалности у морфологији сперматозоида. Слично, *Akashah* и сарадници су у студији [198] показали да је тромесечна терапија сертралином праћена статистички значајном редукцијом количине сперме и чешћим абнормалностима у морфологији сперматозоида, али за разлику од есциталопрама, сертралин није испољио негативан утицај на вијабилност сперматозоида. Петонедељна континуирана терапија пароксетином довела је до смањења нивоа тестостерона и естрогена, али није била праћена негативним утицајем на волумен, концентрацију, мотилитет и морфологију сперматозоида [199]. *Safarinejad* је у студији пресека [200] показао да код пацијената који се налазе на терапији *SSRIs* дуже од 6 месеци долази до редукције у количини и мотилитету сперме. С друге стране, *Relwani* и сарадници у својој проспективној студији нису доказали негативне ефекте *SSRIs* на мотилитет сперме [201]. На основу представљених резултата може се извести закључак да је употреба *SSRIs* праћена негативним утицајем на плодност пацијената мушког пола, да се ти ефекти погоршавају са повећањем дозе и дужине лечења, али и да се повлаче са прекидом примене антидепресива [202].

По питању утицаја антидепресива на плодност припадница лепшег пола, досадашња научна сазнања су остала недоречена. Проспективним и ретроспективним кохортним студијама тешко је дефинисати природу везе између употребе антидепресива и инциденце инфертилитета код пацијената женског пола, сходно чињеници да постоји бидирекционална корелација између инфертилитета и депресије, односно анксиозности. Познато је да жене са историјом депресије имају двоструко већи ризик од појаве неплодности у поређењу са женама без депресије [203]. С друге стране, јасно је и да су жене са инфертилитетом под знатно већим ризиком од појаве симптома депресије у односу на општу популацију [204]. Сем тога, резултати малобројних доступних студија у којима је испитиван утицај примене *SSRIs* и других антидепресива на фертилитет жена

су контроверзни. *Serafini* и сарадници су спровели проспективну, дупло-слепу, плацебо контролисану студију са циљем да испитају евентуални утицај примене флуоксетина на успешност поступка *in vitro* фертилизације (*IVF*) [205]. Укупно су у студији учествовале 152 жене, при чему су пацијенткиње у контролној групи добијале фолну киселину, а пацијенткиње у експерименталној групи су са применом флуоксетина отпочињале 3 месеца пре почетка поступка *IVF*. Флуоксетин је примењиван у циљу редукције симптома анксиозности који се често јављају код пацијенткиња које имају проблема са фертилитетом, а које треба да буду подвргнуте поступку вантелесне оплодње. Резултати овог истраживања нису указали на статистички значајне негативне ефекте флуоксетина на параметре везане за *IVF* (број преузетих и нормално оплођених јајних ћелија), нити је флуоксетин испољио негативан утицај на имплантацију, трудноћу и инциденцу побачаја. Утицај антидепресива на успешност поступка вантелесне оплодње испитиван је и у студији коју су спровели *Klock* и сарадници [206]. Овом ретроспективном кохортном студијом обухваћено је 698 жена које су због проблема са фертилитетом биле подвргнуте поступку вантелесне оплодње. Међу њима је било 25 пацијенткиња које су биле на антидепресивној терапији *SSRIs* (52% је примало сертралин, 40% флуоксетин и 8% циталопрам). Слично као и у претходно описаној студији [205], примена *SSRIs* није била праћена негативним дејством на варијабле везане за *IVF* (број преузетих и нормално оплођених јајних ћелија). Ипак, вантелесна оплодња није била успешна код више од половине жена (56%) у експерименталној групи са *SSRIs*, наспрам 37% неуспешних поступака вантелесне оплодње у контролној групи која је формирана поступком “мечовања”, а коју је чинило 50 жена које нису биле на терапији антидепресивима. Иако није статистички значајна, разлика од 19% би итекако могла бити од клиничког значаја. Употреба *SSRIs* пре поступка *IVF* није била праћена статистички значајним утицајем на стопу остварених трудноћа и живорођене деце ни у студији коју су провели *Friedman* и сарадници [207]. Ипак, у овој студији је забележена далеко већа стопа прекида циклуса у групи пацијенткиња које су примале антидепресиве из групе *SSRIs* у односу на пацијенткиње које нису биле на антидепресивној терапији. Коначно, резултати најновије доступне научне студије [208] указују да антидепресиви значајно редукују фертилитет жена, али да тачан механизам њиховог супресивног дејства на плодност пацијената женског пола још увек није разјашњен [208].

Управо би резултати овог истраживања могли да буду кључни за разумевање начина на који антидепресиви из групе *SSRIs* испољавају своје дејство на фертилитет жена. Наиме, чини се да би редукција фертилитета жена изазвана применом

антидепресива могла бити објашњена ефектом који су на мотилитет хуманог јајовода показали поједини представници *SSRIs* (пароксетин и есциталопрам). Познато је да јајоводи представљају транзиторно место, како за сперматозоиде, тако и за јајне ћелије. Исто тако, верује се да су јајоводи места на којима се обавља фертилизација и рано развијање ембриона [209]. Поред вијабилности самих сперматозоида, њихов транспорт је стимулисан и мишићним контракцијама зида јајовода [210] и утеруса [211]. Транспорт сперматозоида од вагине до јајовода је изузетно брз и дешава се унутар неколико минута. Када доспеју у јајовод, сперматозоиди једно време могу бити складиштени у истмичном делу јајовода. Процењује се да максимално време преживљавања сперматозоида у хуманом јајоводу износи око 85 часова. Епителне ћелије јајовода стимулишу мотилитет сперматозоида и повећавају способност сперматозоида за везивање за гликопротеински омотач (*zona pellucida*) јајних ћелија. Након овулације, јајне ћелије бивају покупљене од стране цилија јајовода и након тога транспортоване у ампуларни део јајовода, где долази до оплођења. После оплођења, пре-ембрион почиње да се цепа и развија током свог пута кроз јајовод. Транспорт пре-ембриона кроз јајовод углавном је потпомогнут покретима цилија тубуларне мукозе јајовода. Пре-ембрион се у јајоводу задржава до 3 дана, након чега долази до његовог транспорта у утерус, у којем долази до имплантације [212]. Анализом основних физиолошких функција јајовода може се закључити да би лекови који инхибирају спонтане контракције глатких мишићних слојева јајовода требало да испоље негативан ефекат на фертилитет и могућност зачећа. Механизам деловања оралних контрацептивних средстава се управо заснива на инхибицији мотилитета цилија хуманог јајовода и смањењу покретљивости целокупне јајоводне цеви [213,214]. Поред оралних контрацептива који мотилитет хуманог јајовода успоравају у склопу свог основног механизма деловања, примећено је и да блокатори калцијумских канала [215], неки антиепилептици (карбамазепин и ламотригин) [193] и диклофенак [209] испољавају извесне инхибиторне ефекте на мотилитет јајовода жена. Инхибицијом мотилитета хуманог јајовода успорава се транспорт сперматозоида, јајних ћелија, али и пре-ембриона, што за последицу има свеукупно смањење фертилитета. Такође, у случајевима када изостане ефекат оралних контрацептивних средстава и дође до оплођења јајне ћелије, постоји повећан ризик од појаве ектопичне трудноће, управо због утицаја који орални контрацептиви испољавају на мотилитет хуманог јајовода [216].

Међутим, иако је у овом истраживању показано да пароксетин и есциталопрам испољавају стимулативни, а не инхибиторни ефекат на мотилитет истмуса и ампуле

јајовода, постоје чврсти докази који указују да би због тога употреба ових лекова код жена у репродуктивном периоду такође могла бити праћена смањењем фертилитета. Наиме, да би сперматозоиди, који након ејакулације и коитуса доспевају у генитални тракт жене, били способни за процес фертилизације, неопходно је да унутар женског репродуктивног система прођу кроз читав низ физиолошких и биохемијских модификација које су познате под називом капацитација [217]. Биохемијске промене сперматозоида у оквиру процеса капацитације подразумевају излив холестерола из плазма мембране, што доводи до повећања флуидности мембране и повећане пропустљивости за јоне бикарбоната и калцијума. Као резултат тога долази до повећања интрацелуларне концентрације бикарбоната, калцијума и цикличног аденозин монофосфата. Поменуте биохемијске и физиолошке промене су неопходан предуслов за каснију фертилизацију [218]. Сем тога, опште је познато да трудноћа може да настане као резултат коитуса који се десио до 5 дана пре почетка овулације, што указује да унутар женског репродуктивног система постоји одређено место за складиштење сперматозоида [219]. Доступни подаци указују да је управо јајовод место складиштења сперматозоида, јер епител јајовода обезбеђује повољне услове за њихово преживљавање. *Baillie* и сарадници су у *in vitro* условима показали да се вијабилни сперматозоиди својим главама везују за апикални, цилијарни део епитела јајовода, при чему је густина сперме била већа у истмусу него у ампули хуманог јајовода [220]. Задржавањем вијабилних сперматозоида у истмусу јајовода продужава се њихово преживљавање и повећавају се шансе за успешну оплодњу. Складиштење сперматозоида у истмусу јајовода може да буде значајно и због резултата експеримената на животињама који указују да се инциденца полиспермије повећава уколико је сперма директно доступна у ампули јајовода, без претходног везивања за епител истмуса. Уколико се анализирају анатомске карактеристике хуманог јајовода, постаје јасно да једна од најважнијих улога јајовода заправо и јесте успоравање проласка сперматозоида кроз репродуктивни тракт жене. Висина и сложеност набора слузокоже јајовода се повећавају према јајнику, чиме настају све веће препреке за напредовање сперматозоида кроз ампулу јајовода [221,222]. Уколико би се тај физиолошки мотилитет хуманог јајовода убрзао, убрзао би се и транспорт сперматозоида, што би за последицу имало неуспешно оплођење јајне ћелије. Сем тога, познато је да продужени грчеви истмуса хуманог јајовода могу да доведу до задржавања оплођене јајне ћелије, што такође може да буде један од узрока неплодности [223].

Са ове тачке гледишта, можемо спекулисати да би пароксетин и есциталопрам потенцијално могли да смање плодност пацијенткиња женског пола, због стимулативних утицаја на спонтани мотилитет хуманог јајовода показаних у оквиру овог истраживања. То практично значи да би у случају постојања индикације за примену *SSRIs* код пацијенткиња које изразе жељу за зачећем, требало избегавати поменути два антидепресива и саветовати примену циталопрама, сертралина или флуоксетина, који нису појачавали спонтане контракције истмуса и ампуле јајовода у овом истраживању. Ипак, ове препоруке треба посматрати и кроз призму резултата студије коју су спровели *Klock* и сарадници [206]. Као што је већ речено, у овој студији је испитиван потенцијални утицај употребе антидепресива на успешност вантелесне оплодње код пацијенткиња које су имале проблем са зачећем. Свих 25 пацијенткиња које су биле у експерименталној групи су примале неки од три *SSRIs* за које у нашем истраживању није доказано да утичу на спонтане контракције глатких мишићних ћелија хуманог јајовода. Иако није било статистички значајне разлике која би говорила у прилог негативном утицају антидепресива на успешност поступка *IVF*, чињеница је да је број остварених трудноћа био већи у контролној групи пацијенткиња које нису биле на антидепресивној терапији. Ипак, преамбициозно би било тумачење резултата тог истраживања само кроз призму потенцијално негативног утицаја сертралина, флуоксетина и циталопрама на *IVF*, јер значајан збуњујући фактор представља и постојање основне болести због које су *SSRIs* и ординирани. Већ је речено да депресија сама по себи представља значајан фактор ризика за инфертилитет [203]. Будући да су контролну групу у истраживању *Klock*-а и сарадника [206] сачињавале пацијенткиње које нису имале индикацију за примену *SSRIs*, разлоге нешто веће успешности *IVF* у контролној групи у односу на експерименталну групу треба тражити у разликама које се односе на карактеристике самих пацијенткиња, уместо њиховог *a priori* приписивања штетном дејству антидепресива.

Клинички значај који би могли да имају резултати овог истраживања најбоље се може проценити анализом епидемиолошких података. У поређењу са мушкарцима, жене имају 2 пута већи ризик од појаве депресије [224], односно 2-3 пута већи ризик од појаве симптома неког типа анксиозног поремећаја [225-227]. Сматра се да се симптоми велике депресије јављају код сваке пете особе женског пола [228], док је учесталост анксиозних поремећаја код жена још већа, будући да се верује да свака трећа жена у неком периоду свог живота развија критеријуме за постављање дијагнозе анксиозног поремећаја [229]. Симптоми депресије и анксиозних поремећаја код жена се најчешће јављају између 20. и

40. године живота, што је најважнији период репродуктивног живота жене [228]. Епидемиолошки подаци који се односе на подручје САД-а указују да се преваленца велике депресије код жена у репродуктивном периоду креће од 11,1% [230], 12,2% [231] па све до 15,4% [232]. Изузетно велика преваленца депресије код жена у репродуктивном периоду (30,7%) забележена је у руралним пределима Кине [233]. Када је у питању Европа, велика стопа депресије код жена просечне репродуктивне старости (од 15 до 45 година) забележена је у Северној Ирској и износила је око 16%. Примећено је да је преваленца била најнижа код жена најмлађе старосне доби од 15 до 19 година (4,8%), а да је највећа преваленца забележена у најстаријој групи жена старости од 40 до 45 година (24,6%) [234]. Преваленца депресивних поремећаја у свету је доживела јасан растући тренд у последњих двадесетак година [235], због чега се показало да су антидепресиви најпрописиванији лекови код жена генеративне старости у САД-у [204]. Антидепресиви се 2 пута чешће прописују код жена него код мушкараца, како због веће преваленце депресивних и анксиозних симптома код жена, тако и због чињенице да се антидепресиви користе и као лекови избора за лечење пременструалног дисфоричног поремећаја [236]. Пацијенткиње репродуктивне старости на антидепресивној терапији обухваћене студијом која је спроведена у Северној Ирској [234] користиле су 26 различитих антидепресива. Најчешће коришћени су били *SSRIs* (66,5%), и то флуоксетин (22,2%), циталопрам (22%), есциталопрам (11,3%), сертралин (8,5%), пароксетин (2,5%) и флувоксамин (0,1%). Трицикличне антидепресиве користило је 13% жена, хетероцикличне 20,4%, док је МАО инхибиторе користило свега 0,1% жена. *SSRIs* су били најчешће коришћени антидепресивни лекови код жена репродуктивне старости и у студији коју су спровели *Guo* и сарадници [237], како за лечење великог депресивног поремећаја, тако и за лечење *minor* депресије.

Обзиром да је преваленца депресије код жена у генеративном периоду у константном порасту, као и да су селективни инхибитори преузимања серотонина углавном лекови примарног избора код ових пацијенткиња [238,239], резултати ове студије су од изузетног научног и практичног значаја. Уколико постоји јасна индикација за примену *SSRIs* код жена које имају проблем са зачећем, треба применити неки од представника *SSRIs* за које је показано да не испољавају значајан ефекат на мотилитет јајовода (циталопрам, сертралин или флуоксетин). Примену пароксетина и есциталопрама у овој популацији треба избегавати због њиховог негативног утицаја на могуће зачеће код жена у репродуктивном периоду.

Ово истраживање има одређених недостатака. Прво, због ограниченог броја доступних изолованих препарата, нисмо били у могућности да тестирамо уочене контрактилне ефекте селективних инхибитора преузимања серотонина на одређене специфичне типове рецептора. Друго, из истог разлога, нисмо могли да тестирамо да ли блокатори натријумових канала могу да модификују ефекте које на мотилитет хуманог јајовода остварују пароксетин и есциталопрам, остављајући тачно место њиховог деловања (на мембранама глатких мишићних ћелија или на нервним влакнима) непотврђеним. Коначно, у оквиру овог истраживања није направљена дистинкција ефекта *SSRIs* на мотилитет хуманог јајовода у зависности од фазе менструалног циклуса жена. Због свега наведеног, важно је нагласити да су потребне додатне студије како би се потврдили контрактилни ефекти пароксетина и есциталопрама на јајовод у свакој од фаза менструалног циклуса одвојено, али и да би се истражио тачан механизам њиховог контрактилног деловања.



## 6. ЗАКЉУЧЦИ

- Сви препарати ампуле хуманог јајовода показују спонтану активност у виду спорих фазних контракција.
- Примена флуоксетина не доводи до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих ампула хуманог јајовода.
- Примена пароксетина није удружена са статистички значајним утицајем на спонтане контракције изолованих ампула хуманог јајовода.
- Примена циталопрама није праћена статистички значајним утицајем на спонтане контракције изолованих ампула хуманог јајовода.
- Примена есциталопрама праћена је дозно-зависним повећањем спонтаних контракција изолованих ампула хуманог јајовода.
- Примена сертралина не доводи до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих ампула хуманог јајовода.
- Сви препарати истмуса хуманог јајовода показују спонтану активност у виду спорих фазних контракција.
- Примена флуоксетина није удружена са статистички значајним утицајем на спонтане контракције изолованих истмуса хуманог јајовода.
- Примена пароксетина је праћена дозно-зависним повећањем спонтаних контракција изолованих истмуса хуманог јајовода.
- Примена циталопрама не доводи до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих истмуса хуманог јајовода.
- Примена есциталопрама није праћена статистички значајним утицајем на спонтане контракције изолованих истмуса хуманог јајовода.
- Примена сертралина није удружена са статистички значајним утицајем на спонтане контракције изолованих истмуса хуманог јајовода.
- Уколико постоји индикација за примену лекова из групе селективних инхибитора преузимања серотонина код жена које имају проблем са фертилитетом, примена циталопрама, сертралина или флуоксетина може се сматрати оправданом.
- Примену пароксетина и есциталопрама треба избегавати у популацији жена које имају проблем са фертилитетом сходно негативном утицају који ови медикаменти испољавају на могуће зачеће.

## 7. ЛИТЕРАТУРА

1. Shaw DM, Camps FE, Eccleston EG. 5-Hydroxytryptamine in the hind-brain of depressive suicides. *Br J Psychiatry* 1967;113(505):1407-11.
2. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol* 2015;23(1):1–21.
3. U.S. Food and Drug Administration. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) Information. Доступно на: <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/selective-serotonin-reuptake-inhibitors-ssris-information>. Последњи пут посећено: 11.06.2019. године.
4. U.K. National Health Service. Overview- Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). Доступно на: <https://www.nhs.uk/conditions/ssri-antidepressants/>. Последњи пут посећено: 11.06.2019. године.
5. Fitzgerald KT, Bronstein AC. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure. *Top Companion Anim Med* 2013;28(1):13-7.
6. Perez-Caballero L, Torres-Sanchez S, Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Fluoxetine: a case history of its discovery and preclinical development. *Expert Opin Drug Discov* 2014;9(5):567-78.
7. Bremner JD. Fluoxetine in depressed patients: a comparison with imipramine. *J Clin Psychiatry* 1984;45(10):414-19.
8. Soheli AJ, Molla M. Fluoxetine. [Updated 2019 Apr 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459223/>. Последњи пут посећено: 11.06.2019. године.
9. Stevens JC, Wrighton SA. Interaction of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine with human liver cytochromes P450. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;266(2):964-71.
10. Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije. Sažetak karakteristika leka. Δ FLUNIRIN® kapsula, tvrda, 20 mg Pakovanje: ukupno 30 kom, blister, 3 x 10 kom. Доступно на: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-5804-12-001.pdf>. Последњи пут посећено: 11.06.2019. године.
11. van Harten J. Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1993;24(3):203-20.

12. Bergstrom RF, Lemberger L, Farid NA, Wolen RL. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of fluoxetine: a review. *Br J Psychiatry* 1988;(3):47-50.
13. Lemberger L, Bergstrom RF, Wolen RL, Farid NA, Enas GG, Aronoff GR. Fluoxetine: clinical pharmacology and physiologic disposition. *J Clin Psychiatry* 1985;46(3 Pt 2):14-19.
14. Mikočka-Walus A, Prady SL, Pollok J, Esterman AJ, Gordon AL, Knowles S, et al. Adjuvant therapy with antidepressants for the management of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4:CD012680.
15. Dhenain T, Côté F, Coman T. Serotonin and orthodontic tooth movement. *Biochimie* 2019;161:73-79.
16. Burch R. Antidepressants for Preventive Treatment of Migraine. *Curr Treat Options Neurol* 2019;21(4):18.
17. Li X, Li J, Li X, Wang J, Dai H, Wang J. Effectiveness and safety of fluoxetine for premature ejaculation: Protocol for a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(7):e14481.
18. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019;393(10173):768-777.
19. Gourion D, Perrin E, Quintin P. [Fluoxetine: an update of its use in major depressive disorder in adults]. *Encephale* 2004;30(4):392-9.
20. Doggrell SA. Fluoxetine--do the benefits outweigh the risks in adolescent major depression? *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(1):147-50.
21. Etain B, Bonnet-Perrin E. [Value of fluoxetine in obsessive-compulsive disorder in the adult: review of the literature]. *Encephale* 2001;27(3):280-9.
22. Pull CB, Damsa C. Pharmacotherapy of panic disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4(4):779-795.
23. Ribeiro L, Busnello JV, Kauer-Sant'Anna M, Madruga M, Quevedo J, Busnello EA, et al. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Braz J Med Biol Res* 2001;34(10):1303-7.
24. Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. A multicenter, placebo-controlled, double-blind trial. Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group. *Archives of general psychiatry* 1992;49(2):139-47.

25. Goldstein DJ, Wilson MG, Thompson VL, Potvin JH, Rampey AH Jr. Long-term fluoxetine treatment of bulimia nervosa. Fluoxetine Bulimia Nervosa Research Group. The British journal of psychiatry : the journal of mental science 1995;166(5):660–6.
26. Romano SJ, Halmi KA, Sarkar NP, Koke SC, Lee JS. A placebo-controlled study of fluoxetine in continued treatment of bulimia nervosa after successful acute fluoxetine treatment. The American journal of psychiatry 2002;159(1):96–102.
27. Bello NT, Yeomans BL. Safety of pharmacotherapy options for bulimia nervosa and binge eating disorder. Expert Opin Drug Saf 2018;17(1):17–23.
28. Steinberg EM, Cardoso GM, Martinez PE, Rubinow DR, Schmidt PJ. Rapid response to fluoxetine in women with premenstrual dysphoric disorder. Depress Anxiety 2012;29(6):531–540.
29. Pearlstein T, Yonkers KA. Review of fluoxetine and its clinical applications in premenstrual dysphoric disorder. Expert Opin Pharmacother 2002;3(7):979-91.
30. Silva MT, Zimmermann IR, Galvao TF, Pereira MG. Olanzapine plus fluoxetine for bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2013;146(3):310-8.
31. Jing E, Straw-Wilson K. Sexual dysfunction in selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and potential solutions: A narrative literature review. Ment Health Clin 2016;6(4):191–196.
32. Bahar MA, Kamp J, Borgsteede SD, Hak E, Wilffert B. The impact of CYP2D6 mediated drug-drug interaction: a systematic review on a combination of metoprolol and paroxetine/fluoxetine. Br J Clin Pharmacol 2018;84(12):2704-2715.
33. Patel DD, Galarneau D. Serotonin Syndrome With Fluoxetine: Two Case Reports. Ochsner J 2016;16(4):554–557.
34. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. Ochsner J 2013;13 4:533- 540.
35. Gao SY, Wu QJ, Zhang TN, Shen ZQ, Liu CX, Xu X, et al. Fluoxetine and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Br J Clin Pharmacol 2017;83(10):2134-2147.
36. Caley CF, Weber SS. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibiting antidepressant. Ann Pharmacother 1993;27(10):1212-22.
37. Bourin M, Chue P, Guillon Y. Paroxetine: a review. CNS Drug Rev 2001;7(1):25-47.
38. Finley PR. Selective serotonin reuptake inhibitors: Pharmacologic profiles and potential therapeutic distinctions. Ann Pharmacother 1994;28:1359–1369.

39. Sanchez C, Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of bio-genic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19:467–489.
40. Thomas DR, Nelson DR, Johnson AM. Biochemical effects of the antidepressant paroxetine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor. *Psychopharmacology (Berl)* 1987;93(2):193-200.
41. Finkel MS, Laghrissi-Thode F, Pollock BG, Rong J. Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:653–658.
42. Lund J, Thyssen P, Mengel H, Pedersen OL, Kristensen CB, Gram LF. Paroxetine: pharmacokinetics and cardiovascular effects after oral and intravenous single doses in man. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1982;51:351-7.
43. Greb WH, Brett MA, Buscher G, Dierdorf HD, Von Schrader H, Wolf D, et al. Absorption of paroxetine under various dietary conditions and following antacid intake. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80(suppl):99-101.
44. Kaye CM, Haddock RE, Langley PF, Mellows G, Tasker TC, Zussman BD, et al. A review of the metabolism and pharmacokinetics of paroxetine in man. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80(Suppl 350):60–75.
45. Brosen K, Hansen JG, Nielsen KK, Sindrup SH, Gram LF. Inhibition by paroxetine of desipramine metabolism in extensive but not in poor metabolizers of sparteine. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;4:349–55.
46. Stowe Z, Cohen L, Hostetter A, Ritchie JC, Owens MJ, Nemeroff CB. Paroxetine in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2000;157(2):185–189.
47. Ohman R, Hagg S, Carleborg L, Spigset O. Excretion of paroxetine into breast milk. *J Clin Psychiatry* 1999;60:519–523.
48. Lanza di Scalea T, Wisner KL. Antidepressant medication use during breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:483-97.
49. Berle JO, Spigset O. Antidepressant use during breastfeeding. *Curr Women's Health Rev* 2011;7:28-34.
50. Kato M, Kimura T, Kimura T, Hara T. Safety and effectiveness of controlled-release paroxetine in routine clinical practice: results of a postmarketing surveillance study of patients with depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:435–452.
51. Montgomery SA. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of paroxetine versus tricyclic antidepressants in the treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16(3):169-78.

52. Purgato M, Papola D, Gastaldon C, Trespidi C, Magni LR, Rizzo C, et al. Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD006531. DOI: 10.1002/14651858.
53. Huang J, Wang Y, Chen J, Zhang Y, Yuan Z, Yue L, et al. Clinical outcomes of patients with major depressive disorder treated with either duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, or sertraline. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:2473–2484.
54. Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije. Sažetak karakteristika leka. Δ Arketis® tableta, 20 mg. Pakovanje: blister, 3 x 10 tableta. Доступно на: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-02418-14-001.pdf>. Последњи пут посећено: 11.06.2019. године.
55. Swedish Council on Health Technology Assessment. Treatment of Anxiety Disorders: A Systematic Review [Internet]. Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU); 2005 Nov. Доступно на: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447974/>. Последњи пут посећено: 11.06.2019. године.
56. Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d1199.
57. Decloedt EH, Stein DJ. Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:233–242.
58. Cipriani A, Williams T, Nikolakopoulou A, Salanti G, Chaimani A, Ipser J, et al. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological treatments for post-traumatic stress disorder in adults: a network meta-analysis. *Psychol Med* 2018;48(12):1975-1984.
59. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, de Villiers TJ, Pines A, Freedman RR, et al. Menopausal hot flashes and night sweats: where are we now. *Climacteric* 2011;14(5):515–528.
60. Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM, Mekonnen H, Kazempour K, Bhaskar S, et al. Low-dose paroxetine 7.5 mg for menopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials. *Menopause* 2013;20(10):1027–1035.
61. Carroll DG, Lisenby KM, Carter TL. Critical appraisal of paroxetine for the treatment of vasomotor symptoms. *Int J Womens Health* 2015;7:615–624.
62. Orleans RJ, Li L, Kim MJ, Guo J, Sobhan M, Soule L, et al. FDA approval of paroxetine for menopausal hot flashes. *N Engl J Med* 2014;370:1777–9.
63. Carrey N, Pharm AV. Suicidal ideation reports from pediatric trials for paroxetine and venlafaxine. *Can Child Adolesc Psychiatr Rev* 2003;12(4):101–102.

64. Baldassano CF, Truman CJ, Nierenberg A, Ghaemi SN, Sachs GS. Akathisia: a review and case report following paroxetine treatment. *Compr Psychiatry* 1996;37(2):122-4.
65. Bhat IA, Shannon KD, Ara A, Coe I. Ninety-six hours ordeal of priapism induced by paroxetine--A case report and literature review. *Int J Psychiatry Med* 2015;50(3):326-34.
66. Molden E, Spigset O. [Interactions between metoprolol and antidepressants]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2011;131(18):1777-9.
67. Taylor D. Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in combination. Interactions and therapeutic uses. *Br J Psychiatry* 1995;167(5):575-80.
68. Lim KS, Cho JY, Jang IJ, Kim BH, Kim J, Jeon JY, et al. Pharmacokinetic interaction of flecainide and paroxetine in relation to the CYP2D6\*10 allele in healthy Korean subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66(5):660-666.
69. Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, Turecki G, Rahme E. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. *CMAJ* 2011;183(16):1835-1843.
70. Bartlett D. Drug-Induced Serotonin Syndrome. *Crit Care Nurse* 2017;37(1):49-54.
71. Karkow DC, Kauer JF, Ernst EJ. Incidence of Serotonin Syndrome With Combined Use of Linezolid and Serotonin Reuptake Inhibitors Compared With Linezolid Monotherapy. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37(5):518-523.
72. Dean L. Thioridazine Therapy and CYP2D6 Genotypes. 2017 Feb 9. In: Pratt V, McLeod H, Rubinstein W, et al., editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424018/>. Последњи пут посећено: 11.06.2019. године.
73. Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, Boskovic R, O'Brien L, Malm H, et al. Paroxetine and congenital malformations: meta-Analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther* 2007;29(5):918-926.
74. U.S. National Library of Medicine. National Centre for Biotechnology Information. Compound Summary. Citalopram. Доступно на: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Citalopram>. Последњи пут посећено: 11.06.2019. године.
75. Bezchlibnyk-Butler K, Aleksic I, Kennedy SH. Citalopram--a review of pharmacological and clinical effects. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25(3):241-54.
76. Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije. SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA Δ Citalex®, film tableta, 10 mg, Pakovanje: blister, 2x10

- film tableta, blister, 5x10 film tableta. Доступно на: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-9056-11-001.pdf>. Последњи пут посећено: 11.06.2019. године.
77. Baumann P, Larsen F. The pharmacokinetics of citalopram. *Rev Contemp Pharmacother* 1995;6:287-95.
78. Rochat B, Amey M, Gillet M, Baumann P. Identification of three cytochrome P450 isoenzymes involved in N-demethylation of citalopram enantiomers in human liver microsomes. *Pharmacogenetics* 1997;7:1-10.
79. Rochat B, Kosel M, Boss G, Testa B, Gillet M, Baumann P. Identification of three cytochrome P450 isozymes involved in N-demethylation of citalopram enantiomers in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 1998;56:15-23.
80. Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: citalopram pharmacokinetics pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21(11):769–772.
81. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther* 2008;30:1206–1227.
82. Caccia S. Metabolism of the newer antidepressants: an overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:281–302.
83. Kasper S, Müller-Spahn F. Intravenous antidepressant treatment: focus on citalopram. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252(3):105-9.
84. Sharbat Shoar N, Padhy RK. Citalopram. 2019 Mar 13. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Доступно на: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482222/>. Последњи пут посећено: 11.06.2019. године.
85. Cui M, Huang CY, Wang F. Efficacy and Safety of Citalopram for the Treatment of Poststroke Depression: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27(11):2905-2918.
86. Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF 3rd, Carpenter D, Docherty JP, Ross RW. Pharmacotherapy of depression in older patients: a summary of the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract* 2001;7: 361–376.
87. Mulsant BH, Alexopoulos GS, Reynolds CF 3rd, Katz IR, Abrams R, Oslin D, et al. Pharmacological treatment of depression in older primary care patients: the PROSPECT algorithm. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16: 585–592.



88. Seitz DP, Gill SS, Conn DK. Citalopram versus other antidepressants for late-life depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25(12):1296-305.
89. Montgomery S, Hansen T, Kasper S. Efficacy of escitalopram compared to citalopram: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14(2):261-8.
90. Hekmatjah J, Tareen K, Tareen RS. Citalopram-Associated Alopecia: A Case Report and Brief Literature Review. *Curr Drug Saf.* 2019 Feb 14. doi:10.2174/1574886314666190215115857.
91. Aboukarr A, Giudice M. Interaction between Monoamine Oxidase B Inhibitors and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Can J Hosp Pharm* 2018;71(3):196-207.
92. Bræstrup C, Sanchez C. Escitalopram: a unique mechanism of action. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2004;8 Suppl 1:11-3.
93. Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije. Sažetak karakteristika leka. Δ Escitalopram PharmaS, Film tableta, 10mg Pakovanje: 28 x 10mg. Доступно на: <https://www.alims.gov.rs/wp-content/blogs.dir/2/files/lekovi/smpc/515-01-0410-12-001.pdf>. Последњи пут посећено: 11.06.2019. godine.
94. U.S. National Library of Medicine. National Centre for Biotechnology Information. Compound Summary. Escitalopram. Доступно на: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Escitalopram>. Последњи пут посећено: 11.06.2019. године.
95. Rao N. The clinical pharmacokinetics of escitalopram. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(4):281-90.
96. Food and Drug Administration. Lexapro (escitalopram oxalate) Tablets/Oral Solution NDA 21-323/NDA 21-365. Proposed Labeling Text. Доступно на: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/021323s032,021365s023lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021323s032,021365s023lbl.pdf). Последњи пут посећено: 11.06.2019. године.
97. Kasper S, Baldwin DS, Larsson Lonn S, Boulenger JP. Superiority of escitalopram to paroxetine in the treatment of depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:229–37.
98. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Blanca-Tamayo M, Gimeno-de la Fuente V, Salvatella-Pasant J. Comparison of escitalopram vs. citalopram and venlafaxine in the treatment of major depression in Spain: clinical and economic consequences. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2757–64.
99. Chauvet-Gelinier JC. [Efficacy of escitalopram vs paroxetine on severe depression with associated anxiety: data from the “Boulenger” study]. *Encephale* 2010;36:425–32.

100. Kennedy SH, Andersen HF, Thase ME. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2009;25:161–75.
101. Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH, Prakash A, Sambunaris A, Tollefson GD, et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr Med Res Opin* 2007;23:401–16.
102. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD006532.
103. Li G, Shen Y, Luo J, Li H. Efficacy of escitalopram monotherapy in the treatment of major depressive disorder: A pooled analysis of 4 Chinese clinical trials. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(39):e8142.
104. Rampello L, Alvano A, Raffaele R, Malaguarnera M, Vecchio I. New possibilities of treatment for panic attacks in elderly patients: escitalopram versus citalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:67–70.
105. Baldwin DS, Asakura S, Koyama T, Hayano T, Hagino A, Reines E, et al. Efficacy of escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: A meta-analysis versus placebo. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26(6):1062-9.
106. Song J, Park JH, Han DH, Roh S, Son JH, Choi TY, et al. Comparative study of the effects of bupropion and escitalopram on Internet gaming disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2016;70(11):527-535.
107. Gjestad C, Westin AA, Skogvoll E, Spigset O. Effect of proton pump inhibitors on the serum concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram, escitalopram, and sertraline. *Ther Drug Monit* 2015;37(1):90–97.
108. European Medicines Agency. Escitalopram and risk of QT prolongation Final SmPC and PL wording agreed by the PhVWP December 2011. Доступно на: [https://db.cbg-meb.nl/veegactie/nlvert/Escitalopram\\_Dec2012.pdf](https://db.cbg-meb.nl/veegactie/nlvert/Escitalopram_Dec2012.pdf). Последњи пут посећено: 11.06.2019. године.
109. Carceller-Sindreu M, de Diego-Adeliño J, Portella MJ, Garcia-Moll X, Figueras M, Fernandez-Vidal A, et al. Lack of relationship between plasma levels of escitalopram and QTc-interval length. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017;267(8):815-822.
110. Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. Evaluation of the pharmacokinetics, safety and clinical efficacy of sertraline used to treat social anxiety. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9(11):1495-505.

111. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2001;50:345-50.
112. Comer AM, Figgitt DP. Sertraline: a review of its therapeutic use in post-traumatic stress disorder. *CNS Drugs* 2000;14:391-407.
113. Owens MJ, Morgan WN, Plott SJ, Nemeroff CB. Neurotransmitter receptor transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:1305-22.
114. Hashimoto K. Sigma-1 receptors and selective serotonin reuptake inhibitors: clinical implications of their relationship. *CNS Agents Med Chem* 2009;9:197-204.
115. Byerley WF, McConnel EJ, McCabe RT, Dawson TM, Grosser BI, Wamsley JK. Chronic administration of sertraline, a selective serotonin uptake inhibitor, decreased the density of beta-adrenergic receptors in rat frontoparietal cortex. *Brain Res* 1987;421:377-81.
116. Murdoch D, McTavish D. Sertraline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorder. *Drugs* 1992;44:604-24.
117. Deač K, Takačs-Novač K, Tihanyi K, Noszał B. Physico-chemical profiling of antidepressive sertraline: solubility, ionisation, lipophilicity. *Med Chem* 2006;2:385-9.
118. Mandrioli R, Mercolini L, Saracino MA, Raggi MA. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): therapeutic drug monitoring and pharmacological interactions. *Curr Med Chem* 2012;19:1846-63.
119. MacQueen G, Born L, Steiner M. The selective serotonin reuptake inhibitor sertraline: its profile and use in psychiatric disorders. *CNS Drug Rev* 2001;7:1-24.
120. U.S. National Library of Medicine. National Centre for Biotechnology Information. Compound Summary. Sertraline. Доступно на: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/sertraline#section=Absorption-Distribution-and-Excretion>. Последњи пут посећено: 11.06.2019. године.
121. DeVane CL, Liston HL, Markowitz JS. Clinical pharmacokinetics of sertraline. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(15):1247-66.
122. Kobayashi K, Ishizuka T, Shimada N, Yoshimura Y, Kamijima K, Chiba K. Sertraline N-demethylation is catalyzed by multiple isoforms of human cytochrome P-450 in vitro. *Drug Metab Dispos* 1999;27:763-6.

123. Wang J-H, Liu Z-Q, Wang W, Chen XP, Shu Y, He N, et al. Pharmacokinetics of sertraline in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:42-7.
124. Agencija za lekove medicinska sredstva Republike Srbije. SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA. Δ ZOLOFT® 50 mg film tablet Pakovanje: ukupno 28 film tableta; blister; 2x14 fim tablet. Доступно на: <https://www.alims.gov.rs/wp-content/blogs.dir/2/files/lekovi/smpc/515-01-0947-11-001.pdf>. Последњи пут посећено: 11.06.2019. године.
125. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD006117.
126. Hobgood CD, Clayton AH. Sertraline in the treatment of panic disorder. *Drugs Today (Barc)* 2009;45(5):351-61.
127. Schwartz AC, Rothbaum BO. Review of sertraline in post-traumatic stress disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3(10):1489-99.
128. Yonkers KA, Kornstein SG, Gueorguieva R, Merry B, Van Steenburgh K, Altemus M. Symptom-Onset Dosing of Sertraline for the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2015;72(10):1037–1044.
129. Snyder M, Kish T. Sertraline-Induced Rhabdomyolysis: A Case Report and Literature Review. *Am J Ther* 2016;23(2):e561-5.
130. Ueda N, Yoshimura R, Umene-Nakano W, Ikenouchi-Sugita A, Hori H, Hayashi K, et al. Grapefruit juice alters plasma sertraline levels after single ingestion of sertraline in healthy volunteers. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:832-5.
131. Shen ZQ, Gao SY, Li SX, Zhang TN, Liu CX, Lv HC, et al. Sertraline use in the first trimester and risk of congenital anomalies: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(4):909-922.
132. Pinheiro E, Bogen DL, Hoxha D, Ciolino JD, Wisner KL. Sertraline and breastfeeding: review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health*. 2015;18(2):139-146.
133. Cuomo A, Maina G, Neal SM, De Montis G, Rosso G, Scheggi S, et al. Using sertraline in postpartum and breastfeeding: balancing risks and benefits. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17(7):719-725.
134. Altamura AC, Caldiroli A, Buoli M. Pharmacokinetic evaluation of fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11(4):649-60.

135. Westenberг HG, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract* 2006;60:482-91.
136. Andrisano C, Chiesa A, Serretti A. Newer antidepressants and panic disorder: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2013;28:33-45.
137. Liu X, Li X, Zhang C, Sun M, Sun Z, Xu Y, et al. Efficacy and tolerability of fluvoxamine in adults with social anxiety disorder: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(28):e11547.
138. McCormack PL. Vilazodone: a review in major depressive disorder in adults. *Drugs* 2015;75(16):1915-23.
139. Sangkum P, Badr R, Serefoglu EC, Hellstrom WJ. Dapoxetine and the treatment of premature ejaculation. *Transl Androl Urol* 2013;2(4):301-11.
140. De Hong C, Ren LL, Yu H, Qiang W. The role of dapoxetine hydrochloride on-demand for the treatment of men with premature ejaculation. *Sci Rep.* 2014;4:7269.
141. Kowey PR, Mudumbi RV, Aquilina JW, DiBattiste PM. Cardiovascular safety profile of dapoxetine during the premarketing evaluation. *Drugs R D* 2011;11(1):1–11.
142. D'Agostino A, English CD, Rey JA. Vortioxetine (brintellix): a new serotonergic antidepressant. *P T* 2015;40(1):36–40.
143. Pacher P, Ungvari Z, Kecskemeti V, Koller A. Serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine, dilates isolated skeletal muscle arterioles. Possible role of altered Ca<sup>2+</sup> sensitivity. *Br J Pharmacol* 1999;127(3):740–746.
144. García-Colunga J, Awad JN, Miledi R. Blockage of muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by fluoxetine (Prozac). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(5):2041–2044.
145. Pancrazio JJ, Kamatchi GL, Roscoe AK, Lynch C 3rd. Inhibition of neuronal Na<sup>+</sup> channels by antidepressant drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284(1):208-14.
146. Tytgat J, Maertens C, Daenens P. Effect of fluoxetine on a neuronal, voltage-dependent potassium channel (Kv1.1). *Br J Pharmacol* 1997;122(7):1417–1424.
147. Rae JL, Rich A, Zamudio AC, Candia OA. Effect of Prozac on whole cell ionic currents in lens and corneal epithelia. *Am J Physiol* 1995;269(1 Pt1):C250-6.
148. Velasco A, Alamo C, Hervás J, Carvajal A. Effects of fluoxetine hydrochloride and fluvoxamine maleate on different preparations of isolated guinea pig and rat organ tissues. *Gen Pharmacol* 1997;28(4):509-12.

149. Ungvari Z, Pacher P, Koller A. Serotonin reuptake inhibitor fluoxetine decreases arteriolar myogenic tone by reducing smooth muscle  $[Ca^{2+}]_i$ . *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35(6):849-54.
150. Pacher P, Kecskeméti V. Cardiovascular effects of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Orv Hetil* 2004;145(8):425-31.
151. James AN, Ryan JP, Parkman HP. Effects of the selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine, on regional gastric contractility. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17(1):76-82.
152. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJG. Influence of antidepressants on whole gut and oro-caecal transit times in health and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:159–66.
153. Chial HJ, Camilleri M, Burton D, Thomforde G, Olden KW, Stephens D. Selective effects of serotonergic psychoactive agents on gastrointestinal functions in health. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G130–7.
154. Afzal A, Ajmal K, Shakir S, Khan BT, Ara I. Paroxetine: An update of response on intestinal motility. *J Pak Med Assoc* 2016;66(3):240-2.
155. Tack J, Broekaert D, Coulie B, Fischler B, Janssens J. Influence of the selective serotonin re-uptake inhibitor, paroxetine, on gastric sensorimotor function in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(4):603-8.
156. Masand PS, Pae CU, Krulewicz S, Peindl K, Mannelli P, Varia IM, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of paroxetine controlled-release in irritable bowel syndrome. *Psychosomatics* 2009;50(1):78-86.
157. James AN, Ryan JP, Parkman HP. Effects of clonidine and tricyclic antidepressants on gastric smooth muscle contractility. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16(2):143-53.
158. Fujii M, Hayashi K, Ohya S, Yamamura H, Imaizumi Y. New screening system for selective blockers of voltage-gated  $K^+$  channels using recombinant cell lines dying upon single action potential. *J Pharmacol Sci* 2013;123:147–158.
159. Zhan XQ, He YL, Yao JJ, Zhuang JL, Mei YA. The antidepressant citalopram inhibits delayed rectifier outward  $K^+$  current in mouse cortical neurons. *J Neurosci Res* 2012;90:324–336.
160. Chae YJ, Jeon JH, Lee HJ, Kim IB, Choi JS, Sung KW, et al. Escitalopram block of hERG potassium channels. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2014;387:23–32.
161. Kim HS, Li H, Kim HW, Shin SE, Seo MS, An JR, et al. Escitalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, inhibits voltage-dependent  $K(+) channels$  in coronary arterial smooth muscle cells. *Korean J Physiol Pharmacol* 2017;21(4):415-421.

162. Lee HA, Kim KS, Hyun SA, Park SG, Kim SJ. Wide spectrum of inhibitory effects of sertraline on cardiac ion channels. *Korean J Physiol Pharmacol* 2012;16(5):327-32.
163. Kim HS, Li H, Kim HW, Shin SE, Choi IW, Firth AL, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor sertraline inhibits voltage-dependent K<sup>+</sup> channels in rabbit coronary arterial smooth muscle cells. *J Biosci* 2016;41(4):659-666.
164. Ladabaum U, Glidden D. Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline on gastric sensitivity and compliance in healthy humans. *Neurogastroenterol Motil* 2002;14(4):395-402.
165. Janković SM, Varjačić M. Neurohumoralna kontrola motiliteta genitalnog trakta žene. Kragujevac: Medicinski fakultet, 1998.
166. Samuelson UE, Sjöstrand NO. Myogenic and neurogenic control of electrical and mechanical activity in human oviductal smooth muscle. *Acta Physiol Scand* 1986;126(3):355-63.
167. Isla M, Costa G, García-Pascual A, Triguero D, García-Sacristán A. Intrinsic spontaneous activity and beta-adrenoceptor-mediated tubal dilatation affect ovum transport in the oviduct of the cow. *J Reprod Fertil* 1989;85(1):79-87.
168. Talo A, Pulkkinen MO. Electrical activity in the human oviduct during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142(2):135-47.
169. Janković SM, Protić BA. [Neurohumoral regulation of Fallopian tube motility]. *Med Pregl* 1995;48(11-12):395-8.
170. Jankovic SM, Protic BA, Jankovic SV. Contractile effect of acetylcholine on isolated ampullar segment of Fallopian tubes. *Pharmacol Res* 2004;49(1):31-5.
171. Jankovic SM, Protic BA, Jankovic SV. Contractile effect of acetylcholine on isolated isthmic segment of fallopian tubes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004;26(2):87-91.
172. Apud JA, Monasterolo L. Acetylcholine modulates the effect of ovarian steroids on glutamic acid decarboxylase activity in the rat fallopian tube. *Eur J Pharmacol* 1991;205(3):315-7.
173. Markiewicz W, Jaroszewski JJ, Bossowska A, Majewski M. NPY: its occurrence and relevance in the female reproductive system. *Folia Histochem Cytobiol* 2003;41(4):183-92.
174. Samuelson UE, Dalsgaard CJ. Action and localization of neuropeptide Y in the human fallopian tube. *Neurosci Lett* 1985;58(1):49-54.

175. Kannisto P, Ekblad E, Helm G, Owman C, Sjöberg NO, Stjernquist M, et al. Existence and coexistence of peptides in nerves of the mammalian ovary and oviduct demonstrated by immunocytochemistry. *Histochemistry* 1986;86(1):25-34.
176. Janković SM, Varjacić M, Protić B. Relaxant effect of oxytocin on isolated human oviduct. *Croat Med J* 2001;42(5):511-6.
177. Janković SM, Varjacić M, Janković SV. Different roles of histamine receptor subtypes in ampullar & isthmic segments of human fallopian tube. *Indian J Med Res* 1998;107:224-30.
178. Juorio AV, Chedrese PJ, Li XM. The influence of ovarian hormones on the rat oviductal and uterine concentration of noradrenaline and 5-hydroxytryptamine. *Neurochem Res* 1989;14(9):821-7.
179. Cordeaux Y, Pasupathy D, Bacon J, Charnock-Jones DS, Smith GC. Characterization of serotonin receptors in pregnant human myometrium. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;328(3):682-91.
180. Jankovic SM, Jankovic SV, Lukic G, Canovic D, Folic M. The contractile effects of endothelins on isolated isthmic segment of human oviduct at the luteal phase of the menstrual cycle. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology* 2010;32(2):91-5.
181. Janković SM, Djeković A, Bugarčić Z, Janković SV, Lukić G, Folić M, et al. Effects of aurothiomalate and gold(III) complexes on spontaneous motility of isolated human oviduct. *Biometals* 2012;25(5):919-25.
182. Anderson GM. Peripheral and central neurochemical effects of the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in humans and nonhuman primates: assessing bioeffect and mechanisms of action. *Int J Dev Neurosci* 2004;22(5-6):397-404.
183. Sanders-Bush E, Mayer SE. 5-hydroxytryptamine (serotonin): receptor agonists and antagonists. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman&Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill 2006: 297-315.
184. Ungvari Z, Pacher P, Kecskeméti V, Koller A. Fluoxetine dilates isolated small cerebral arteries of rats and attenuates constrictions to serotonin, norepinephrine, and a voltage-dependent Ca(2+) channel opener. *Stroke* 1999;30(9):1949-54.
185. Baldessarini RJ. Drug therapy of depression and anxiety disorders. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman&Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill 2006:429-459.



186. Yue JK, Burke JF, Upadhyayula PS, Winkler EA, Deng H, Robinson CK, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Treating Neurocognitive and Neuropsychiatric Disorders Following Traumatic Brain Injury: An Evaluation of Current Evidence. *Brain Sci* 2017;7(8).
187. Palvimaki EP, Kuoppamaki M, Syvalathi E, Hietala J. Differential effects of fluoxetine and citalopram treatments on serotonin 5-HT (2C) receptor occupancy in rat brain. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999;2:95–9.
188. Carrasco JL, Sandner C. Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview. *Int J Clin Pract* 2005;59(12):1428-34.
189. Hong DH, Li H, Kim HS, Kim HW, Shin SE, Jung WK, et al. The Effects of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Fluvoxamine on Voltage-Dependent K(+) Channels in Rabbit Coronary Arterial Smooth Muscle Cells. *Biol Pharm Bull* 2015;38(8):1208-13.
190. Ekesbo R, Alm P, Ekström P, Lundberg LM, Akerlund M. Innervation of the human uterine artery and contractile responses to neuropeptides. *Gynecol Obstet Invest* 1991;31(1):30-6.
191. Perez Martinez S, Viggiano M, Franchi AM, Herrero MB, Ortiz ME, Gimeno MF, et al. Effect of nitric oxide synthase inhibitors on ovum transport and oviductal smooth muscle activity in the rat oviduct. *J Reprod Fertil* 2000;118(1):111-7.
192. Obara K, Imanaka S, Fukuhara H, Yamaki F, Matsuo K, Yoshio T, et al. Evaluation of the potentiating effects of antidepressants on the contractile response to noradrenaline in guinea pig urethra smooth muscles. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2019;46(5):444-455.
193. Jankovic SM, Jankovic SV, Kostic J, Kostic I, Jakovljevic M. Inhibitory effects of selected antiepileptics on spontaneous motility of isolated human oviducts. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62(9):707-12.
194. Alzahrani HA. Sister chromatid exchanges and sperm abnormalities produced by antidepressant drug fluoxetine in mouse treated in vivo. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16(15):2154-61.
195. Bataineh HN, Daradka T. Effects of long-term use of fluoxetine on fertility parameters in adult male rats. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28(3):321-5.
196. Elnazer HY, Baldwin DS. Treatment with citalopram, but not with agomelatine, adversely affects sperm parameters: a case report and translational review. *Acta Neuropsychiatr* 2014;26(2):125-9.

197. Koyuncu H, Serefoglu EC, Yencilek E, Atalay H, Akbas NB, Sarica K. Escitalopram treatment for premature ejaculation has a negative effect on semen parameters. *Int J Impot Res* 2011;23(6):257-61.
198. Akasheh G, Sirati L, Noshad Kamran AR, Sepehrmanesh Z. Comparison of the effect of sertraline with behavioral therapy on semen parameters in men with primary premature ejaculation. *Urology* 2014;83(4):800-4.
199. Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, Paduch DA, Schlegel PN. Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertil Steril* 2010;94(3):1021-6.
200. Safarinejad MR. Sperm DNA damage and semen quality impairment after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors detected using semen analysis and sperm chromatin structure assay. *J Urol* 2008;180(5):2124-8.
201. Relwani R, Berger D, Santoro N, Hickmon C, Nihsen M, Zapantis A, et al. Semen parameters are unrelated to BMI but vary with SSRI use and prior urological surgery. *Reprod Sci* 2011;18:391-397.
202. Nørr L, Bennedsen B, Fedder J, Larsen ER. Use of selective serotonin reuptake inhibitors reduces fertility in men. *Andrology* 2016;4(3):389-94.
203. Lapane KL, Zierler S, Lasater TM, Stein M, Barbour MM, Hume AL. Is a history of depressive symptoms associated with an increased risk of infertility in women? *Psychosom Med* 1995;57(6):509-13.
204. Domar AD, Moragianni VA, Ryley DA, Urato AC. The risks of selective serotonin reuptake inhibitor use in infertile women: a review of the impact on fertility, pregnancy, neonatal health and beyond. *Hum Reprod* 2013;28(1):160-71.
205. Serafini P, Lobo DS, Grosman A, Seibel D, Rocha AM, Motta EL. Fluoxetine treatment for anxiety in women undergoing in vitro fertilization. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):136-9.
206. Klock SC, Sheinin S, Kazer R, Zhang X. A pilot study of the relationship between selective serotonin reuptake inhibitors and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2004;82(4):968-9.
207. Friedman BE, Rogers JL, Shahine LK, Westphal LM, Lathi RB. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2009;92(4):1312-4.
208. Casilla-Lennon MM, Meltzer-Brody S, Steiner AZ. The effect of antidepressants on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(3):314.e1-5.

209. Downing SJ, Tay JJ, Maguiness SD, Watson A, Leese HJ. Effect of inflammatory mediators on the physiology of the human Fallopian tube. *Hum Fertil (Camb)* 2002;5(2):54-60.
210. Mastroianni LJr. The fallopian tube and reproductive health. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999;12:121–126.
211. Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Oxytocin--a stimulator of directed sperm transport in humans. *Reprod Biomed Online* 2007;14(1):32-9.
212. Wånggren K, Stavreus-Evers A, Olsson C, Andersson E, Gemzell-Danielsson K. Regulation of muscular contractions in the human Fallopian tube through prostaglandins and progestagens. *Hum Reprod* 2008;23(10):2359-68.
213. McCann MF, Potter LS. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception* 1994;50(6 Suppl 1):S1-195.
214. Lindblom B, Hamberger L, Ljung B. Contractile patterns of isolated oviductal smooth muscle under different hormonal conditions. *Fertil Steril* 1980;33:283–287.
215. László A, Nádasz GL, Monos E, Zsolnai B. Effect of pharmacological agents on the activity of the circular and longitudinal smooth muscle layers of human fallopian tube ampullar segments. *Acta Physiol Hung* 1988;72(1):123-33.
216. Li C, Zhao WH, Meng CX, Ping H, Qin GJ, Cao SJ, et al. Contraceptive Use and the Risk of Ectopic Pregnancy: A Multi-Center Case-Control Study. *PLoS One* 2014;9(12):e115031.
217. Ickowicz D, Finkelstein M, Breitbart H. Mechanism of sperm capacitation and the acrosome reaction: role of protein kinases. *Asian J Androl* 2012;14(6):816–821.
218. Hermann A, Bahamondes MV, Fazano F, Marchi NM, Ortiz ME, Genghini MH, et al. In vitro assessment of some sperm function following exposure to levonorgestrel in human fallopian tubes. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:8.
219. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995;333(23):1517-21.
220. Baillie HS, Pacey AA, Warren MA, Scudamore IW, Barratt CL. Greater numbers of human spermatozoa associate with endosalpingeal cells derived from the isthmus compared with those from the ampulla. *Hum Reprod* 1997;12:1985-1992.
221. Suarez SS, Pacey AA. Sperm transport in the female reproductive tract. *Hum Reprod Update* 2006;12(1):23-37.

222. Lyons RA, Saridogan E, Djahanbakhch O. The reproductive significance of human Fallopian tube cilia. *Hum Reprod Update* 2006;12(4):363-72.
223. Ekerhovd E, Norström A. Involvement of a nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway in control of fallopian tube contractility. *Gynecol Endocrinol* 2004;19(5):239-46.
224. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1097–1106.
225. Hantsoo L, Epperson CN. Anxiety Disorders Among Women: A Female Lifespan Approach. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2017;15(2):162-172.
226. Jurczak A, Szkup M, Grzywacz A, Safranow K, Grochans E. The analysis of anxiety and mood in healthy late-reproductive-stage women with regard to hormonal and genetic factors. *Arch Womens Ment Health* 2016;19(6):1141-1148.
227. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci* 2015;17(3):327–335.
228. Marcus SM, Heringhausen JE. Depression in childbearing women: when depression complicates pregnancy. *Prim Care* 2009;36(1):151–ix.
229. McLean CP, Asnaani A, Litz BT, Hofmann SG. Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *J Psychiatr Res* 2011;45(8):1027–1035.
230. Ko JY, Farr SL, Dietz PM, Robbins CL. Depression and treatment among U.S. pregnant and nonpregnant women of reproductive age, 2005-2009. *J Womens Health (Larchmt)* 2012;21(8):830-6.
231. Le Strat Y, Dubertret C, Le Foll B. Prevalence and correlates of major depressive episode in pregnant and postpartum women in the United States. *J Affect Disord* 2011;135:128–38.
232. Dawson AL, Ailes EC, Gilboa SM, Simeone RM, Lind JN, Farr SL, et al. Antidepressant Prescription Claims Among Reproductive-Aged Women With Private Employer-Sponsored Insurance - United States 2008-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(3):41-6.
233. Cao B, Jiang H, Xiang H, Lin B, Qin Q, Zhang F, et al. Prevalence and influencing factors of depressive symptoms among women of reproductive age in the rural areas of Hubei, China. *Public Health* 2015;129(5):465-74.

234. Wemakor A, Casson K, Dolk H. Prevalence and sociodemographic patterns of antidepressant use among women of reproductive age: a prescription database study. *J Affect Disord* 2014;167:299-305.
235. Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Sci Rep* 2018;8(1):2861.
236. Albert PR. Why is depression more prevalent in women?. *J Psychiatry Neurosci* 2015;40(4):219–221.
237. Guo N, Robakis T, Miller C, Butwick A. Prevalence of Depression Among Women of Reproductive Age in the United States. *Obstet Gynecol* 2018;131(4):671–679.
238. Molenaar NM, Brouwer ME, Duvekot JJ, Burger H, Knijff EM, Hoogendijk WJ, et al. Antidepressants during pregnancy: Guideline adherence and current practice amongst Dutch gynaecologists and midwives. *Midwifery* 2018;61:29-35.
239. Alqahtani AH, Al Khedair K, Al-Jeheiman R, Al-Turki HA, Al Qahtani NH. Anxiety and depression during pregnancy in women attending clinics in a University Hospital in Eastern province of Saudi Arabia: prevalence and associated factors. *Int J Womens Health* 2018;10:101-108.

## 8. БИОГРАФИЈА

Милош Милосављевић рођен је 17.10.1991. године у Приштини. Гимназију, природно-математички смер, завршио је у Лепосавићу 2010. године као носилац Вукове дипломе. Интегрисане академске студије фармације на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписао је 2010. године. Дипломирао је јуна месеца 2015. године са просечном оценом 9,94. Током студија био је носилац награде за најбољег студента генерације 2011, 2012, 2013. и 2014. године. Докторске академске студије, смер Клиничка и експериментална фармакологија уписао је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу школске 2015/16. године. Усмени докторски испит положио је у јуну месецу 2017. године са оценом 10 (десет).

Током школовања био је носилац стипендије Фонда за младе таленте Републике Србије (школске 2014/2015. године) и стипендије Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије за стипендирање студената докторских академских студија и укључивање у научно-истраживачке пројекте Министарства (од 2016. до 2018. године). Од априла 2016. године је учесник пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја под називом „Фармаколошка анализа ефеката биолошки активних супстанци на изоловане глатке мишиће гастроинтестиналног и урогениталног тракта човека“, прво као стипендиста Министарства, а затим од децембра 2018. године као истраживач приправник запослен на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. У својству волонтера, у периоду од новембра 2017. до новембра 2018. године био је на стручном усавршавању из области фармакотерапије у Служби за клиничку фармакологију Клиничког центра Крагујевац. Аутор је већег броја научних радова објављених у часописима од међународног и националног значаја. Учесник је више домаћих и међународних конгреса као аутор и коаутор презентованих научних радова. Говори енглески језик, поседује знање из различитих области рада на персоналним рачунарима.

## 9. БИБЛИОГРАФИЈА

### Радови објављени у научним часописима међународног значаја (M20)

1. **Milosavljević MN**, Janković SV, Janković SM, Djurić J, Protrka Z, Arsenijević S, Folić M, Stojadinović D, Dimitrijević A. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on motility of isolated fallopian tube. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019. DOI: 10.1111/1440-1681.13118. **M22 IF=2.336 (2018)**
2. Živković Zarić RS, Pejčić AV, Janković SM, Kostić MJ, **Milosavljević MN**, Milosavljević MJ, Opančina VD. Antimicrobial treatment of *Kocuria kristinae* invasive infections: Systematic review. *J Chemother*. 2019;31(3):109–119. DOI: 10.1080/1120009X.2018.1542551. **M23 IF=1.599 (2018)**
3. Pejčić A, Janković SM, Opančina V, Babić G, **Milosavljević M**. Drug-drug interactions in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(1):49–59. DOI: 10.1080/17425255.2019.1552256. **M21 IF=3.487 (2018)**
4. Petrovic MS, Antonic RA, Bagi BI, Ilic IM, Kocovic AG, **Milosavljevic MN**, Nedovic NM, Pejcic AV, Vapljanin MZ, Sabanovic AM, Jankovic SM. Inappropriate prescribing of antibiotics to patients with acute bronchitis. *Vojnosanit Pregl*. 2019;76(7):684–9 DOI: 10.2298/VSP170731153P. **M23 IF=0.272 (2018)**
5. Aleksić DZ, **Milosavljević MN**, Bukonjic AM, Milovanović JR, Protrka ZM, Radonjić VB, Janković SM, Stefanović SM. Translation to Serbian, cultural adaptation, reliability testing and validation of the questionnaire estimating the fear of injections. *Vojnosanit pregl*. 2019;76(2): In press. DOI: 10.2298/VSP170412087A. **M23 IF=0.272 (2018)**
6. **Milosavljević MN**, Janković SM, Pejčić AV, Milovanović JR, Opančina VD, Kostić MJ. Reslizumab versus placebo for poorly controlled, severe eosinophilic asthma: meta-analysis. *Vojnosanit pregl*. 2018;75(9):884–96. DOI: 10.2298/VSP161124013M. **M23 IF=0.272 (2018)**
7. Janković SM, Pejčić AV, **Milosavljević MN**, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, Babić GM. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2018;43:1–6. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.08.021. **M22 IF=2.783 (2018)**
8. Milovanović JR, Janković SM, Pejčić A, **Milosavljević M**, Opančina V, Radonjić V, Protrka Z, Kostić M. Evaluation of brivaracetam: a new drug to treat epilepsy. *Expert Opin*

Pharmacother. 2017;18(13):1381–9. DOI: 10.1080/14656566.2017.1359260. **M21**  
**IF=3.475 (2017)**

#### **Радови објављени у научним часописима националног значаја (M50)**

1. Kočović A, Kostić G, Savić D, Stanojević M, **Milosavljević M**, Janković S, Milosavljević M, Stefanović S. Factors associated with the occurrence of death outcome in children with neonatal respiratory distress syndrome. Ser J Exp Clin Res 2019; In Press. DOI:10.2478/sjecr-2019-0031. **M51**
2. **Milosavljević M**, Kočović A, Janković S, Radovanović D, Milosavljević S, Stefanović S. Risk factors for the occurrence of potential drug-drug interactions in surgical patients. Ser J Exp Clin Res 2019; In Press. DOI:10.2478/sjecr-2019-0032. **M51**
3. Vapljanić ZM, Kočović AG, **Milosavljević MN**, Stefanović SM. Factors influencing hookah smoking in high school students. Acta Facultatis Medicae Naissensis 2018;35(2):114-124. DOI: 10.2478/afmnai-2010-0013. **M51**
4. Jačović S, Milosavljević S, **Milosavljević M**, Janković S, Stefanović S. Modern approach to the therapy of infections caused by Clostridium difficile. Racionalna terapija 2018; 10(2):25-31. DOI: 10.5937/racter10-18509. **M52**
5. **Milosavljević MN**, Stefanović SM, Milosavljević MN, Kočović AG, Janković SM. The role of a pharmacist in prevention and detection of OTC drug interactions: nominal group technique. Racionalna terapija 2018;10(1):1-12. DOI: 10.5937/racter10-14500. **M52**
6. Stojmenović MLj, **Milosavljević MN**. Attitudes of students to physical activity. Racionalna terapija 2017;9(2):29-38. DOI: 10.5937/racter9-11543. **M52**
7. **Milosavljević MN**. Soft contact lenses- basic characteristics, advantages and complications associated with their use. Racionalna terapija 2016;8(1):35-42. DOI: 10.5937/racter8-9605. **M52**

#### **Зборници са међународних научних скупова (M30)**

1. Aleksic D, Toncev G, Miletic-Drakulic S, **Milosavljević M**, Jankovic S, Stefanovic S. Risk factors for contraindicated potential drug-drug interactions in acute intracerebral hemorrhage patients. 5th Congress of the European Academy of Neurology, June 29- July 2, 2019. Oslo, Norway. European Journal of Neurology 2019;26(Suppl. 1):363. **M34**



2. Aleksić D, Toncev G, Miletic-Drakulic S, **Milosavljevic M**, Stefanovic S, Jankovic S. Risk factors for potential warfarin drug-drug interactions in stroke patients. 4th Congress of the European Academy of Neurology, June 16-19, 2018. Lisbon, Portugal. European Journal of Neurology 2018;25(Suppl 2):597. **M34**
3. Aleksic D, Toncev G, Miletic-Drakulic S, **Milosavljevic M**, Stefanovic S, Jankovic S. Risk factors for potential clopidogrel drug-drug interactions in stroke patients. 27th European Stroke Conference. April 11-13, 2018. Athens, Greece. Cerebrovasc Dis 2018;45(suppl I):1-485. **M34**
4. Aleksić D, Tončev G, Miletić-Drakulić S, **Milosavljević M**, Stefanović S, Janković S. Analiza nepoželjnih interakcija lekova kod pacijenata sa akutnim ishemijskim moždanim udarom. Zbornik sažetaka XI/XVII Kongres neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem Beograd 24-26.11.2017. p21-22. **M34**

#### **Зборници скупова националног значаја (M60)**

1. **Milosavljević M**, Pejčić A, Nedeljković T, Pešić N, Janković S. PP-11 Risk factors for drug-drug interactions in intensive care unit patients. Book of Abstracts. Fifth national congress of rational therapy in medicine with international participation, Kragujevac, Serbia. Racionalna terapija 2017;9(1):133-4. **M64**

## 10. ПРИЛОГ

### КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

#### УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

#### ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

**Редни број:**

**РБ**

**Идентификациони број:**

**ИБР**

**Тип документације:**

**ТД**

Монографска публикација

**Тип записа:**

**ТЗ**

Текстуални штампани материјал

**Врста рада:**

**ВР**

Докторска дисертација

**Аутор:**

**АУ**

Милош Милосављевић

**Ментор/коментор:**

**МН**

др сци. мед. Марко Фолић, ванредни професор

**Наслов рада:**

**НР**

Фармаколошка анализа ефеката селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет хуманог јајовода

**Језик публикације:**

**ЈП**

Српски (ћирилица)

**Језик извода:**

**ЈИ**

Српски (ћирилица)/Енглески

**Земља публикавања:**

**ЗП**

Србија

**Уже географско подручје:**

**УГП**

Централна Србија

**Година:**

**ГО**

2019.

**Издавач:**

**ИЗ**

Ауторски репринт

**Место и адреса:**

**МС**

34 000 Крагујевац, Србија  
Светозара Марковића 69

<b>Физички опис рада:</b> <b>ФО</b>	155 страна, 10 поглавља, 9 слика, 26 графикана, 1 табела и 239 референци
<b>Научна област:</b> <b>НО</b>	Медицина
<b>Научна дисциплина:</b> <b>ДИ</b>	Фармакологија
<b>Предметна одредница/кључне речи:</b> <b>ПО</b>	Флуоксетин, пароксетин, циталопрам, есциталопрам, сертралин, селективни инхибитори поновног преузимања серотонина, јајовод

**УДК**

<b>Чува се:</b> <b>ЧУ</b>	Библиотека Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Светозара Марковића 69, 34000 Крагујевац, Србија
------------------------------	--

**Важна напомена:****ВН****Извод:****ИД**

**Увод:** Селективни инхибитори поновног преузимања серотонина делују на глатке мишићне ћелије анималног порекла првенствено кроз утицај на волтажно-зависне натријумове, калијумове и калцијумове канале, али и кроз одређене ефекте на мускаринским, адренергичким и серотонинергичким рецепторима. Циљ овог истраживања било је испитивање потенцијалних утицаја селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет изолованих препарата хуманог јајовода.

**Материјал и метод:** Истраживање је спроведено као експериментална студија на изолованим органима хуманог порекла. Истраживачку популацију је чинило 30 пацијенткиња које су због дијагнозе фиброма материце оперисане на Клиници за гинекологију и акушерство Клиничког центра у Крагујевцу. Од јајовода сваке пацијенткиње припремане су две врсте препарата: препарати ампуле и препарати истмуса хуманог јајовода. Испитиване су промене спонтаних контракција изолованих препарата ампуле и истмуса изазване растућим концентрацијама селективних инхибитора поновног преузимања серотонина.

**Резултати:** Есциталопрам (у концентрацијама од  $0,9 \times 10^{-9}$  M/L до  $1,4 \times 10^{-6}$  M/L) је изазвао концентрацијски-зависно повећање спонтаних контракција изолованих ампула ( $EC_{50} = 1,20 \pm 1,06 \times 10^{-8}$  M/L,  $r = 0,580$ ,  $p < 0,05$ ) ( $F = 2,980$ ,  $df_1 = 6$ ,  $df_2 = 28$ ,  $p < 0,05$ ). Пароксетин (у концентрацијама од  $1,2 \times 10^{-9}$  M/L до  $5,1 \times 10^{-5}$  M/L) је изазвао концентрацијски-зависно повећање спонтаних контракција изолованих препарата истмуса ( $EC_{50} = 7,01 \pm 3,50 \times 10^{-8}$  M/L,  $r = 0,500$ ,  $p < 0,05$ ) ( $F = 2,350$ ,  $df_1 = 9$ ,  $df_2 = 40$ ,  $p < 0,05$ ). Флуоксетин, циталопрам и сертралин нису испољили значајан ефекат у концентрацијском опсегу у којем су коришћени у експериментима.

**Закључак:** Селективни инхибитори поновног преузимања серотонина се разликују међусобно у погледу њиховог потенцијала да утичу на мотилитет хуманог јајовода. Есциталопрам и пароксетин имају јасан стимулативни ефекат који може ометати функционисање јајовода и потенцијално смањити плодност жена у репродуктивном периоду.

**Датум прихватања теме од стране ННВ:** 30.05.2018. године  
**ДП**

**Датум одбране:**  
**ДО**

**Чланови комисије:**  
**КО**

1. Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник;
2. Проф. др Александра Димитријевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан;
3. Проф. др Радмила Величковић Радовановић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармација-Фармакокинетика, члан.

**KEY WORDS DOCUMENTATION****UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC****FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC****Accession number:**

ANO

**Identification number:**

INO

**Documentation type:**

DT

Monographic publication

**Type of record:**

TR

Textual printed material

**Contents code:**

CC

PhD thesis

**Author:**

AU

Miloš Milosavljević

**Mentor/co-mentor**

MN

Associate Professor Marko Folić, MD, PhD

**Title:**

TI

Pharmacological analysis of the effects of selective serotonin reuptake inhibitors on human oviduct motility.

**Language of text:**

LT

Serbian (Cyrillic)

**Language of abstract:**

LA

Serbian (Cyrillic)/English

**Country of publication:**

CP

Serbia

**Locality of publication:**

LP

Central Serbia

**Publication year:**

PY

2019

**Publisher:**

PU

Author reprint

**Publication place:**

PP

34 000 Kragujevac, Serbia  
Svetozara Markovića 69**Physical description:**

PD

155 pages, 10 chapters, 9 pictures, 26  
figures, 1 table, 239 references**Scientific field:**

SF

Medicine

**Scientific discipline:**  
**SD**

Pharmacology

**Subject/key words:**  
**SKW**

Fluoxetine, paroxetine, citalopram, escitalopram, sertraline, selective serotonin reuptake inhibitors, Fallopian tube

**UDC**

**Holding data:**  
**HD**

Library of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Svetozara Markovića 69, 34000 Kragujevac, Serbia

**Note:**  
**N**

**Abstract:**  
**AB**

**Introduction:** Selective serotonin reuptake inhibitors affect the smooth muscle cells of animal origin primarily through the blocking of the voltage-dependent sodium, potassium and calcium channels, but also through certain effects on muscarinic, adrenergic and serotonergic receptors. The aim of this research was to investigate the potential effects of selective serotonin reuptake inhibitors on motility of the isolated Fallopian tubes preparations.

**Material and method:** An experimental study on isolated organs of human origin was conducted. The study population consisted of 30 patients who were operated at the Clinic for Gynecology and Obstetrics of Clinical Centre of Kragujevac because of diagnosis of uterine fibroids. From the Fallopian tube of each patient, two types of preparations were prepared: preparations of ampulla and preparations of isthmus. Changes in spontaneous contractions of isolated preparations of ampulla and isthmus caused by increasing concentrations of selective serotonin reuptake inhibitors were studied.

**Results:** Escitalopram (from  $0,9 \times 10^{-9}$  M/L to  $1,4 \times 10^{-6}$  M/L) produced concentration-dependent increase of spontaneous contractions of the isolated preparations of ampulla ( $EC_{50} = 1,20 \pm 1,06 \times 10^{-8}$  M/L,  $r = 0,580$ ,  $p < 0,05$ ) ( $F = 2,980$ ,  $df_1 = 6$ ,  $df_2 = 28$ ,  $p < 0,05$ ). Paroxetine (from  $1,2 \times 10^{-9}$  M/L to  $5,1 \times 10^{-5}$  M/L) produced concentration-dependent increase of spontaneous contractions of the isolated preparations of isthmus ( $EC_{50} = 7,01 \pm 3,50 \times 10^{-8}$  M/L,  $r = 0,500$ ,  $p < 0,05$ ) ( $F = 2,350$ ,  $df_1 = 9$ ,  $df_2 = 40$ ,  $p < 0,05$ ). Fluoxetine, citalopram and sertraline did not produce significant effect throughout the concentration range used in the experiments.

**Conclusion:** Selective serotonin reuptake inhibitors differ among themselves in regard to their potential to affect motility of the Fallopian tubes. Escitalopram and paroxetine have clear stimulating effect which may interfere with functioning of the Fallopian tubes, and potentially impair fertility of the women in reproductive period of life.

**Accepted by the Scientific Board on:**  
**ASB**

30.05.2018.

**Defended on:**  
**DE**

**Thesis defended board**  
**(Degree/name/surname/title/faculty)**  
**DB**

1. Full Professor Slobodan Janković, MD, PhD, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, chairman;
2. Associate Professor Aleksandra Dimitrijević, MD, PhD, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, member;
3. Full Professor Radmila Veličković Radovanović, MD, PhD, Faculty of Medicine, University of Niš, member.

## Образац 1. Изјава аутора о оригиналности докторске дисертације

Образац 1

## ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Милош Милосављевић \_\_\_\_\_, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

"Фармаколошка анализа ефеката селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет хуманог јајовода"

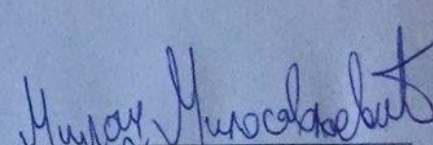
која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу \_\_\_\_\_, 04.09.2019 године,

  
\_\_\_\_\_   
потпис аутора



## Образац 2. Изјава аутора о искоришћавању докторске дисертације

Образац 2

## ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Милош Милосављевић \_\_\_\_\_,

- дозвољавам
- не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

"Фармаколошка анализа ефеката селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет хуманог јајовода"

која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

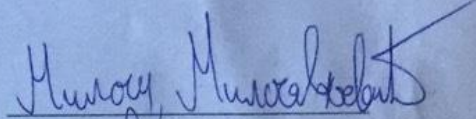
- дозвољавам
- не дозвољавам<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Крагујевцу \_\_\_\_\_, 04. 09 2019. године,

  
попис аутора

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org/rs/>

## Радови који су били услов за пријаву завршене докторске дисертације

Received: 24 April 2019 | Revised: 16 May 2019 | Accepted: 31 May 2019

DOI: 10.1111/1440-1681.13118

## ORIGINAL ARTICLE

Other



WILEY

## Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on motility of isolated fallopian tube

Miloš N. Milosavljević<sup>1</sup> | Snezana V. Janković<sup>2</sup> | Slobodan M. Janković<sup>2</sup> | Janko Djurić<sup>3</sup> | Zoran Protrka<sup>3</sup> | Slobodan Arsenijević<sup>3</sup> | Marko Folić<sup>1</sup> | Dobrivoje Stojadinović<sup>4</sup> | Aleksandra Dimitrijević<sup>3</sup><sup>1</sup>Department of Pharmacy, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia<sup>2</sup>Department of Pharmacology and toxicology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia<sup>3</sup>Department of Gynecology and obstetrics, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia<sup>4</sup>Department of Anatomy, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

## Correspondence

Miloš N. Milosavljević, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Svetozara Markovica Street, 69, 34000 Kragujevac, Serbia.  
Email: milosavljevicmilos91@gmail.com

## Funding information

Ministarstvo Prosvete, Nauke i Tehnološkog Razvoja, Grant/Award Number: 175007

## Abstract

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) affect the smooth muscle cells acting on voltage-dependent channels for Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup>, but their action is tissue and species specific. The aim of our study was to investigate effects of selective serotonin reuptake inhibitors on motility of the isolated fallopian tubes. Isolated preparations of isthmus and ampoule were taken from fallopian tubes of 20 women during hysterectomy due to uterine fibroids and then tested for reactivity on increasing concentrations of selective serotonin reuptake inhibitors. Escitalopram (from 0.9 × 10<sup>-9</sup> M/L to 1.4 × 10<sup>-6</sup> M/L) produced concentration-dependent increase of spontaneous contractions of the isolated ampulla (EC50 = 1.20 ± 1.06 × 10<sup>-8</sup> M/L, *r* = 0.580, *P* < 0.05) (*F* = 2.980, *df*<sub>1</sub> = 6, *df*<sub>2</sub> = 28, *P* < 0.05). Paroxetine (from 1.2 × 10<sup>-9</sup> M/L to 5.1 × 10<sup>-5</sup> M/L) produced concentration-dependent increase of spontaneous contractions of the isolated isthmus (EC50 = 7.01 ± 3.50 × 10<sup>-8</sup> M/L, *r* = 0.500, *P* < 0.05) (*F* = 2.350, *df*<sub>1</sub> = 9, *df*<sub>2</sub> = 40, *P* < 0.05). The SSRIs differ among themselves in regard to their potential to affect motility of the fallopian tubes. Escitalopram and paroxetine have clear stimulating effect which may interfere with functioning of the fallopian tubes, and potentially impair fertility if taken by women in reproductive period of life. The other SSRIs tested in the study did not produce significant effect throughout the concentration range used in the experiments.

## KEYWORDS

citalopram, escitalopram, fallopian tubes, fluoxetine, paroxetine, selective serotonin reuptake inhibitors, sertraline, spontaneous contractions

## 1 | INTRODUCTION

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) represent a group of chemically heterogeneous antidepressant drugs that specifically inhibit the reuptake of serotonin in presynaptic nerve endings, thus increasing the concentration of serotonin in the synaptic cleft and enhancing the stimulation of postsynaptic serotonin receptors.<sup>1</sup> The main indication for the use of SSRIs is major depression, followed by obsessive-compulsive disorder, panic attacks, generalized anxiety,

post-traumatic stress disorder, premenstrual dysphoric disorder, and bulimia nervosa, although there are other potential non-psychiatric indication areas for prescribing of this group of antidepressants.<sup>2</sup> The most significant adverse effects of the SSRIs are gastrointestinal, sexual and neuropsychiatric,<sup>3-5</sup> but they are characterized by lower rates of anticholinergic side effects in comparison with tricyclic and heterocyclic antidepressants.<sup>3</sup>

It is known that SSRIs relax intestinal smooth muscle cells.<sup>6,7</sup> It is believed that SSRIs primarily achieve these effects acting on

voltage-dependent channels for sodium ( $\text{Na}^+$ ), potassium ( $\text{K}^+$ ) and calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) ions. Throughout the concentration range from 0.5 to 50  $\mu\text{mol/L}$  (which includes concentrations necessary for main actions of SSRIs on central nervous system), fluoxetine and citalopram exhibit depressant effects on  $\text{Ca}^{2+}$  and  $\text{Na}^+$  channels, while at concentrations of 0.1–10  $\mu\text{mol/L}$  they cause relaxation of vascular and intestinal smooth muscles.<sup>8</sup> Fluoxetine also causes dose-dependent contractions of smooth muscle cells from the stomach, in the first place of cells localized in the fundus, followed by those in antral and pyloric part; possible mechanisms of the fluoxetine action involve interaction with a muscarinic,  $\alpha$ -adrenergic and serotonergic receptors on membranes of the smooth muscle cells.<sup>9</sup> Recent studies have shown that escitalopram,<sup>10</sup> sertraline,<sup>11</sup> and fluvoxamine<sup>12</sup> inhibit potassium channels on the smooth muscle cells from the coronary arteries, reducing the amplitude of potassium ion currents.

The effects of SSRIs on motility were mainly tested on the isolated animal organs.<sup>10–12</sup> Potential effects that SSRIs might have on the motility of human hollow organs, including fallopian tubes, are still largely unknown. As SSRIs are the first-line therapeutic option for treatment of depression, which is becoming more and more common in women of child-bearing age,<sup>13,14</sup> testing the potential impact of these drugs on motility of the human oviduct may have great clinical implications. The aim of our study was to investigate effects of SSRIs on motility of isolated fallopian tubes taken from women undergoing hysterectomy due to uterine fibroids.

## 2 | RESULTS

### 2.1 | Isolated preparations of ampulla

Preparations from all patients showed spontaneous activity which was composed of slow phasic contractions with amplitude of  $3.23 \pm 2.81$  mN (2.81 mN = standard deviation, SD) and frequency of 1 to 3 cycles per minute. The average area under the curve (AUC) was  $82.7 \pm 21.2$  mN/min (21.2 mN = SD).

The spontaneous change in phasic activity of the isolated ampulla was not observed after 2 hours of follow-up ( $F = 0.261$ ,  $df_1 = 7$ ,  $df_2 = 40$ ,  $P > 0.05$ ).

Escitalopram (from  $0.9 \times 10^{-9}$  M/L to  $1.4 \times 10^{-6}$  M/L) produced concentration-dependent increase of spontaneous contractions of the isolated ampulla ( $\text{EC}_{50} = 1.20 \pm 1.06 \times 10^{-8}$  M/L,  $r = 0.580$ ,  $P < 0.05$ ) ( $F = 2.980$ ,  $df_1 = 6$ ,  $df_2 = 28$ ,  $P < 0.05$ ) (Figures 1 and 2). Citalopram (from  $0.9 \times 10^{-9}$  M/L to  $4.8 \times 10^{-5}$  M/L) (Figure 3), sertraline (from  $1.2 \times 10^{-9}$  M/L to  $5.6 \times 10^{-5}$  M/L), fluoxetine (from  $1.2 \times 10^{-9}$  M/L to  $5.6 \times 10^{-5}$  M/L) and paroxetine (from  $1.2 \times 10^{-9}$  M/L to  $5.1 \times 10^{-5}$  M/L) did not affect spontaneous contractions of the isolated fallopian tube ampulla ( $F = 1.510$ ,  $df_1 = 9$ ,  $df_2 = 50$ ,  $P > 0.05$ ;  $F = 1.750$ ,  $df_1 = 9$ ,  $df_2 = 40$ ,  $P > 0.05$ ;  $F = 0.820$ ,  $df_1 = 9$ ,  $df_2 = 40$ ,  $P > 0.05$ , and  $F = 0.290$ ,  $df_1 = 9$ ,  $df_2 = 40$ ,  $P > 0.05$ , respectively).

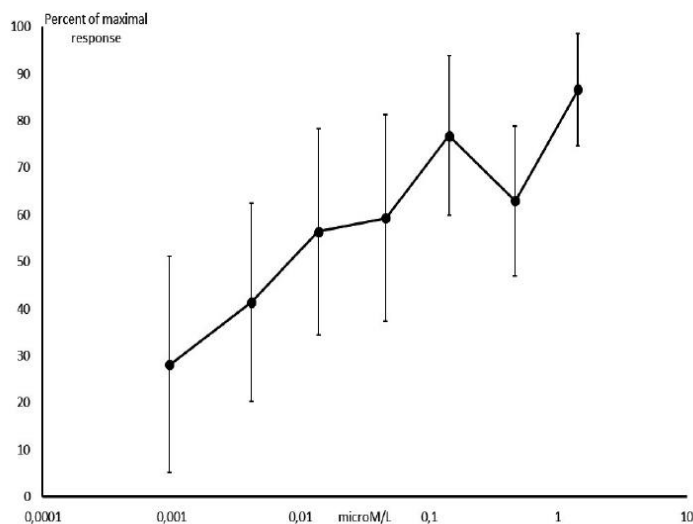
DMSO (from  $5.6 \times 10^{-6}$  M/L to  $3.2 \times 10^{-4}$  M/L) produced concentration-dependent inhibition of spontaneous contractions of the isolated ampulla ( $\text{EC}_{50} = 3.10 \pm 0.02 \times 10^{-4}$  M/L,  $r = 0.430$ ,  $P < 0.05$ ) ( $F = 11.310$ ,  $df_1 = 9$ ,  $df_2 = 40$ ,  $P < 0.01$ ).

### 2.2 | Isolated preparations of isthmus

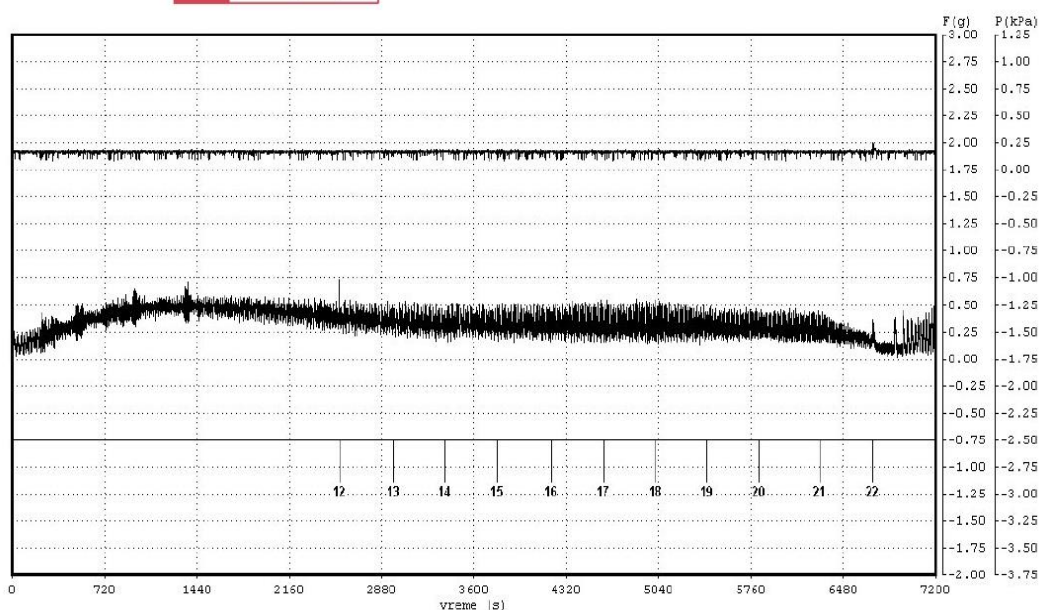
Preparations from all patients showed spontaneous activity which consisted of slow phasic contractions with amplitude of  $4.02 \pm 3.53$  mN (3.53 mN = standard deviation, SD) and frequency of 1 to 3.5 cycles per minute. The average AUC was  $81.2 \pm 33.5$  mN/min (33.5 mN = SD).

The spontaneous change in phasic activity of isolated isthmus was not observed after 2 hours of follow-up ( $F = 0.939$ ,  $df_1 = 8$ ,  $df_2 = 28$ ,  $P > 0.05$ ).

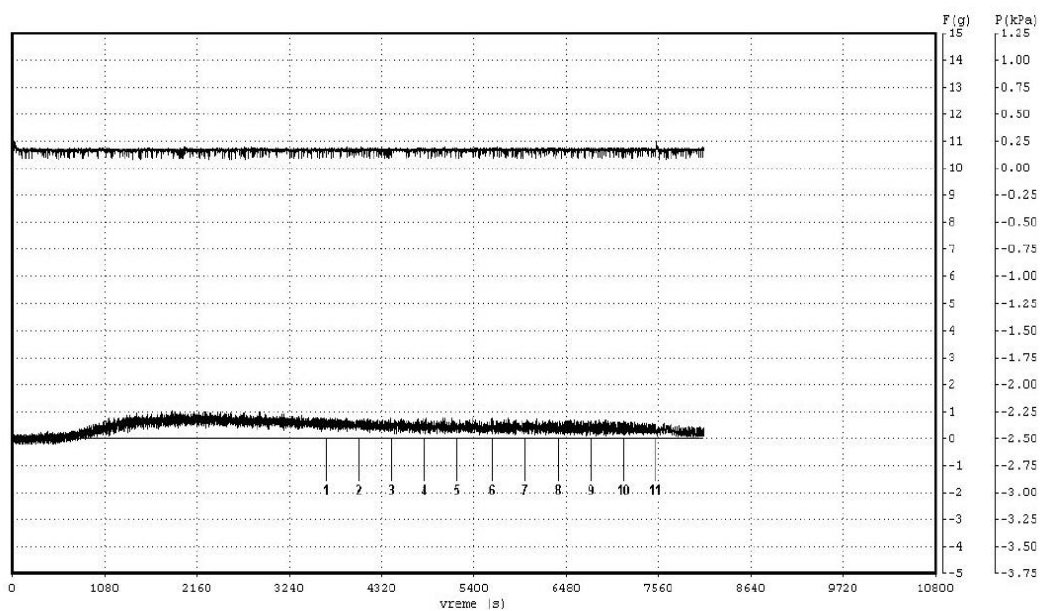
Paroxetine (from  $1.2 \times 10^{-9}$  M/L to  $5.1 \times 10^{-5}$  M/L) produced concentration-dependent increase of spontaneous contractions of the isolated isthmus ( $\text{EC}_{50} = 7.01 \pm 3.50 \times 10^{-8}$  M/L,  $r = 0.500$ ,  $P < 0.05$ )



**FIGURE 1** Increase in spontaneous activity of the Fallopian tube ampulla caused by escitalopram ( $n = 6$ ). Error bars are standard deviations



**FIGURE 2** Experimental recording of escitalopram effect on spontaneous motility of the isolated fallopian tube ampulla (the lower line is actual recording; the upper straight line is reference for background noise, as it was recording signal from another transducer not connected to the isolated organ). Numbers from 12 to 21 denote doses of escitalopram added cumulatively to the organ bath; number 22 denotes washing of the organ bath. 'vreme' = time in seconds



**FIGURE 3** Experimental recording of citalopram effect on spontaneous motility of the isolated fallopian tube ampulla (the lower line is actual recording; the upper straight line is reference for background noise, as it was recording signal from another transducer not connected to the isolated organ). Numbers from 1 to 10 denote doses of citalopram added cumulatively to the organ bath; number 11 denotes washing of the organ bath. 'vreme' = time in seconds

( $F = 2.350$ ,  $df_1 = 9$ ,  $df_2 = 40$ ,  $P < 0.05$ ) (Figures 4 and 5). Citalopram (from  $1.0 \times 10^{-9}$  M/L to  $4.8 \times 10^{-5}$  M/L), escitalopram (from  $1.0 \times 10^{-9}$  M/L to  $4.6 \times 10^{-5}$  M/L), fluoxetine (from  $1.1 \times 10^{-9}$  M/L to  $5.6 \times 10^{-5}$  M/L) (Figure 6) and sertraline (from  $1.2 \times 10^{-9}$  M/L to  $5.2 \times 10^{-5}$  M/L) did

not affect spontaneous contractions of the isolated fallopian tube isthmus ( $F = 0.790$ ,  $df_1 = 9$ ,  $df_2 = 40$ ,  $P > 0.05$ ;  $F = 0.880$ ,  $df_1 = 9$ ,  $df_2 = 40$ ,  $P > 0.05$ ;  $F = 0.990$ ,  $df_1 = 9$ ,  $df_2 = 50$ ,  $P > 0.05$ ; and  $F = 1.360$ ,  $df_1 = 9$ ,  $df_2 = 50$ ,  $P > 0.05$ , respectively).

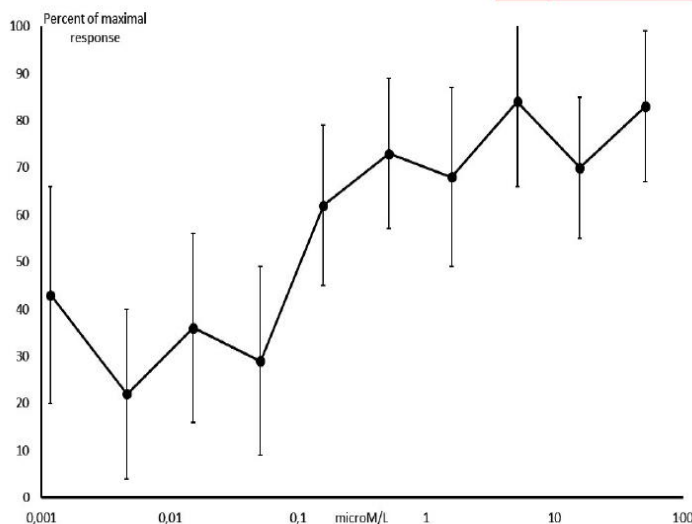


FIGURE 4 Increase in spontaneous activity of the Fallopian tube isthmus caused by paroxetine (n = 6). Error bars are standard deviations

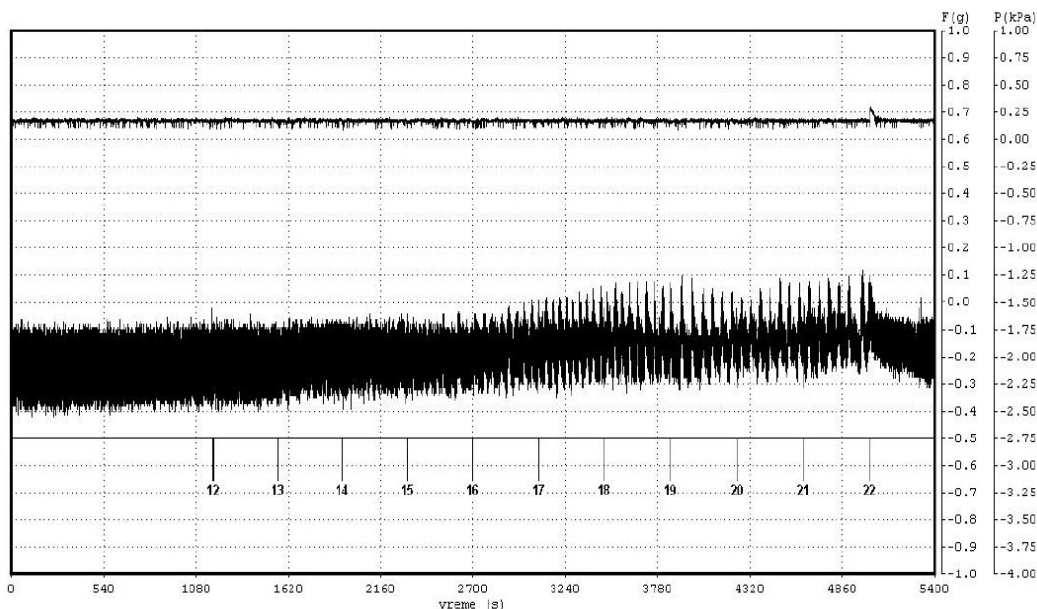


FIGURE 5 Experimental recording of paroxetine effect on spontaneous motility of the isolated fallopian tube isthmus (the lower line is actual recording; the upper straight line is reference for background noise, as it was recording signal from another transducer not connected to the isolated organ). Numbers from 12 to 21 denote doses of paroxetine added cumulatively to the organ bath; number 22 denotes washing of the organ bath. 'vreme' = time in seconds

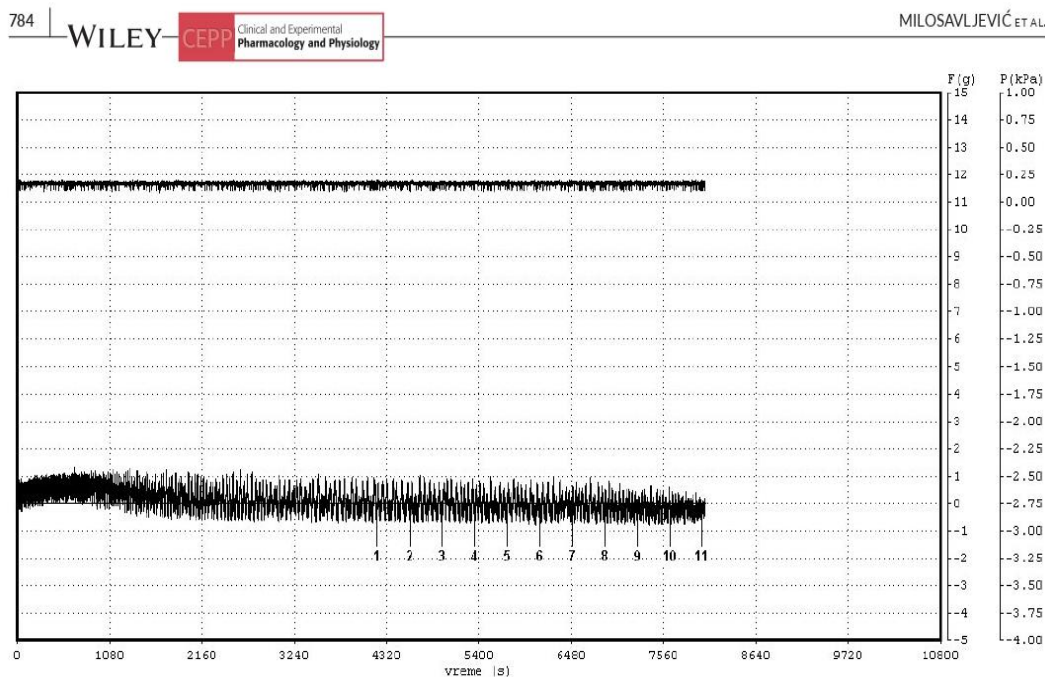
DMSO (from  $5.6 \times 10^{-6}$  M/L to  $3.2 \times 10^{-4}$  M/L) did not affect spontaneous contractions of the isolated isthmus ( $F = 1.410$ ,  $df_1 = 9$ ,  $df_2 = 50$ ,  $P > 0.05$ ).

### 3 | DISCUSSION

In our study, only escitalopram and paroxetine showed a clear stimulatory effect on spontaneous contraction of the ampullary

and isthmic segments of the fallopian tubes taken from postmenopausal women. The other SSRIs tested in the study did not produce significant effect throughout the concentration range used in the experiments.

In addition to inhibition of serotonin reuptake that is common to all SSRIs, some of these antidepressants also have other effects, primarily at the level of smooth muscle cells<sup>6</sup> and specificity of these effects is predominantly the result of significant differences in their chemical structures.<sup>3</sup> The studies conducted on animal models have



**FIGURE 6** Experimental recording of fluoxetine effect on spontaneous motility of the isolated fallopian tube isthmus (the lower line is actual recording; the upper straight line is reference for background noise, as it was recording signal from another transducer not connected to the isolated organ). Numbers from 1 to 10 denote doses of fluoxetine added cumulatively to the organ bath; number 11 denotes washing of the organ bath. 'vreme' = time in seconds

shown that fluoxetine causes dilatation of cerebral arterioles<sup>15</sup> and skeletal muscle arterioles,<sup>16</sup> as well as inhibition of the potassium-induced contraction of the isolated uterine artery.<sup>16</sup> A group of authors from South Korea showed that escitalopram,<sup>10</sup> sertraline,<sup>11</sup> and fluvoxamine<sup>12</sup> cause dose-dependent inhibition of voltage-dependent potassium channels and consequent vasoconstriction in coronary arterial smooth muscle cells of rabbits. On the other hand, in the same studies paroxetine did not affect the contractility of coronary smooth muscle cells. The results of other authors suggest that paroxetine has an effect on intestinal motility, since it caused a dose-dependent reduction in the contractility of the ileal smooth muscle cells.<sup>7</sup> These results clearly show that paroxetine and other SSRIs have species- and tissue-specific effects, which could be manifested as relaxation or contraction, depending on architectonics of nervous plexuses in the walls of hollow organs and their connections with smooth muscle cells. Only further analysis of paroxetine contractile effects on the fallopian tubes with specific agonists and antagonists of receptors for numerous neurotransmitters and hormones could give us clear insight to the mechanism of the paroxetine action observed in our experiments. However, why ampulla mechanical activities are potentiated only by escitalopram and isthmus mechanical activities are potentiated only by paroxetine could not be explained with the current state of knowledge. Paroxetine was found to have contractile effects on guinea-pig urethra, while other SSRIs did not,<sup>17</sup> and citalopram was the only SSRI that did not inhibit acetylcholine-induced contractions of guinea-pig urinary bladder,<sup>18</sup> suggesting outstanding pro-contractile effect of these two drugs on smooth muscles; but we cannot progress further from these observations

when trying to understand selectivity of their action on contractility of the fallopian tube ampulla and isthmus.

It has been observed that use of antidepressants in general by women with depression or anxiety reduces fertility and the probability of conception in the reproductive period.<sup>19,20</sup> However, the mechanism by which antidepressants reduce the fertility of women has not been fully clarified.<sup>19</sup> It seems that a reduction in fertility in these women could be explained (at least partly) by the effect of antidepressant on the motility of the fallopian tubes. The fallopian tube is a transit site for both ovum and spermatozoa, as well as a site of fertilization and early development of an embryo.<sup>21</sup> The transport function of the fallopian tube is achieved by muscular contractions and activity of cilia. It is known that progesterone inhibits spontaneous muscle cell contraction of the fallopian tube, which disrupts physiological transport of sperm through the tube.<sup>22</sup> In addition to progesterone and oral contraceptives, it has been shown that noradrenaline,<sup>23</sup> calcium channel blockers,<sup>24</sup> and some anti-epileptics (carbamazepine and lamotrigine)<sup>25</sup> also have an inhibitory effect on spontaneous contractions of the human oviduct, which may lead to reduction of fertility. On the other hand, an increase of phasic contractility of the human oviduct above the physiological level may also have a negative effect on fertility. It is necessary that the sperm is stored for some time in the fallopian tube in order to complete the process of capacitation and sperm maturation, which requires interaction with the oviductal epithelium.<sup>26</sup> Retention of sperm within the fallopian tube may extend the availability of viable sperm and increase the chance of successful fertilization.<sup>27</sup> Increased spontaneous motility could lead to premature transfer of

sperm and consequently unsuccessful fertilization of the ovum. Also, prolonged spasms of isthmus can lead to the retention of fertilized ovum, which can also be one of the ways to induce infertility.<sup>28</sup> From this point of view, we may speculate that choosing SSRIs which do not increase spontaneous motility of the fallopian tubes for treatment of depression and other disorders in women of child-bearing age may decrease the risk of infertility.

The SSRIs are the most commonly prescribed medications to women in reproductive age (18–44 years), and it is believed that about 11% of women take this type of medication,<sup>20</sup> because prevalence of depression in this population varies from 11% to 18%. Infertile women are more likely to have depression that requires administration of the SSRIs (estimated rate of use was 19%), and although studies about the effect of these drugs on pregnancy rate in females who have undergone *in vitro* fertilization are sparse, it has been shown in a retrospective chart-review study that those who were using SSRIs achieved a 46% pregnancy rate in comparison with a 63% rate in those who did not use antidepressants.<sup>29</sup> The studies of fertilization rate in women taking SSRIs who did not use assisted reproduction technology are inconclusive for the time being, but the high prevalence of depression and high utilization rate of SSRIs create an opportunity for these drugs to interfere with several processes essential for fertilization, including motility of the fallopian tubes.

There are several limitations of our study. First, due to the limited number of available isolated preparations we were not able to test the observed contractile effects of SSRIs on certain specific receptor types (adrenergic, cholinergic, etc.) and therewith explore their mechanism of action. Second, for the same reason as above, we could not have tested whether sodium channel blockers may modify the effects observed with escitalopram and paroxetine, leaving the exact site of their action (on membranes of smooth muscle cells or on nerve fibres) unconfirmed.

In conclusion, SSRIs differ among themselves in regard to their potential to affect motility of the fallopian tubes. Escitalopram and paroxetine have a clear stimulating effect which may interfere with the functioning of the fallopian tubes, and potentially impair fertility if taken by women in the reproductive period of life. Although further studies are necessary to confirm the contractile effects of escitalopram and paroxetine on fallopian tubes in each of the phases of the menstrual cycle separately and to explore the mechanisms of the contractile effect, avoidance of their use in females who suffer from infertility should be considered by prescribers.

## 4 | METHODS

### 4.1 | Patients

Fallopian tubes were taken from 20 female patients (one tube per patient) during abdominal hysterectomy with adnexectomy. All patients underwent surgery because of extensive uterine fibroids which caused prolonged uterine bleeding. The patients could not recall a regular menstrual bleeding for at least 6 months prior

to hospital admission. The mean age of the patients was 54.11 ± 8.21 years, with the range 40–66 years. The Ethics Committee of Clinical Centre 'Kragujevac', Serbia, approved the study, and the patients signed informed consent forms.

The patients were operated during 2018 at the Gynecological Clinic of Clinical Centre 'Kragujevac' in Kragujevac, Serbia. None of the patients received sex hormones for at least 2 months prior to the operation. The operations were performed under balanced general anaesthesia with gas N<sub>2</sub>O, opioid fentanyl and neuroleptic droperidol. The anaesthesia was induced by intravenous injection of thiopental sodium, and muscle relaxation achieved by rocuronium. All patients were pre-medicated with 0.5 mg of atropine subcutaneously.

After clamping the blood supply and resecting a fallopian tube it was placed in 250 mL dish filled with De Jalons solution (154 mmol/L NaCl, 5.95 mmol/L NaHCO<sub>3</sub>, 5.63 mmol/L KCl, 0.54 mmol/L CaCl<sub>2</sub>•2H<sub>2</sub>O, 2.78 mmol/L glucose) which was gassed (95% O<sub>2</sub> and 5% CO<sub>2</sub>, 5 mL/min) and transported to the laboratory.

### 4.2 | Isolated preparations

Twenty minutes after taking a fallopian tube in the operating room the isolated preparations were mounted in an isolated organ bath. Two types of fallopian tube preparations were isolated: isthmus and ampulla. The serosa was removed from both the isthmus and the ampullary preparations. The isthmus preparations with the following measures were used in the experiments: 4.2 cm length, 1.2 mm wall thickness and 1.1 mm lumen diameter. Ampullary preparations with the following measures were used in the experiments: 5.2 cm length, 1.2 mm wall thickness and 5–6 mm lumen diameter. Both types of preparations were mounted in an organ bath longitudinally, and opposite walls of the preparation were attached to the bath bottom and the transducer, respectively.

### 4.3 | The bath and the transducer

The isolated preparations were mounted in 75 mL isolated organ bath, filled with De Jalons solution (154 mmol/L NaCl, 5.95 mmol/L NaHCO<sub>3</sub>, 5.63 mmol/L KCl, 0.54 mmol/L CaCl<sub>2</sub>•2H<sub>2</sub>O, 2.78 mmol/L glucose), maintained at 37°C and gassed with mixture of 95% O<sub>2</sub> and 5% CO<sub>2</sub>. The tension of the isolated preparations was continuously recorded with the isometric transducer (Palmer Bio Science, Los Angeles, CA, USA) and registered on personal computer using Majk Electronic interface and software (Majk Electronic, Mladenovac, Serbia). The isolated preparations were given a passive load of 1 mN and allowed to equilibrate for 1 hour before start of an experiment.

### 4.4 | The agonists

The AUC was used as a measure of spontaneous contractions of the isolated preparations. The effects of experimental substances on area under the spontaneous contractions curve were recorded.



In the beginning of each experiment, at least one hour of spontaneous activity was recorded, in order to observe for spontaneous changes of phasic contractions. The test substances were added to the isolated organ bath cumulatively, without washing between the subsequent doses. The interval between two adjacent doses was always 5–6 minutes. After cumulating all doses of a substance, the bath was washed three times, and the isolated preparation was allowed to rest for further 30 minutes. The effect of each experimental substance was observed on at least six isolated preparations, taken from different individuals.

#### 4.5 | Substances

The following substances were used in the study: sertraline, fluoxetine, paroxetine, citalopram and escitalopram. All mentioned substances were purchased from Sigma-Aldrich (St Louis, MO, USA). Fluoxetine, paroxetine, citalopram and escitalopram were dissolved and diluted in water, while sertraline was dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO). Control experiments with DMSO were performed to differentiate its effects on motility of the isolated fallopian tubes from those of sertraline.

#### 4.6 | Statistics

The effect of each concentration of a test-substance on spontaneous contractions was expressed as a percentage of the maximum effect obtained with that substance, and used for construction of the concentration–response curve. The concentration–response relationship was determined by linear regression on logarithmically transformed data calculated according to the method of least squares. The range of values used for the linear regression was from 15% to 85% of the maximal response, in the more linear part of the curve. The concentration of an agonist eliciting 50% of its own maximum response (EC<sub>50</sub>) and its confidence limits (1.96 × standard error) were determined graphically for each curve by linear interpolation.

The significance of changes in phasic activity of the isolated preparations was tested by one-way analysis of variance.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

This study was partially financed by Grant No 175007 given by Serbian Ministry of Education, Science and Technological Development.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare there is no conflict of interest.

#### ORCID

Miloš N. Milosavljević  <https://orcid.org/0000-0002-1786-1507>

#### REFERENCES

1. Yue JK, Burke JF, Upadhyayula PS, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for treating neurocognitive and neuropsychiatric disorders following traumatic brain injury: an evaluation of current evidence. *Brain Sci.* 2017;7(8):93.
2. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27(1):85–102.
3. Carrasco JL, Sandner C. Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview. *Int J Clin Pract.* 2005;59(12):1428–1434.
4. Higgins A, Nash M, Lynch AM. Antidepressant-associated sexual dysfunction: impact, effects, and treatment. *Drug Healthc Patient Saf.* 2010;2:141–150.
5. Wilens TE, Biederman J, Kwon A, et al. A systematic chart review of the nature of psychiatric adverse events in children and adolescents treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2003;13(2):143–152.
6. Khin PP, Zaw TS, Sohn UD. Signal transduction underlying the inhibitory mechanism of fluoxetine on electrical field stimulation response in rat ileal smooth muscle. *Pharmacology.* 2017;99(5–6):216–225.
7. Afzal A, Ajmal K, Shakir S, Khan BT, Ara I. Paroxetine: an update of response on intestinal motility. *J Pak Med Assoc.* 2016;66(3):240–242.
8. Pachter P, Kecskeméti V. Cardiovascular effects of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Orv Hetil.* 2004;145(8):425–431.
9. James AN, Ryan JP, Parkman HP. Effects of the selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine, on regional gastric contractility. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17(1):76–82.
10. Kim HS, Li H, Kim HW, et al. Escitalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, inhibits voltage-dependent K<sup>(+)</sup> channels in coronary arterial smooth muscle cells. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2017;21(4):415–421.
11. Kim HS, Li H, Kim HW, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor sertraline inhibits voltage-dependent K<sup>(+)</sup> channels in rabbit coronary arterial smooth muscle cells. *J Biosci.* 2016;41(4):659–666.
12. Hong DH, Li H, Kim HS, et al. The effects of the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine on voltage-dependent K<sup>(+)</sup> channels in rabbit coronary arterial smooth muscle cells. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(8):1208–1213.
13. Molenaar NM, Brouwer ME, Duvekot JJ, et al. Antidepressants during pregnancy: guideline adherence and current practice amongst Dutch gynaecologists and midwives. *Midwifery.* 2018;61:29–35.
14. Alqahtani AH, Al Khedair K, Al-Jeheiman R, Al-Turki HA, Al Qahtani NH. Anxiety and depression during pregnancy in women attending clinics in a University Hospital in Eastern province of Saudi Arabia: prevalence and associated factors. *Int J Womens Health.* 2018;10:101–108.
15. Ofek K, Schoknecht K, Melamed-Book N, Heinemann U, Friedman A, Soreq H. Fluoxetine induces vasodilatation of cerebral arterioles by co-modulating no/muscarinic signalling. *J Cell Mol Med.* 2012;16(2736):2744.
16. Velasco A, Alamo C, Hervás J, Carvajal A. Effects of fluoxetine hydrochloride and fluvoxamine maleate on different preparations of isolated guinea pig and rat organ tissues. *Gen Pharmacol.* 1997;28:509–512.
17. Obara K, Imanaka S, Fukuhara H, et al. Evaluation of the potentiating effects of antidepressants on the contractile response to noradrenaline in guinea pig urethra smooth muscles. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019;46(5):444–455.
18. Uno J, Obara K, Suzuki H, et al. Inhibitory effects of antidepressants on acetylcholine-induced contractions in isolated guinea pig urinary bladder smooth muscle. *Pharmacology.* 2017;99(1–2):89–98.

19. Casilla-Lennon MM, Meltzer-Brody S, Steiner AZ. The effect of antidepressants on fertility. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):314.e1-314.e5.
20. Domar AD, Moragianni VA, Ryley DA, Urato AC. The risks of selective serotonin reuptake inhibitor use in infertile women: a review of the impact on fertility, pregnancy, neonatal health and beyond. *Hum Reprod*. 2013;28(1):160-171.
21. Downing SJ, Tay JI, Maguiness SD, Watson A, Leese HJ. Effect of inflammatory mediators on the physiology of the human Fallopian tube. *Hum Fertil (Camb)*. 2002;5(2):54-60.
22. Wångren K, Stavreus-Evers A, Olsson C, Andersson E, Gemzell-Danielsson K. Regulation of muscular contractions in the human Fallopian tube through prostaglandins and progestagens. *Hum Reprod*. 2008;23(10):2359-2368.
23. Helm G, Owman C, Sjöberg NO, Wallis B. Motor activity of the human Fallopian tube in vitro in relation to plasma concentration of oestradiol and progesterone, and the influence of noradrenaline. *J Reprod Fertil*. 1982;64(1):233-242.
24. László A, Nádasy GL, Monos E, Zsolnai B. Effect of pharmacological agents on the activity of the circular and longitudinal smooth muscle layers of human fallopian tube ampullar segments. *Acta Physiol Hung*. 1988;72(1):123-133.
25. Jankovic SM, Jankovic SV, Kostic J, Kostic I, Jakovljevic M. Inhibitory effects of selected antiepileptics on spontaneous motility of isolated human oviducts. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(9):707-712.
26. Suarez SS, Pacey AA. Sperm transport in the female reproductive tract. *Hum Reprod Update*. 2006;12(1):23-37.
27. Lyons RA, Saridogan E, Djahanbakhch O. The reproductive significance of human Fallopian tube cilia. *Hum Reprod Update*. 2006;12(4):363-372.
28. Ekerhovd E, Norström A. Involvement of a nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway in control of fallopian tube contractility. *Gynecol Endocrinol*. 2004;19(5):239-246.
29. Klock SC, Sheinin S, Kazer R, Zhang X. A pilot study of the relationship between selective serotonin reuptake inhibitors and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 2004;82:968-969.

**How to cite this article:** Milosavljević MN, Janković SV, Janković SM, et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on motility of isolated fallopian tube. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019;46:780-787.  
<https://doi.org/10.1111/1440-1681.13118>



## Reslizumab versus placebo for poorly controlled, severe eosinophilic asthma: meta-analysis

Reslizumab u odnosu na placebo za neadekvatno kontrolisanu, tešku eozinofilnu astmu: meta-analiza

Miloš N. Milosavljević, Slobodan M. Janković, Ana V. Pejčić,  
Jasmina R. Milovanović, Valentina D. Opančina, Marina J. Kostić

University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Kragujevac, Serbia

### Abstract

**Background/Aim.** Reslizumab is humanized monoclonal antibody produced by recombinant DNA technology which binds to circulating interleukin-5 (IL-5) and down-regulates the IL-5 signaling pathway. Reslizumab is indicated for the add-on maintenance treatment of patients 18 years and older with severe eosinophilic asthma phenotype whose symptoms were inadequately controlled with inhaled corticosteroids. The aim of this meta-analysis was to assess the efficacy and safety of reslizumab compared to placebo in patients suffering from inadequately controlled, moderate-to-severe asthma with elevated blood eosinophil counts. **Methods.** Our meta-analysis was based on systematic search of literature and selection of high-quality evidence according to pre-set inclusion and exclusion criteria. The effects of reslizumab and placebo were summarized using Review Manager (RevMan) 5.3.5 and heterogeneity was assessed by the Cochrane Q test and  $I^2$  values. Several types of bias were assessed and publication bias shown by Funnel plot and Egger's regression. **Results.** The meta-analysis in-

cluded 5 randomized, placebo-controlled clinical trials. Reslizumab 3.0 mg/kg produced substantial improvements in forced expiratory volume in 1. second (FEV<sub>1</sub>) (mean difference 0.15 [0.10, 0.21]) and in forced vital capacity (FVC) (mean difference 0.21 [0.09, 0.32]) over the 15 or 16-week treatment period, substantial decrease versus placebo in Asthma Control Questionnaire (ACQ) score (mean difference -0.28 [-0.41, -0.16]), and substantial increase vs. placebo from baseline in Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) total score (mean difference 0.24 [0.06, 0.43]). Also, reslizumab 3.0 mg/kg caused less adverse events versus placebo (OR 0.67 [0.51, 0.88]), especially asthma worsening (OR 0.53 [0.36, 0.77]) or bronchitis (OR 0.42 [0.24, 0.74]). **Conclusion.** On the basis of published clinical trials reslizumab could be considered as an effective and safe therapeutic option for severe, poorly controlled eosinophilic asthma for the time being.

### Key words:

asthma; eosinophilia; anti-asthmatic agents; reslizumab; treatment outcome; meta-analysis as topic.

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Reslizumab je humanizovano monoklonsko antitelo, stvoreno rekombinantnom DNK tehnologijom, koje se vezuje za cirkulišući interleukin 5 (IL-5) i dovodi do nishodne regulacije signalnog puta koji pokreće ovaj interleukin. Reslizumab je indikovao kao dodatna terapija održavanja kod bolesnika starijih od 18 godina sa teškim oblikom eozinofilne astme, čiji simptomi nisu dovoljno kontrolisani inhalacionim kortikosteroidima. Cilj ove meta-analize je bio da proceni efikasnost i bezbednost reslizumaba u poređenju sa placeboom kod bolesnika sa neadekvatno kontrolisanom, umerenom do teškom astmom, i sa povišenim brojem eozinofila u krvi. **Metode.** Naša meta-analiza je zasnovana na sistematskom pretraživanju literature i selekciji dokaza visokog kvaliteta prema prethodno postavljenim kriterijumima za uključivanje i isključivanje. Efekti reslizumaba i placebo

su sumirani pomoću programa *Review Manager* (RevMan) 5.3.5, a heterogenost studija je procenjena Kohranovim Q testom i vrednošću  $I^2$ . Ispitano je nekoliko tipova sklonosti (*bias*), pri čemu je i sklonost za izostavljanje publikacija analizirana pomoću Funnel grafika i Egerove regresije. **Rezultati.** Meta-analiza je uključila pet randomiziranih, placebo-kontrolisanih kliničkih studija. Reslizumab 3.0 mg/kg je doveo do značajnog poboljšanja forsiranog ekspiratornog volumena u 1. sekundi (FEV<sub>1</sub>) (srednja razlika 0,15 [0,10, 0,21]) i forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC-a) (srednja razlika 0,21 [0,09, 0,32]) posle perioda lečenja od 15 do 16 nedelja, značajnog smanjenja u odnosu na placebo *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) zbira (srednja razlika -0,28 [-0,41, -0,16]) i značajnog povećanja u odnosu na placebo od osnovne vrednosti *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) ukupnog zbira (srednja razlika 0,24 [0,06, 0,43]). Takođe, reslizumab 3,0 mg/kg je izazvao manje neželjenih dejstava u

odnosu na placebo (OR 0,67 [0,51, 0,88]), posebno kada je u pitanju pogoršanje astme (OR 0,53 [0,36, 0,77]) ili bronhitis (OR 0,42 [0,24, 0,74]). **Zaključak.** Na osnovu publikovanih kliničkih studija reslizumab se može smatrati efikasnom i bezbednom terapijskom opcijom kod bolesnika sa teškom, neade-

kvatno kontrolisanom eozinofilnom astmom.

#### Кључне речи:

astma; eozinofilija; antiastmatici; reslizumab; lečenje, ishod; meta-analiza.

### Introduction

There are several phenotypes of bronchial asthma according to specific cellular mechanism and characteristics of patients<sup>1,2</sup>. Eosinophilic asthma involves subgroup of adult patients with late onset of disease, with hypereosinophilia in blood ( $> 1,000/\text{mm}^3$ ) and in sputum ( $> 10\%$ ), with severe exacerbations which can be prevented by systematic and not by inhaled corticosteroids. Patients with this "endotype" of asthma have decreased level of atopy and their response on bronchodilators is lower compared to subgroup of patients with allergic asthma<sup>3-5</sup>. This kind of inflammation pathway in asthma where eosinophils dominate positively correlates with much more severe asthma exacerbations, higher rate of hospitalizations which contribute to increase burden of asthma<sup>6</sup>. Real prevalence of the eosinophilic asthma is not known, but it is estimated that 20% of patients with severe asthma would have this "endotype" of asthma<sup>5</sup>. Since eosinophils mainly generate interleukin-5 (IL-5), blockade of pathways involving IL-5 can be effective therapeutic approach in patients with eosinophilic asthma<sup>7</sup>.

Eosinophils exhibit a substantial role in airway remodeling by promoting and sustaining airway inflammation, airway wall thickening, fibrosis and angiogenesis<sup>8,9</sup>. Therefore, suppressing the activity and number of eosinophils could be an important biological approach in the management of severe eosinophilic asthma<sup>10</sup>. IL-5 is a key cytokine for production, survival and maturation of eosinophils<sup>11</sup>. Due to a very specific effect on biology of eosinophils, IL-5 is considered to be an ideal molecular target for the treatment of severe eosinophilic asthma<sup>10,12</sup>. Inhibition of signaling mediated by IL-5 interrupts maturation and survival of eosinophils thus reducing eosinophilic inflammation<sup>12</sup>. Mepolizumab was the first anti-IL-5 antibody that was tested in randomized clinical trials on eosinophilic asthma<sup>13</sup>. Use of mepolizumab decreased exacerbation risk, improved quality of life, lowered eosinophil counts, improved asthma control and lung function in patients with severe eosinophilic asthma in several clinical studies<sup>14</sup>.

Reslizumab is humanized monoclonal antibody produced by recombinant DNA technology which binds to circulating IL-5 and down-regulates the IL-5 signaling pathway<sup>12</sup>. Reslizumab is indicated for the add-on maintenance treatment of patients 18 years and older with severe eosinophilic asthma phenotype whose symptoms were inadequately controlled with inhaled corticosteroids, with or without additional asthma controllers<sup>15</sup>. The recommended dosage regimen is 3 mg/kg once every 4 weeks administered by intravenous infusion over 20–50 min<sup>16</sup>. Although common adverse events of reslizumab are mild or moderate, like headache,

nasopharyngitis and upper respiratory tract infection, reslizumab can also induce very serious adverse events as anaphylaxis<sup>10</sup>. Reslizumab is contraindicated in patients with known hypersensitivity to reslizumab or accompanying excipients<sup>17</sup>.

Although a few clinical trials and one meta-analysis with reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts were published, there are still some unresolved issues concerning all possible outcomes of treatment. Summarizing available evidence about all measures of efficacy and safety of reslizumab in this indication tested in clinical trials would be helpful for planning future studies with reslizumab in asthma. The aim of this meta-analysis was to assess the efficacy and safety of reslizumab compared to placebo in patients suffering from inadequately controlled, moderate-to-severe asthma with elevated blood eosinophil counts.

### Methods

Our study was registered in the international prospective register of systematic reviews and meta-analyses (PROSPERO) under the number CRD42016041459 prior to commencement of the research.

The following criteria for considering studies for this review were used: 1) types of studies – randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials; 2) types of participants – patients of both sex aged 12–75 years, with at least one blood eosinophil count of 400 cells per  $\mu\text{L}$  or higher during a 2–4 week period, or sputum eosinophils of 3% or more, with inadequately controlled asthma (Asthma Control Questionnaire-7 score  $\geq 1.5$ ), taking at least a medium dose of inhaled corticosteroids with or without another controller drug (including oral corticosteroids) and with airway reversibility [ $\geq 12\%$  to short-acting beta-agonist (SABA)]; 3) types of interventions - intravenous infusion of reslizumab 3 mg/kg or of placebo (looking exactly the same as reslizumab) every 4 weeks, for 3 or more doses. Types of outcome measures used in our analysis were: change in forced expiratory volume in 1 second (FEV1) from baseline over 15 or 16 weeks of treatment, change in forced vital capacity (FVC) from baseline, change from baseline in asthma control questionnaire 7-point scale (ACQ-7) score, change from baseline in asthma symptom utility index (ASUI) score, rescue use of blood eosinophil count, asthma quality of life questionnaire (AQLQ) total score, immunogenicity and adverse events types and frequency.

Search methods for identification of studies primarily included electronic databases, and collection of journal articles and books of University Library, University of Kraguje-

vac, Kragujevac, Serbia. Electronic searches of the literature were conducted in Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) (Pub med, coverage from 1966 to present), Scopus/Elsevier (coverage from 1966 to present), Elton B. Stephens Company (EBSCO) (Discovery Service, coverage from 1944 to present), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Wiley Online Library, coverage from 1966 to present) and a registry and results database of clinical studies of human participants ClinicalTrials.gov up to July 20, 2016. Additional searches were conducted up to November the 4th, 2016. The search was limited to articles reporting results from patients older than 12 years. Electronic databases were searched independently for relevant studies by three authors: MM, AP and VO. The searching strategies were presented in detail for each of the investigators in the Supplementary file. The most comprehensive strategy was used by the VO for the MEDLINE database, as following: (("reslizumab"[Supplementary Concept] OR "reslizumab"[All Fields]) OR Cinqair[All Fields] OR (SCH[All Fields] AND 55700[All Fields]) OR (DCP[All Fields] AND 835[All Fields])) AND (("asthma"[Medical Subject Heading – MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields] OR ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields] OR ("bronchial"[All Fields] AND "asthma"[All Fields]) OR "bronchial asthma"[All Fields]) OR ("pulmonary eosinophilia"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "eosinophilia"[All Fields]) OR "pulmonary eosinophilia"[All Fields] OR ("eosinophilic"[All Fields] AND "asthma"[All Fields]) OR "eosinophilic asthma"[All Fields]) OR ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields] AND ("eosinophilia"[MeSH Terms] OR "eosinophilia"[All Fields])) OR ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields]) AND elevated[All Fields] AND ("eosinophils"[MeSH Terms] OR "eosinophils"[All Fields])) OR (severe[All Fields] AND ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields])) OR (poorly[All Fields] AND controlled[All Fields] AND ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields])) OR (inadequately[All Fields] AND controlled[All Fields] AND ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields])). There were no restrictions on publication date, format or language in the search strategy. The references of the retrieved articles were searched for further similar studies ("snowball search"). The collection of journal articles and books of University Library, University of Kragujevac was hand searched for relevant studies by two authors independently (AP and MM).

#### *Data collection and analysis*

The data collection sheet was created and the articles included in review were assessed for: 1) study ID; 2) report ID; 3) review author initials; 4) citation and contact details; 5) eligibility for review; 6) study design; 7) total study duration; 8) risk of bias (randomization if any, sequence generation, allocation sequence concealment, blinding, other concerns about bias); 9) total number of patients; 10) age of patients; 11) sex of patients; 12) setting; 13) country; 14) frequency of asthma exacerbations during the last year prior to inclusion in the study; 15) frequency of clinical asthma exa-

cerbations per patient during the study treatment period; 16) mean change in FEV1 from baseline over 16 weeks of treatment; 17) mean change in FVC from baseline; 18) mean change in forced expiratory flow (FEF) at 25% to 75% of FVC (FEF25-75%) from baseline; 19) mean change from baseline in ACQ-7 score; 20) mean change from baseline in ASUI score; 21) frequency of rescue use of short-acting  $\beta$ -agonist per patient; 22) mean blood eosinophil count after 16 weeks of treatment; 23) mean change from baseline in AQLQ total score; 24) percentage of patients developing anti-reslizumab antibodies during the treatment course; 25) number of different intervention groups (reslizumab, placebo); 26) route of administration; 27) dose regimen; 28) duration of administration; 29) incidence of adverse events; 30) treatment discontinuation due to side effects. Values provided as percentages were converted into actual patient numbers for analysis as well as standard errors into standard deviations using number of patients, when reported as such.

#### *Selection of studies*

Based on the searching strategy, all titles and abstracts retrieved were independently scanned by five authors (AP, MM, MK, VO and JM). Eligibility of the retrieved articles was assessed at first from the title and the abstract, and if it was not possible, the full text of the articles was retrieved and searched. An article was included for review if all authors (AP, MK, JM, VO and MM) agreed that eligibility criteria had been met. In case that the reviewers had different opinions about eligibility of a study for inclusion, the matter was resolved by the corresponding author (SJ).

#### *Data extraction and management*

The data were extracted from eligible studies using the data collection sheet described previously (under the "data collection and analysis" subheading). The data collection sheet was made in electronic form, using an Excel 2007 worksheet. The data were extracted by four investigators independently (AP, MK, VO and MM) and then collating of the four tables was done by another investigator (JM), who produced the final extraction table.

#### *Assessment of risk of bias in included studies*

Risk of bias was assessed by two investigators independently (MK and JM), and collating the assessments was done by the corresponding investigator (SJ). The following sources of bias were assessed: 1) randomization if any; 2) sequence generation; 3) allocation sequence concealment; 4) blinding; 5) performance bias; 6) detection bias; 7) attrition bias; and 8) reporting bias. None of the studies had high risk of bias, so none was excluded from further analysis.

#### *Measure of treatment effect*

The following outcomes used in the studies were continuous: frequency of clinical asthma exacerbations per patient

during the study treatment period, change in FEV1 from baseline over 16 weeks of treatment, change in FVC from baseline, change in FEF at 25% to 75% of FVC [FEF25-75%] from baseline, change from baseline in ACQ-7 score, change from baseline in ASUI score, rescue use of short-acting  $\beta$ -agonist, blood eosinophil count and AQLQ total score. For these outcomes the treatment effect was measured by mean difference, since the outcomes were measured on the same scale in all studies. However, two of the continuous outcomes could not be summarized because they were reported in only one of the included studies: frequency of clinical asthma exacerbations per patient during the study treatment period and change in FEF at 25% to 75% of FVC [FEF25-75%] from baseline. The following outcomes were dichotomous: immunogenicity (whether antibodies are present or not) and adverse events frequency. For these outcomes the treatment effect was measured by odds ratio (OR).

#### *Unit of analysis issues*

Unit of analysis in the clinical trials that were included in this meta-analysis were individual patients. Individual participants were randomized to one of two parallel intervention groups, and a single measurement for each outcome from each participant was collected and analyzed.

#### *Dealing with missing data*

Missing data were requested directly from the original investigators, however they did not respond to our requests except with courtesy. The missing data were then retrieved from the results presented on ClinicalTrials.gov, when available. Finally, the potential impact of missing data on the findings of the meta-analysis will be addressed in the Discussion section.

#### *Assessment of heterogeneity*

Between-study heterogeneity was assessed with the Cochrane Q test using a  $\chi^2$  function ( $p$  values  $< 0.10$  were considered significant).  $I^2$  values were calculated to quantify inconsistency across studies.  $I^2$  values of 30% or less may represent low heterogeneity, values from 30% to 50% may represent moderate heterogeneity, values from 50% to 90% substantial heterogeneity and values of 90% or more may represent considerable heterogeneity. An  $I^2$  value  $> 30\%$  was considered significant in this meta-analysis.

#### *Assessment of reporting biases*

The possibility of within-study selective outcome reporting was examined for each study included in this meta-analysis. First, by constructing matrix of the outcomes for all studies, we identified studies and specific outcomes that were not reported. Then we searched for published protocols of such studies at ClinicalTrials.gov and other forms of publications of the same studies, in order to find the missing out-

comes. Finally, the authors were contacted with a request to provide the missing data, but they did not send us the data. The possibility of between-study publication bias was examined by construction of funnel plots for continuous outcomes and by Egger's regression for discrete outcomes<sup>18</sup>. Klein's number was also calculated for all outcomes<sup>19</sup>.

#### *Data synthesis*

The random effects model (which includes both within-study and between-study variations in calculation of the weighted average) was used to combine the results from the studies. The Mantel-Haenszel method (fixed effect model) was also used to estimate how our conclusions could be influenced by assumptions about the model and by the study heterogeneity. Since significant heterogeneity of the studies was not found, subgroup analysis was not performed. All calculations were done by Review Manager (RevMan) software version 5.3.5<sup>20</sup>.

#### *Sensitivity analysis*

Sensitivity analysis was performed by excluding individual trials one at a time and recalculating the pooled odds ratio and mean difference estimates for the remaining studies. In this way we got insight how each of the included studies influenced our conclusions.

#### **Results**

Results of the literature search are shown in Figure 1. Only five clinical trials<sup>21-24</sup> fulfilled all inclusion and missed all exclusion criteria which were set prior the study commencement (two of the trials were published in the same publication. Characteristics of the included studies with risk of bias are shown in detail in Table 1.

Summaries of differences in effects of reslizumab vs. placebo for the main outcomes (using random effects model) were as following: reslizumab 3.0 mg/kg produced substantial improvements in FEV1 (mean difference 0.15) and in FVC (mean difference 0.21) over the 15 or 16-week treatment period; substantial decrease versus placebo in ACQ score (mean difference -0.28), substantial increase vs. placebo from baseline in AQLQ total score (mean difference 0.24) rescue inhaler use (mean difference -0.33) and blood eosinophil count after 15 or 16 weeks of treatment (mean difference -478.17) was observed with reslizumab 3.0 mg/kg; reslizumab 3.0 mg/kg caused less adverse events versus placebo (odds ratio 0.67), especially asthma worsening (odds ratio 0.53) or bronchitis (odds ratio 0.42) while there was no significant difference for nasopharyngitis (odds ratio 0.97) or upper respiratory tract infection (odds ratio 0.86). Details of the summaries of differences in effects are shown in Tables 2 and 3. Sensitivity analysis did not show significant changes with exclusion of single trials.

**Table 1**  
**Characteristics of the studies included in the meta-analysis**

Study	Ejermir 2016 <sup>24</sup>	Castro 2011 <sup>22</sup>	Castro 2015 <sup>21</sup>	Castro 2015 <sup>21</sup>	Corren 2016 <sup>23</sup>
Methods	Parallel group randomized trial	Parallel group randomized trial	Parallel group randomized trial	Parallel group randomized trial	Parallel group randomized trial
Participants	Patients aged 12-75 years with inadequately controlled asthma. ACQ-7 score $\geq 1.5$ , airway reversibility ( $\geq 12\%$ to SABA), who were receiving treatment with at least a medium-dose inhaled corticosteroids (fluticasone propionate $\geq 440$ $\mu\text{g}/\text{day}$ or equivalent) and had at least one blood eosinophil count of $\geq 400$ cells/ $\mu\text{L}$ during the screening period.	Patients aged 18 to 75 years with asthma (1) confirmed by airway hyperreactivity, (2) treated by high dose inhaled corticosteroids in combination with at least one other agent, (3) poorly controlled and (4) induced sputum eosinophils of $\geq 3\%$ or more.	Patients aged 12 to 75 (Child-Adult, Senior) with at least one blood eosinophil count of 400 cells per $\mu\text{L}$ or higher during a 2-4 week screening period and inadequately controlled asthma (ACQ-7 Score $\geq 1.5$ ) who were receiving at least a medium dose of inhaled corticosteroids (fluticasone propionate $\geq 440$ mg per day, or equivalent) with or without another controller drug (including oral corticosteroids).	Patients aged 12 to 75 (Child, Adult, Senior) with at least one blood eosinophil count of 400 cells per $\mu\text{L}$ or higher during a 2-4 week screening period and inadequately controlled asthma (ACQ-7 Score $\geq 1.5$ ) who were receiving at least a medium dose of inhaled corticosteroids (fluticasone propionate $\geq 440$ mg per day, or equivalent) with or without another controller drug (including oral corticosteroids).	Patients aged 18 to 65 years, with asthma (1), ACQ score of at least 1.5 (2), minimum 12 % airway reversibility to beta-agonist administration (3), treated by fluticasone and stable asthma therapy regimens for 30 days before screening (4), surgically sterile female patients, 2 years postmenopausal, or a negative BHCG result (5), reproductively potent female patients who agree to use contraception during and 30 days after participation in the study (6).
Interventions	Reslizumab 0.3 or 3.0 mg/kg or placebo	Reslizumab 3 mg/kg vs. placebo	Reslizumab 3 mg/kg vs. placebo	Reslizumab 3 mg/kg vs. placebo	Reslizumab 3 mg/kg vs. placebo
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- change in FEV1 from baseline over 16 weeks of treatment</li> <li>- change in FVC from baseline</li> <li>- change in FEF 25-75% from baseline</li> <li>- change from baseline in ACQ-5, ACQ-6 and ACQ-7 scores</li> <li>- change from baseline in AQLQ score</li> <li>- change from baseline in ASUI score</li> <li>- rescue use of short-acting <math>\beta</math>-agonist</li> <li>- change from baseline in blood eosinophil count</li> <li>- immunogenicity</li> <li>- adverse events types and frequency</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- change in FEV1 from baseline over 15 or 16 weeks of treatment</li> <li>- change in FVC from baseline</li> <li>- change from baseline in ACQ-7 score</li> <li>- blood eosinophil count</li> <li>- immunogenicity</li> <li>- adverse events types and frequency</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- frequency of asthma exacerbations during the last year prior to inclusion in the study</li> <li>- frequency of clinical asthma exacerbations per patient during the study treatment period</li> <li>- change in FEV1 from baseline over 15 or 16 weeks of treatment</li> <li>- change from baseline in ACQ-7 score</li> <li>- change from baseline in ASUI score</li> <li>- change in frequency of rescue use of short-acting <math>\beta</math>-agonist per patient (puffs per day)</li> <li>- change from baseline in blood eosinophil count</li> <li>- change from baseline in AQLQ score</li> <li>- immunogenicity</li> <li>- adverse events types and frequency</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- frequency of asthma exacerbations during the last year prior to inclusion in the study</li> <li>- frequency of clinical asthma exacerbations per patient during the study treatment period</li> <li>- change in FEV1 from baseline over 15 or 16 weeks of treatment</li> <li>- change from baseline in ACQ-7 score</li> <li>- change from baseline in ASUI score</li> <li>- change in frequency of rescue use of short-acting <math>\beta</math>-agonist per patient (puffs per day)</li> <li>- change from baseline in blood eosinophil count</li> <li>- change from baseline in AQLQ score</li> <li>- immunogenicity</li> <li>- adverse events types and frequency</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- change in FEV1 from baseline at week 16</li> <li>- change from baseline in ACQ over 16 weeks</li> <li>- change from baseline in FVC at weeks 4, 8, 12, and 16</li> <li>- change from baseline in average daily use of SABA</li> <li>- change from baseline in blood eosinophil counts</li> </ul>

Milosavljević NM, et al. Vojnosanit Pregl 2018; 75(9): 884–896.

Risk of random sequence generation bias	Low: Randomized study	Low: Randomized study. Randomization was done with use of interactive response technology with computerized central randomization.	Low: Randomized study. Patients were randomized (4:1) to reslizumab 3.0 mg/kg or placebo given intravenously once every 4 weeks during the treatment period (total of 4 doses), stratified by the occurrence of exacerbations in the 12 months prior to screening (yes/no).
Risk of allocation concealment bias	Low: Randomized study	Low: Randomized study	Low: Randomized study
Risk of blinding of patients and personnel bias	Low: Double-blind, placebo-controlled study	Low: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor), placebo-controlled study	Low: Double blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor) study
Risk of blinding of outcome assessment bias	Unclear risk: Not described in the report.	Low: The results of measuring were redacted after initiation of treatment to ensure integrity of masking.	Low: A blind data review meeting was conducted before the database lock to determine the exclusion of affected, individual pulmonary function tests, ACQ, and SABA assessments.
Risk of incomplete outcome data bias	High: Of 315 enrolled patients 265 completed the study. The efficacy analysis set and safety analysis set included 311 of 315 patients.	High: Of 244 enrolled patients in placebo group, 215 completed study. Of 245 enrolled patients in reslizumab group, 218 completed study.	High: A total of 869 patients were screened. Out of 98 patients who were randomized to placebo, 82 (84%) completed the study and out of 398 who were randomized to reslizumab, 340 (85%) completed the study.
Risk of selective reporting bias	Low: All of the study's pre-specified outcomes were reported in the pre-specified way.	Low: All of the study's pre-specified outcomes were reported in the pre-specified way.	Low: All of the study's efficacy outcomes were reported.
Risk of other bias	High: Efficacy outcomes were not reported for entire intention-to-treat population.	Low: Efficacy outcomes were reported for entire intention-to-treat population.	Low: Efficacy outcomes were reported for entire intention-to-treat population.

ACQ – Asthma Control Questionnaire; SABA – Short acting beta-agonist;  $\beta$ -human chorionic gonadotropin; FEV1 – forced expiratory volume in 1st second; FVC – forced vital capacity; AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire; SABA – Short acting beta-agonist; ASVI – Asthma Symptom Utility Index.



**Table 2**  
**Summary of continuous outcomes of the studies included in the meta-analysis**

Outcomes	Comparative effect (95% CI)		Difference between means [95% CI]	Number of participants (Study)	Quality of the evidence (GRADE)
	Mean or mean change	Mean or mean change Reslizumab 3mg/kg			
Reslizumab compared with placebo for poorly controlled, severe eosinophilic asthma Patient or population: patients 12 to 75 years old with poorly controlled, severe eosinophilic asthma Settings: outpatients; Intervention: reslizumab; comparison: placebo					
Mean change in FEV1 from baseline over 15 or 16 weeks of treatment change expressed in liters 15-16 week of follow up	Placebo -0.08 ± 0.11 0.11 ± 0.06 0.09 ± 0.08 0.002 ± 0.238 0.126 ± 0.108	Reslizumab 3mg/kg 0.18 ± 0.10 0.25 ± 0.06 0.19 ± 0.08 0.272 ± 0.109 0.286 ± 0.107	0.26 ± 0.15 0.14 ± 0.08 0.10 ± 0.11 0.270 ± 0.206 0.160 ± 0.152 Summary difference: 0.15 [0.10, 0.21]	106 (Castro 2011) <sup>22</sup> 489 (Castro 2015) <sup>21</sup> 464 (Castro 2015) <sup>21</sup> 96 (Corren 2016) <sup>3</sup> 211 (Bjerner 2016) <sup>24</sup>	moderate high high low moderate
Heterogeneity estimate	Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; $\chi^2$ = 3.89, df = 4 ( $p$ = 0.42); I <sup>2</sup> = 0%		Test for overall effect: Z = 5.35 ( $p$ < 0.00001)		
Mean change in forced vital capacity [FVC] from baseline change expressed in liters 15-16 week of follow up	-0.130 ± 0.142 0.055 ± 0.284 0.172 ± 0.120	0.180 ± 0.125 0.230 ± 0.153 0.301 ± 0.120	0.310 ± 0.132 0.175 ± 0.248 0.129 ± 0.170 Summary difference: 0.21 [0.09, 0.32]	104 (Castro 2011) <sup>22</sup> 96 (Corren 2016) <sup>3</sup> 205 (Bjerner 2016) <sup>24</sup>	high low moderate
Heterogeneity estimate	Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; $\chi^2$ = 1.99, df = 2 ( $p$ = 0.37); I <sup>2</sup> = 0%		Test for overall effect: Z = 3.43 ( $p$ = 0.0006)		
Mean change from baseline in ASUI score Asthma Symptom Utility Index (from 0- worst possible symptoms to 1- no symptoms) 16 weeks of follow up	0.11 ± 0.023 0.08 ± 0.031 0.082 ± 0.042	0.17 ± 0.368 0.12 ± 0.031 0.129 ± 0.042	0.06 ± 0.375 0.04 ± 0.054 0.047 ± 0.059 Summary difference: 0.04 [0.01, 0.08]	476 (Castro 2015) <sup>21</sup> 451 (Castro 2015) <sup>21</sup> 204 (Bjerner 2016) <sup>24</sup>	high high moderate
Heterogeneity estimate	Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; $\chi^2$ = 0.04, df = 2 ( $p$ = 0.98); I <sup>2</sup> = 0%		Test for overall effect: Z = 2.34 ( $p$ = 0.02)		
Mean change in blood eosinophil count after 15 or 16 weeks of treatment change expressed in cells per $\mu$ l 16 weeks of follow up	-118 ± 45.47 -76 ± 52.53 -35 ± 53.12	-584 ± 45.08 -555 ± 52.14 -529 ± 52.92	-466 ± 64.03 -479 ± 74.01 -494 ± 75.16 Summary difference: -478.17 [-518.84, -437.49]	484 (Castro 2015) <sup>21</sup> 456 (Castro 2015) <sup>21</sup> 205 (Bjerner 2016) <sup>24</sup>	high high moderate
Heterogeneity estimate	Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; $\chi^2$ = 0.31, df = 2 ( $p$ = 0.86); I <sup>2</sup> = 0%		Test for overall effect: Z = 23.04 ( $p$ < 0.00001)		
Mean change from baseline in AQLQ total score Asthma Quality of Life Questionnaire - scale range from 1 to 7 16 weeks of follow up	0.695 ± 0.172 0.777 ± 0.226 0.779 ± 0.356	0.933 ± 0.172 0.987 ± 0.227 1.138 ± 0.358	0.238 ± 0.244 0.210 ± 0.320 0.359 ± 0.505 Summary difference: 0.24 [0.06, 0.43]	457 (Castro 2015) <sup>21</sup> 429 (Castro 2015) <sup>21</sup> 200 (Bjerner 2016) <sup>24</sup>	high high moderate

Heterogeneity estimate	Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$ ; $\chi^2 = 0.24$ , $df = 2$ ( $p = 0.88$ ); $I^2 = 0\%$ , Test for overall effect: $Z = 2.65$ ( $p = 0.008$ )		
Change in frequency of rescue use of short-acting $\beta_2$ -agonist per patient puffs per day	-0.360 $\pm$ 0.310 -0.440 $\pm$ 0.457 -0.100 $\pm$ 0.843 -0.300 $\pm$ 0.549	-0.640 $\pm$ 0.306 -0.500 $\pm$ 0.451 -0.800 $\pm$ 0.372 -0.900 $\pm$ 0.529	-0.280 $\pm$ 0.432 -0.060 $\pm$ 0.572 -0.700 $\pm$ 0.717 -0.600 $\pm$ 0.762 Summary difference: -0.33 [-0.64, -0.02]
Heterogeneity estimate	Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$ ; $\chi^2 = 1.83$ , $df = 3$ ( $p = 0.61$ ); $I^2 = 0\%$ , Test for overall effect: $Z = 2.09$ ( $p = 0.04$ )		
Mean change from baseline in ACO-7 Asthma Control Questionnaire 7 score (0- totally controlled, 6- severely uncontrolled) 16 weeks of follow-up	-0.300 $\pm$ 0.271 -0.68 $\pm$ 0.129 -0.66 $\pm$ 0.170 -0.368 $\pm$ 0.471 -0.494 $\pm$ 0.241	-0.7 $\pm$ 0.274 -0.94 $\pm$ 0.125 -0.86 $\pm$ 0.170 -0.858 $\pm$ 0.216 -0.853 $\pm$ 0.241	0.4 $\pm$ 0.386 0.26 $\pm$ 0.181 0.20 $\pm$ 0.241 0.49 $\pm$ 0.408 0.359 $\pm$ 0.341 Summary difference: -0.28 [-0.41, -0.16]
Heterogeneity estimate	Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$ ; $\chi^2 = 1.67$ , $df = 4$ ( $p = 0.80$ ); $I^2 = 0\%$ , Test for overall effect: $Z = 4.54$ ( $p < 0.00001$ )		
GRADE Working Group grades of evidence <b>High quality:</b> Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. <b>Moderate quality:</b> Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. <b>Low quality:</b> Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. <b>Very low quality:</b> We are very uncertain about the estimate.			

Table 3

Summary of adverse effects observed in the studies included in the meta-analysis

Reslizumab compared with placebo for poorly controlled, severe eosinophilic asthma			
Patient or population: patients 12 to 75 years old with poorly controlled, severe eosinophilic asthma			
Settings: outpatients			
Intervention: reslizumab			
Comparison: placebo			
Outcomes	Relative effect: OR [95% CI]	Number of participants (Study)	Quality of the evidence (GRADE)
Incidence of adverse events	0.86 [0.49, 1.50]	208 (Bjerner 2016) <sup>24</sup>	moderate
	0.66 [0.27, 1.62]	106 (Castro 2015) <sup>21</sup>	moderate
	0.74 [0.46, 1.18]	488 (Castro 2015) <sup>21</sup>	high
	0.50 [0.31, 0.81]	464 (Castro 2015) <sup>21</sup>	high
	Summary OR: 0.67 [0.51, 0.88]		

Milosavljevic NM, et al. Vojnosanit Pregl 2018; 75(9): 884–896.

<p>Heterogeneity estimate</p> <p>Number of patients developing anti-reslizumab antibodies during the treatment course</p>	<p>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; <math>\chi^2 = 2.39</math>, df = 3 (<math>p = 0.50</math>); <math>I^2 = 0\%</math>, Test for overall effect: <math>Z = 2.89</math> (<math>p = 0.004</math>)</p> <p>27.91 [1.63, 477.84]<sup>24</sup> 17.50 [1.00, 304.91]<sup>21</sup> 15.47 [0.88, 272.38]<sup>21</sup> Summary OR: 19.66 [3.78, 102.23]</p>	<p>211 (Biermer 2016)<sup>24</sup> 489 (Castro 2015)<sup>21</sup> 464 (Castro 2015)<sup>21</sup></p>	<p>moderate high high</p>
<p>Heterogeneity estimate</p> <p>Asthma worsening</p>	<p>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; <math>\chi^2 = 0.09</math>, df = 2 (<math>p = 0.95</math>); <math>I^2 = 0\%</math>, Test for overall effect: <math>Z = 3.54</math> (<math>p = 0.0004</math>)</p> <p>0.78 [0.38, 1.61] 0.60 [0.42, 0.86] 0.39 [0.26, 0.57] Summary OR: 0.53 [0.36, 0.77]</p>	<p>208 (Biermer 2016)<sup>24</sup> 489 (Castro 2015)<sup>21</sup> 464 (Castro 2015)<sup>21</sup></p>	<p>moderate high high</p>
<p>Heterogeneity estimate</p> <p>Nasopharyngitis</p>	<p>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.06; <math>\chi^2 = 4.15</math>, df = 2 (<math>p = 0.13</math>); <math>I^2 = 52\%</math>, Test for overall effect: <math>Z = 3.28</math> (<math>p = 0.001</math>)</p> <p>1.56 [0.43, 5.71] 2.51 [0.81, 7.83] 0.82 [0.48, 1.41] 0.76 [0.49, 1.18] Summary OR: 0.97 [0.63, 1.51]</p>	<p>208 (Biermer 2016)<sup>24</sup> 106 (Castro 2011)<sup>22</sup> 489 (Castro 2015)<sup>21</sup> 464 (Castro 2015)<sup>21</sup></p>	<p>moderate moderate high high</p>
<p>Heterogeneity estimate</p> <p>Upper respiratory tract infection</p>	<p>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.07; <math>\chi^2 = 4.55</math>, df = 3 (<math>p = 0.21</math>); <math>I^2 = 34\%</math>, Test for overall effect: <math>Z = 0.13</math> (<math>p = 0.90</math>)</p> <p>1.73 [0.40, 7.45] 0.38 [0.07, 2.03] 1.25 [0.75, 2.07] 0.48 [0.20, 1.15] Summary OR: 0.86 [0.45, 1.66]</p>	<p>208 (Biermer 2016)<sup>24</sup> 106 (Castro 2011)<sup>22</sup> 489 (Castro 2015)<sup>21</sup> 464 (Castro 2015)<sup>21</sup></p>	<p>moderate moderate high high</p>
<p>Heterogeneity estimate</p> <p>Bronchitis</p>	<p>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.19; <math>\chi^2 = 5.27</math>, df = 3 (<math>p = 0.15</math>); <math>I^2 = 43\%</math>, Test for overall effect: <math>Z = 0.45</math> (<math>p = 0.66</math>)</p> <p>0.40 [0.08, 2.09] 0.65 [0.10, 4.08] 0.51 [0.26, 1.03] 0.14 [0.03, 0.60] Summary OR: 0.42 [0.24, 0.74]</p>	<p>208 (Biermer 2016)<sup>24</sup> 106 (Castro 2011)<sup>22</sup> 489 (Castro 2015)<sup>21</sup> 464 (Castro 2015)<sup>21</sup></p>	<p>moderate moderate high high</p>
<p>Heterogeneity estimate</p> <p>GRADE Working Group grades of evidence</p> <p><b>High quality:</b> Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.</p> <p><b>Moderate quality:</b> Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.</p> <p><b>Low quality:</b> Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.</p> <p><b>Very low quality:</b> We are very uncertain about the estimate.</p> <p><b>FEV1 – forced expiratory volume in 1st second; CI – confidence interval; FVC – forced vital capacity; ASUI – Asthma Symptom Utility Index.</b></p>	<p>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; <math>\chi^2 = 2.82</math>, df = 3 (<math>p = 0.42</math>); <math>I^2 = 0\%</math>, Test for overall effect: <math>Z = 3.00</math> (<math>p = 0.003</math>)</p>	<p>208 (Biermer 2016)<sup>24</sup> 106 (Castro 2011)<sup>22</sup> 489 (Castro 2015)<sup>21</sup> 464 (Castro 2015)<sup>21</sup></p>	<p>moderate moderate high high</p>

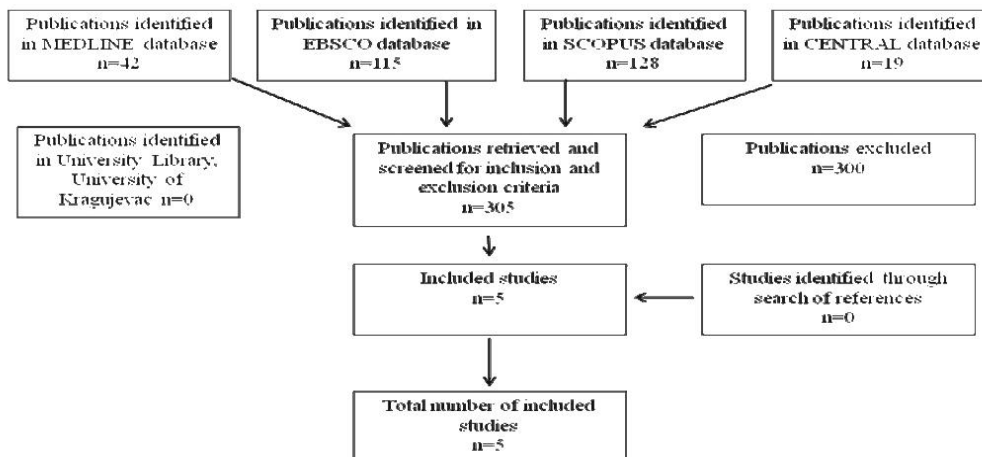


Fig. 1 – Study selection.

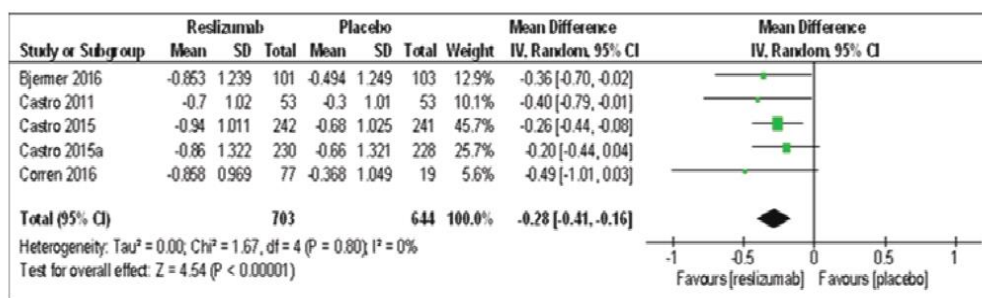


Fig. 2 – Summary of differences in Asthma Control Questionnaire (ACQ) score with reslizumab vs. placebo from baseline over 15-16 weeks of treatment.  
 SD – standard deviation; CI – confidence interval.

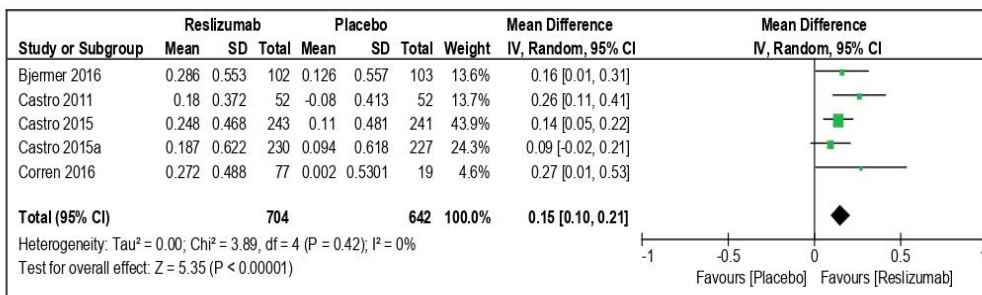


Fig. 3 – Summary of differences in forced expiratory volume in 1 second (FEV1) with reslizumab vs. placebo from baseline over 16 weeks of treatment.  
 SD – standard deviation; CI – confidence interval.

Summaries of differences in effects of reslizumab and placebo for the most important outcomes (improvements in FEV 1 and decrease in ACQ score) with heterogeneity estimates are shown by Forest plots (Figures 2 and 3).

The reporting bias was assessed by Funnel Plot, using “trim and fill” method for continuous outcomes. The central

symmetry axis of Funnel Plots for all tested continuous outcomes did not change place significantly after “trim and fill” exercise. In Figures 4 and 5 Funnel Plots are shown before and after “trim and fill” exercise for two continuous outcomes: improvements in FEV 1 and decrease in ACQ score from baseline over the 15–16 weeks period.

For discrete outcomes (frequencies of adverse effects) the reporting bias was assessed by Klein's number and Egger's regression. Klein's number for total incidence of adverse effects was 4.52 and the Egger's regression showed minimal correction of the summary effect estimate: from OR = 0.67 to OR = 0.42 (Figure 6). For percent of patients developing anti-reslizumab antibodies the Klein's number was 6.79, and OR was corrected by the Egger's regression from

19.66 to 42.23. Klein's number for incidence of asthma worsening was 16.92 and the Egger's regression corrected the summary effect estimate: from OR = 0.53 to OR = 2.25. For incidence of nasopharyngitis, incidence of upper respiratory tract infection and incidence of bronchitis the Klein's numbers were -3.96, -3.45 and 5.48, respectively, and OR was corrected by the Egger's regression from 0.97 to 2.47, from 0.86 to -1.16, and from 0.42 to -0.83, respectively.

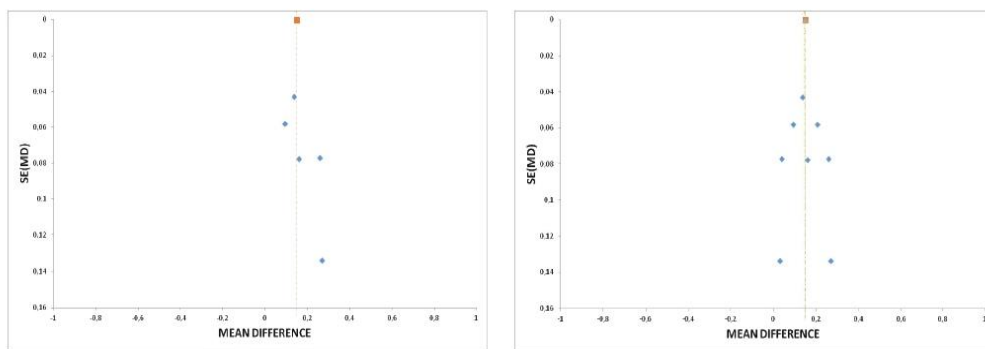


Fig. 4 – Funnel Plots before and after “trim and fill” exercise for improvement in forced expiratory volume in 1 sec (FEV1) from baseline over the 15-16 weeks period.

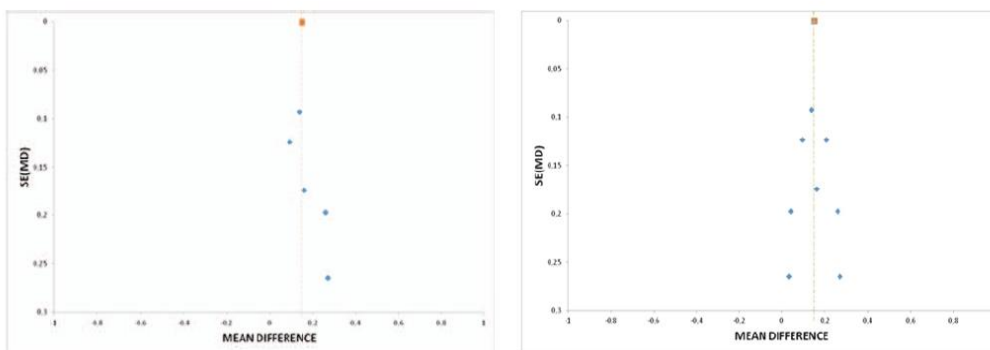


Fig. 5 – Funnel Plots before and after “trim and fill” exercise for decrease in Asthma Control Questionnaire (ACQ) score from baseline over the 15-16 weeks period.

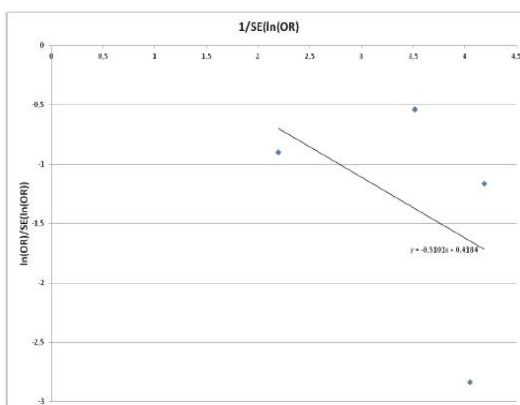


Fig. 6 – Egger's regression for incidence of all adverse effects in the included studie.

### Discussion

Results of our study showed that reslizumab is significantly more efficient than placebo in the treatment of severe, poorly controlled eosinophilic asthma. Our results indicated that reslizumab led to significantly greater increase in FEV1 and FVC compared to placebo. On the other hand, reslizumab led to greater reduction of ACQ score and blood eosinophil counts compared to placebo, which also suggested that administration of reslizumab in patients with eosinophilic asthma had significant benefits. These results were in agreement with results of the recently published meta-analysis of reslizumab efficacy and safety<sup>25</sup>. However, in this meta-analysis authors did not analyze impact of reslizumab to AQLQ score, as it was done in another meta-analysis which compared effects of mepolizumab (also monoclonal antibody against IL-5) with placebo in the same clinical entity<sup>26</sup>. After we summarized results of clinical trials with reslizumab in our meta-analysis, it turned out that it improved the AQLQ score much more than placebo. Therefore, reslizumab not only had beneficial effects on clinical outcomes of severe, poorly controlled eosinophilic asthma, but it also markedly improved quality of life of these severely ill patients. Heterogeneity of the included studies was low and publication bias small, so effects were consistent from study to study.

Our meta-analysis indicated that reslizumab use was associated with significantly lower overall incidence of adverse events, asthma worsening and bronchitis compared to placebo. In addition, there was no significant difference in incidence of nasopharyngitis and upper respiratory tract infections in general between reslizumab and placebo. Our results are in agreement with results of the recently published meta-analysis of reslizumab efficacy and safety which has reported that there was no difference in proportion of individuals who

withdrew due to adverse events as well as in incidence of upper respiratory adverse events<sup>25</sup>. Although reslizumab use can be associated with development of anti-reslizumab antibodies, they did not appear to have impact on its efficacy and safety and their appearance is transient<sup>21, 27</sup>. All these imply that reslizumab is generally well tolerated, although longer-term safety still needs to be assessed. The risk of anaphylaxis, which was reported in 0.3% of the patients, remains the main reason why reslizumab should be administered in a health care setting where patient can be observed and managed properly in the case of allergy<sup>28</sup>.

Our results should be taken with certain reserve, since some of the important clinical outcomes were reported in only one of the included studies [frequency of clinical asthma exacerbations per patient during the study treatment period and change in forced expiratory flow from 25% to 75% of FVC (FEF25-75%) from baseline], and overall number of the included studies was low. Since several clinical trials with reslizumab are ongoing, new meta-analysis should be made in close future to challenge our results.

### Conclusion

On the basis of published clinical trials reslizumab could be considered as effective and safe therapeutic option for severe, poorly controlled eosinophilic asthma for the time being. Future studies which would include ongoing clinical trials are necessary to confirm this conclusion.

### Acknowledgement

This study was partially supported by the Grant No 175007 given by Serbian Ministry of Education, Science and Technological Development.

### R E F E R E N C E S

1. *Walford HH, Doherty TA.* Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J Asthma Allergy* 2014; 7: 53–65.
2. *Durham AL, Caramori G, Chung KF, Adcock IM.* Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease. *Transl Res* 2016; 167(1): 192–203.
3. *Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C et al.* Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007; 62(12): 1043–9.
4. *Fahy JV.* Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6(3): 256–259.
5. *Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjerner L, Casale TB, Custovic A et al.* Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(2): 355–60.
6. *Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P et al.* Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9347): 1715–21.
7. *Varricchi G, Bagnasco D, Borriello F, Heffler E, Canonica GW.* Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16(2): 186–200.
8. *Garcia G, Taillé C, Laveneziana P, Bourdin A, Chané P, Humbert M.* Anti-interleukin-5 therapy in severe asthma. *Eur Respir Rev* 2013; 22(129): 251–7.
9. *Nissim Ben Efraim AH, Levi-Schaffer F.* Tissue remodeling and angiogenesis in asthma: the role of the eosinophil. *Ther Adv Respir Dis* 2008; 2(3): 163–71.
10. *Lim HF, Nair P.* Efficacy and safety of reslizumab in patients with moderate to severe eosinophilic asthma. *Expert Rev Respir Med* 2015; 9(2): 135–42.
11. *Cardet JC, Israel E.* Update on reslizumab for eosinophilic asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15(10): 1531–9.
12. *Walsh GM.* Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma. *Biologics* 2013; 7: 7–11.
13. *Menzella F, Lusuardi M, Montanari G, Galeone C, Facciolo N, Zucchi L.* Clinical usefulness of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 907–16.

14. *McIvor R.A.* Emerging therapeutic options for the treatment of patients with symptomatic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115(4): 265–71.
15. Reslizumab (Cinqair) for severe eosinophilic asthma. *Med Lett Drugs Ther* 2016; 58(1497): 81–2.
16. *Kangman MB.* Pharmaceutical Approval Update. P T 2016; 41(6): 355–6.
17. CINQAIR (reslizumab) Label - U.S. Food and Drug Administration. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/761033lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761033lbl.pdf). Retrieved July 10, 2016.
18. *Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C.* Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315(7109): 629–34.
19. *Gioacchino L.* Meta-analysis in medical research: the handbook for the understanding and practice of meta-analysis. 1st ed. Malden, USA: Blackwell Publishing Ltd; 2005.
20. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
21. *Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al.* Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multi-centre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase, 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3(5): 355–66.
22. *Castro M, Mathur S, Hayreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al.* Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(10): 1125–32.
23. *Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M.* Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest* 2016; 150(4): 799–810.
24. *Bjerner L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germino M.* Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest* 2016; 150(4): 789–98.
25. *Li J, Lin C, Du J, Xiao B, Du C, Sun J, et al.* The efficacy and safety of Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 2016; 54(3): 300–7.
26. *Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ.* Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS One* 2013; 8(3): e59872.
27. *European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use.* Assessment report for Cinqaero (international non-proprietary name: reslizumab), 2016. [cited 2016 Oct 24]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR)
28. *Hussar DA, Dimaculangan CA.* Reslizumab, ixekizumab, and pimevansemin tartrate. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2016; 56(5): 595–8.

Received on November 24, 2016.

Revised on December 23, 2016.

Accepted on December 27, 2016.

Online First January, 2017.



## Expert Opinion on Drug Metabolism &amp; Toxicology

ISSN: 1742-5255 (Print) 1744-7607 (Online) Journal homepage: <http://tandfonline.com/loi/iemt20>


## Drug–drug interactions in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation

Ana Pejčić, Slobodan M. Janković, Valentina Opančina, Goran Babić & Miloš Milosavljević


To cite this article: Ana Pejčić, Slobodan M. Janković, Valentina Opančina, Goran Babić & Miloš Milosavljević (2019) Drug–drug interactions in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 15:1, 49–59, DOI: [10.1080/17425255.2019.1552256](https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1552256)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1552256>

 View supplementary material [↗](#)

 Accepted author version posted online: 27 Nov 2018.  
Published online: 27 Nov 2018.

 Submit your article to this journal [↗](#)

 Article views: 20

 View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at  
<http://tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iemt20>



EXPERT OPINION ON DRUG METABOLISM & TOXICOLOGY  
2019, VOL. 15, NO. 1, 49–59  
<https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1552256>



REVIEW



## Drug–drug interactions in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation

Ana Pejić , Slobodan M. Janković , Valentina Opančina, Goran Babić and Miloš Milosavljević

Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

### ABSTRACT

**Introduction:** Recipients of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are exposed to numerous drugs in both pre- and post-transplantation period, which creates an opportunity for drug–drug interactions (DDIs); if clinically relevant DDIs happen, the risk of adverse treatment outcomes is increased.

**Areas covered:** This review is focused on DDIs in recipients of HSCT that were observed and published as clinical trials, case series or case reports. Relevant publications were found by the systematic search of the following online databases: MEDLINE, SCOPUS, EBSCO, and SCINDEX.

**Expert opinion:** The most important DDIs involve cytostatic or immunosuppressant drug on one side, and antimicrobial drugs on the other. The majority of clinically relevant interactions have pharmacokinetic character, involving drug metabolizing enzymes in the liver. Antifungal azoles inhibit metabolism of many cytostatic and immunosuppressant drugs at cytochromes and increase their plasma concentrations. Macrolide antibiotics and fluoroquinolones should be avoided in HSCT recipients, as they have much larger potential for DDIs than other antibiotic groups. HSCT recipients increasingly receive new immunomodulating drugs, and further observational studies are needed to reveal unsuspected DDIs with clinical relevance.

### ARTICLE HISTORY

Received 13 June 2018  
Accepted 21 November 2018

### KEYWORDS

Drug–drug interactions;  
hematopoietic stem cell  
transplantation; prevention;  
immunosuppressant drugs;  
cytostatic drugs

## 1. Introduction

Numerous malignant (hematologic and lymphoid neoplasms primarily, but also some other) and nonmalignant diseases (auto-immune, genetic and other) are increasingly treated by Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), not only as the last option after other treatments turned out to be ineffective, but also in the early phases of the therapy. Although both autologous, syngeneic and allogeneic HSCTs are used, the autologous are tolerated better, with somewhat decreased effectiveness [1]. The patients receiving syngeneic or allogeneic HSCT are conditioned before the transplantation, and later on, they usually require immunosuppressant therapy for prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD) [2]. With such therapy the immune system becomes compromised, and these patients are prone to various infectious complications, which require antimicrobial prophylaxis and/or therapy.

Complex therapeutic procedure as HSCT requires the use of a plethora of drugs, which could be classified into three large therapeutic groups: cytostatic drugs, immunosuppressant medication, and antimicrobial drugs. With such large number of drugs prescribed to a single patient chances of clinically significant drug–drug interactions (DDIs) are increased, and it was shown previously that DDIs in HSCT patients were associated with adverse outcomes [3]. Majority of DDIs could be prevented if the prescribers think of them in the moment of prescribing. Although there are many online and offline

interaction checkers available, it is of prime importance that a prescriber is familiar with clinically relevant, potential DDIs which may have the most serious consequences.

The aim of this article was to give a short overview of DDIs (grouped according to the therapeutic area) that actually were observed in patients receiving HSCT, with focus on those with clinical relevance.

## 2. Methods

Relevant publications were systematically searched for in the following online databases of published research articles: MEDLINE (available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), SCOPUS (available at <https://www.scopus.com>), EBSCO (available at <http://kobson.nb.rs/kobson.82.html#Wx6n9kiFPIU>) and SCINDEX (available at <https://scindeks.ceon.rs/>). The search and evaluation of retrieved articles were done by four of the authors (AP, VO, MM, and SJ), from March 1st to May 31st, 2018. In total, 865 articles about DDIs with immunosuppressant drugs were retrieved from the abovementioned databases, and 49 included in the review; DDIs with cytostatic drugs were found in 366 articles, but only 14 were included, and from 301 publications found about DDIs with other drugs 27 were taken into account. Details of the search strategies for each of the databases could be found in the supplementary file, as well as the list of publications retrieved from the databases, which satisfied the

CONTACT Slobodan M. Janković [slobnera@gmail.com](mailto:slobnera@gmail.com) Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Svetozara Markovića Street, 69, Kragujevac 34000, Serbia

Supplemental data for this article can be accessed here

© 2018 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

## Article highlights

- There is great potential for DDIs in recipients of HSCT, but clinically relevant interactions are infrequently encountered;
- Majority of clinically relevant interactions are pharmacokinetic in nature, involving drug metabolizing enzymes in the liver;
- Antifungal agents belonging to azoles are frequently given to HSCT recipients, and they increase plasma concentrations of many cytostatic and immunosuppressant drugs due to strong inhibition of their metabolism at cytochromes;
- Macrolide antibiotics and fluoroquinolones should be avoided in HSCT recipients, as they have much larger potential for DDIs than other antibiotic groups;
- Calcium channel blockers and opioids should be used carefully in hemopoietic stem cell transplanted patients as they have potential to increase plasma concentrations of cytostatic and immunosuppressant drugs;
- New immunomodulating drugs are increasingly used for conditioning of HSCT recipients, and further observational studies are needed to reveal unsuspected DDIs with clinical relevance

This box summarizes key points contained in the article.

inclusion criteria (clinical trials or observational studies on humans or case series or case reports, DDIs with clinical relevance), and did not met the exclusion criteria (review articles, expert opinions, guidelines). For the purpose of this study DDIs with clinical relevance were defined as DDIs associated with any of the following: clinical or laboratory signs of toxicity causally related (as estimated by authors of the respective study) to simultaneous administration of the drug pair; loss of efficacy of one or both drugs from the drug pair, believed to be caused by interaction between them (again as estimated by authors of respective study); or change of drug therapy due to recognition of a DDI with adverse consequences.

### 3. DDIs involving cytostatic drugs

Reports on clinically relevant DDIs experienced by HSCT recipients were not found in the literature for the following cytostatic drugs searched for by name: melphalan, carmustine, cisplatin, fludarabine, and cytarabine. Interactions of other cytostatic drugs were searched for by more general terms, like 'cytostatics' and 'cytostatic agents'.

#### 3.1. Alkylating agents

##### 3.1.1. Busulfan

Busulfan is an alkylating agent used in combination with another cytostatic drug from the same (e.g. cyclophosphamide) or other chemical group for conditioning patients undergoing autologous or allogeneic HSCT for either malignant or nonmalignant disorders [4,5]. Busulfan is metabolized primarily by liver glutathione S-transferase (GST)-mediated conjugation with glutathione, while cytochrome P450 (CYP) enzymes have a less significant role [6]. When busulfan is used together with antifungal azoles, e.g. voriconazole [7] or itraconazole [8], the concentration of this alkylating agent in the blood is increased because azoles inhibit flavin-containing monooxygenase-3 (FMO3) enzyme, responsible for the oxidation of tetrahydrothiophene, the intermediate metabolite of

busulfan [7]. Several CYP isoforms are also involved in the oxidation of tetrahydrothiophene, so azoles have additional inhibitory effects on the metabolism of busulfan [8]. In contrast to the effect of azoles, hepatic cytochrome inducers, like phenytoin, decrease blood concentration of busulfan if co-administered [9]. Interactions of busulfan with metronidazole in patients undergoing HSCT were also reported [10,11]. Metronidazole reduced clearance of busulfan, resulting with higher busulfan trough concentrations and higher risk of veno-occlusive disease [12]. The data on potential interaction between busulfan and fludarabine are quite controversial. In the study of Bonin et al. [13], measurement of pharmacokinetics parameters of both drugs suggested that clinically relevant busulfan-fludarabine interaction was unlikely. On the other hand, another study [14] showed that on the fourth day of co-therapy with busulfan and fludarabine, busulfan clearance was reduced. Fludarabine has specific metabolism, and the mechanism by which fludarabine influenced busulfan clearance remained obscure [14]. Melphalan, also often used in patients undergoing HSCT, is metabolized in a similar manner as busulfan. In the study of Bouligand et al [15], it was shown that concomitant use of busulfan and melphalan increased the risk of hepatotoxicity of melphalan, probably by blockade of its metabolism (Table 1).

##### 3.1.2. Cyclophosphamide

Cyclophosphamide is another alkylating agent frequently used for myeloablative conditioning therapy in patients undergoing HSCT. Metabolism of cyclophosphamide in liver is complex and includes oxidation by CYPs, conjugation with glutathione and conversion by aldehyde dehydrogenase [16]. Azole antifungals, e.g. itraconazole or fluconazole, inhibit various CYPs [17] and divert metabolism of cyclophosphamide to increased synthesis of acrolein, which in turn causes hepatic sinusoidal obstruction syndrome, also known as the veno-occlusive dis-

Table 1. Observed DDIs involving cytostatic drugs in patients receiving HSCT.

Interacting drug pairs	Description
<b>BUSULFAN</b>	
Busulfan + Itraconazole	Increased blood level of busulfan [8].
Busulfan + Voriconazole	Increased blood level of busulfan [7].
Busulfan + Metronidazole	Increased blood level of busulfan [10,11].
Busulfan - Fludarabine	Increased blood level of busulfan [14].
Busulfan + Melphalan	Increased risk of hepatotoxicity [15].
Busulfan + Phenytoin	Decreased blood level of busulfan [9].
<b>CYCLOPHOSPHAMIDE</b>	
Cyclophosphamide + Cyclosporine A	Reduced serum CsA concentrations for two weeks following HSCT [19].
Cyclophosphamide + Fluconazole	Veno-occlusive liver disease due to increased synthesis of acrolein [17].
Cyclophosphamide + Itraconazole	Veno-occlusive liver disease due to increased synthesis of acrolein [17].
Cyclophosphamide + Thiotepa	Thiotepa decreases clearance of cyclophosphamide [20].
Cyclophosphamide + Pentostatin	Pentostatin increases the acute toxicity of high dose cyclophosphamide [21].
<b>ETOPOSIDE</b>	
Etoposide+ Anticonvulsants	Anticonvulsants increase clearance of etoposide by hepatic enzyme induction [23,24].
Etoposide + Carboplatin	Decreased clearance of etoposide [23].
<b>IRINOTECAN</b>	
Irinotecan + Phenytoin	Increased irinotecan clearance [89].

ease [18]. It was also suggested that the administration of cyclophosphamide during conditioning can reduce serum levels of cyclosporine A during the two weeks following HSCT [19]. Median serum cyclosporine A concentration in 54 patients who received the regimen containing cyclophosphamide (149.7 ng/ml; 95% CI: 132.1–167.4) was significantly lower than that in 49 patients receiving the regimen without cyclophosphamide (217.3 ng/ml; 95% CI: 198.9–235.6) [19]. The mechanism of this effect was not clear, but it could have been an induction of metabolism by cyclophosphamide [19]. Cyclophosphamide also may interact with other cytostatic drugs, like thiotepa and pentostatin. In the study of Chen et al [20], 15 patients with metastatic breast cancer receiving autologous bone marrow transplantation were treated with two courses of chemotherapy: the first course was composed of high doses of cyclophosphamide only, while in the second course thiotepa was also included. Thiotepa decreased clearance of cyclophosphamide at the beginning of the second course [20]. On the other side, cardiac toxicity of cyclophosphamide was much more pronounced with the addition of only one dose of pentostatin, and two patients died due to this interaction [21] (Table 1).

### 3.2. Topoisomerase II inhibitors

#### 3.2.1. Etoposide

Etoposide is a DNA topoisomerase II inhibitor widely used in the treatment of a variety of malignancies, and sometimes followed by therapy-related leukemia. The most important metabolic pathway of etoposide includes CYP3A4 [22]. CYP3A4 inducers, like phenytoin, increase etoposide clearance and decrease plasma levels of this cytostatic, so in the case of concomitant therapy, it is necessary to increase the dose of etoposide. In the study of Rodman et al [23], seven patients who received concomitant anticonvulsant therapy had significantly higher ( $P < .01$ ) average clearance of etoposide Cl (23.7 mL/min/m<sup>2</sup>) than 22 patients who did not receive drugs known to alter hepatic metabolism (13.4 mL/min/m<sup>2</sup>). In the study of Mross et al [24], concomitant busulfan and/or phenytoin increased plasma clearance of etoposide. On the other hand, Rodman et al [23] showed that high-dose carboplatin decreased the clearance of etoposide.

### 3.3. Immunosuppressant drugs

Reports on clinically relevant DDIs in HSCT recipients were not found in the literature for the following immunosuppressant drugs searched for by name: prednisolone, prednisone, methotrexate, muromonab-cd3, antilymphocyte serum, antithymocyte globulin, and immunoglobulins. Interactions of other immunosuppressant drugs were searched for by more general term, 'immunosuppressive agents'.

#### 3.3.1. Non-specific immunosuppressant drugs

##### 3.3.1.1. Corticosteroids

**3.3.1.1.1. Budesonide.** Budesonide is considered to be 'non-absorbable' corticosteroid, as it is subject to extensive first-

pass elimination in the liver (80–90%) that limits its systemic effects [25]. Inactivation of budesonide occurs via cytochrome P450 isoenzymes, so concomitant use of the azoles competing for the same CYPs may increase its bioavailability, leading to iatrogenic Cushing's syndrome [25]. The occurrence of Cushing syndrome was described in five patients who received allogeneic HSCT and experienced acute or chronic GVHD; after cessation of parenteral corticosteroids oral budesonide was continued for further 21 days or more in addition to fluconazole or voriconazole for fungal prophylaxis [25]. The initial dose of budesonide was 9 mg per day and the dose was further titrated depending on clinical response [25]. Although parenteral corticosteroids were not administered for at least 21 days, budesonide taken orally was associated with suppression of morning plasma cortisol, suggesting significant systemic absorption and notable plasma levels of the drug. Iatrogenic Cushing's syndrome rapidly developed in these patients, with a median weight gain of 5.7 kg, facial mooning, central obesity and glucose intolerance [25] (Table 2).

**3.3.1.1.2. Methylprednisolone.** The occurrence of generalized convulsions during concomitant use of high-dose methylprednisolone (HDMP) and cyclosporine A was described in children and adults receiving allogeneic bone marrow transplantation [26,27]. Four children (10–18 years old) developed generalized convulsions which were controlled by diazepam or combination of diazepam and phenytoin several days after HDMP was initiated [27]. An adult patient, a 25-year old woman with acute myeloid leukemia and confirmed GVHD, experienced generalized convulsions controlled by diazepam two days after the second course of HDMP/cyclosporine A [26]. Cyclosporin A is neurotoxic by itself, and it causes focal vasoconstriction of intracranial arteries through release of endothelin, which produces ischemia of white matter and axonal swelling. Methylprednisolone inhibits metabolism of cyclosporine A and increases its plasma concentration, potentiating neurotoxic effects. .

#### 3.3.2. Specific T-cell immunosuppressive drugs

**3.3.2.1. Calcineurin inhibitors.** Metabolism of calcineurin inhibitors, cyclosporine A (CsA) and tacrolimus goes predominantly through CYP3A4 [28]. They are both CYP3A4 substrates and inhibitors, and also substrates of P-glycoprotein (P-gp), so their drug interactions profiles are similar [28]. The differences may be attributed to relative contributions of liver or intestinal metabolism, affinity to bind to specific CYP isoenzymes, as well as the involvement of other transport systems [28]. It is essential to know which drugs may affect their plasma concentrations, as both of them have narrow therapeutic window [28]. If their plasma concentrations are too high, toxic effects may occur (e.g. nephrotoxicity, neurotoxicity) [28]. On the other hand, inadequate immunosuppression as a result of their subtherapeutic concentrations can lead to increased risk of GVHD or graft rejection [28] (Table 2).

**3.3.2.1.1. Cyclosporine A (CsA).** Significant increase of CsA blood concentration in HSCT recipients was observed with concomitant use of CYP3A4 inhibitors: fluconazole [29,30], itraconazole [31–33], posaconazole [34] or voriconazole [35–40]. Oral fluconazole seems to have greater impact on CsA plasma concentration than intravenous fluconazole in these patients, and

Table 2. Observed DDIs involving immunosuppressant drugs in patients with HSCT.

Interacting drug pairs	Description
<b>Corticosteroids</b>	
<b>Budesonide</b>	
+ azoles (fluconazole and voriconazole)	Increased systemic availability of budesonide and induction of Cushing's syndrome [25].
<b>Methylprednisolone</b>	
+ cyclosporine A	Generalized convulsions [26,27].
<b>Calcineurin inhibitors</b>	
<b>Cyclosporine A (CsA)</b>	
+ amphotericin B	Worsening of renal function. [46]
+ bosentan	Significant decrease of CsA blood concentration leading to subtherapeutic blood level. [48]
+ calcium channel blockers (nicardipine, amlodipine)	Significant increase of CsA blood levels. [43]
+ caspofungin	Median concentration/dose ratio of CsA is significantly elevated. [42]
+ cyclophosphamide	Reduction of serum CsA concentrations for two weeks following HSCT. [19]
+ fluconazole	Significant increase of CsA blood concentrations. [29,30]
+ imatinib	Significant increase of CsA blood level. [44,45]
+ itraconazole	Significant increase of CsA blood concentration with a wide interindividual variability [31–33].
+ oxymetholone	Increased hepatotoxicity. [47]
+ phenobarbitone	Significant decrease of CsA blood concentration leading to subtherapeutic blood level. [49]
+ posaconazole	Significant increase of CsA blood levels. [34]
+ rifampin	Subtherapeutic cyclosporine concentrations. [50]
+ voriconazole	Significant increase of CsA blood level. [35–40]
<b>Tacrolimus</b>	
+ azithromycin	Marked increase of tacrolimus blood level. [61]
+ clarithromycin	Significant increase of tacrolimus blood level. Serum creatinine level increased. [60]
+ clotrimazole	Supratherapeutic blood levels of sirolimus and tacrolimus in an allogeneic HSCT recipient resulting with acute kidney injury. [51]
+ fentanyl	Significant decrease of the tacrolimus clearance. [62]
+ fluconazole	Increase of tacrolimus blood concentration [29]. [30,52]
+ itraconazole	Significant increase of tacrolimus blood level with a wide interindividual variability [31–33,53]
+ lansoprazole	In a HSCT patient with CYP2C19 and CYP3A5 heterozygous mutations, blood tacrolimus concentration decreased after reduction of the lansoprazole dose. [63]
+ rifampin	Subtherapeutic (undetectable) tacrolimus concentrations. [64]
+ risperidone	Increase in the concentration/dose ratio of tacrolimus following the coadministration of voriconazole in a HSCT recipient. [59]
+ ritonavir	Potentially toxic high blood levels of tacrolimus. [57]
+ teicoplanin	Mean serum creatinine level is elevated. [65]
+ voriconazole	Significant increase of tacrolimus blood level. [54–56]
<b>mTor inhibitors</b>	
<b>Sirolimus (rapamycin)</b>	
+ aprepitant	Two-fold increase of sirolimus blood levels [66].
+ clotrimazole	Supratherapeutic blood levels of sirolimus and tacrolimus in allogeneic HSCT recipients resulting with acute kidney injury. [51]
+ fluconazole	Increase in sirolimus blood concentrations. [67]
+ itraconazole	Supratherapeutic trough levels of sirolimus. [68]
+ mirabegron	Supratherapeutic serum concentrations of sirolimus. [73]
+ posaconazole	Increase of sirolimus blood concentration. [69,70]
+ rifampin	Undetectable sirolimus trough concentrations. [74]
+ voriconazole	Significantly increased exposure to sirolimus. [71,72]
<b>Antimetabolites</b>	
<b>Mycophenolate mofetil</b>	
+ ciprofloxacin	Decrease in mycophenolate mofetil plasma concentration. [75]

monitoring of blood levels is recommended especially when its route of administration is switched from intravenous to oral [30]. It was shown that concentrations of fluconazole in the liver are much higher if the same dose was given orally instead of intravenously, and it is believed that higher concentrations produce more pronounced inhibition of CYP3A4 and consequently greater exposure of other tissues to CsA [30]. The similar difference in interaction intensity between oral and intravenous formulation was not observed with other triazoles. Sánchez-Ortega et al. noted that effect of posaconazole on CsA blood concentration can already be detected within the first week of combined treatment; however, CsA dose reduction is not required immediately, but it can be safely guided by therapeutic drug monitoring [34]. Seven of 41 patients (17%) included in this study had CsA-related toxicities, including renal dysfunction (n = 4), hypertension (n = 1), essential tremor (n = 1), and mild thrombotic

microangiopathy (n = 1), all of which resolved with dose adjustment [34]. However, there is a wide spectrum of inter-individual variability in the magnitude of interaction with itraconazole and voriconazole, so it is recommended to closely monitor CsA concentration and adjust dose on an individual basis [31,35–40]. Some clinical studies did not show dose-limiting or serious adverse effects associated with increased concentration of CsA during concomitant use with voriconazole [35,37], but adverse effects have been described [39]. Eighteen-year-old female patient, with no history of epilepsy, who was receiving 'cyclosporin A-mycophenolate-methylprednisolone' antirejection therapy together voriconazole for one week, had increase of CsA plasma concentration from 230 to 378 ng/ml after initiating voriconazole, which was accompanied with headache, dizziness, blurred vision, and epileptiform seizures, whereas head MRI showed leukoencephalopathy in bilateral occipital and left

frontal lobes [39]. The main mechanism of interactions between triazoles and calcineurin inhibitors including CsA is inhibition of CYP3A4. Since voriconazole and itraconazole are more potent inhibitors of CYP3A4 than fluconazole and posaconazole, it is not surprising that voriconazole and itraconazole are more frequently engaged in clinically relevant interactions with calcineurin inhibitors [41].

Caspofungin can significantly increase plasma levels of CsA in allogeneic HSCT patients, but serious adverse effects on liver or renal function that could be associated with this drug combination were not observed [42]. The authors of this study did not offer an explanation of mechanism of interaction between caspofungin and CsA [42]. Caspofungin is metabolized by nonenzymatic hydrolysis and not by CYPs, although in vitro studies suggested that it can inhibit CYP3A4 [42]. It is possible that certain ethnic specificities are responsible, as this study was conducted in the Japanese population, but further research is needed to confirm or oppose this hypothesis [42].

Calcium channel blockers [43] and imatinib [44,45] may also lead to the increased exposure and effect of CsA by inhibiting the CYP3A4 pathway of CsA metabolism or P-glycoprotein. Bernard et al. reported that mean percentage of increase in CsA dose-normalized trough blood concentration was 86.5, 74.3, and 5.1% for nicardipine, amlodipine, and lacidipine, respectively [43]. Lacidipine may be the best option among calcium channel blockers to treat high blood pressure related to cyclosporine, because significant drug interaction with CsA is lacking [43]. If nicardipine or amlodipine are the only options available, monitoring of plasma concentrations is required [43]. Supra-therapeutic CsA concentrations caused by imatinib coincided with an increase in creatinine concentration (increase range 13–64  $\mu\text{mol/L}$ ) in 13 out of 16 patients [44]. It is recommended to reduce the dose of CsA for at least 25–40% in patients who also take imatinib, and to closely monitor its blood concentrations [44,45].

Concomitant use of CsA and a nephrotoxic or a hepatotoxic drug may result in nephrotoxicity [46] or hepatotoxicity [47]. In a retrospective study involving 86 patients who underwent allogeneic HSCT and were receiving a combination of CsA and amphotericin B, a statistically significant, but clinically tolerable worsening of renal function was observed [46]. It was suggested that with a 24-hour infusion and strict salt repletion, amphotericin B deoxycholate can be administered safely in HSCT patients in combination with CsA for proven or suspected fungal infections [46]. A case of severe cholestatic jaundice was reported during treatment for post-allogeneic bone marrow transplantation hypoplasia with oxymetholone while the patient was receiving concurrent CsA [47]. Liver function tests were within the normal range prior to the combined use of these drugs [47]. CsA was maintained to give a plasma level of 100–250 ng/ml, whereas oxymetholone was started at 50 mg bd, and afterwards, when the expected therapeutic response was not obtained, the dose was increased to 50 mg tid [47]. Derangement in liver function tests was noted: ALT was 488, AST 133, ALP 442 and bilirubin 68 pm/l [47]. CsA level was 107 ng/ml [47]. Oxymetholone was discontinued, while CsA was at first given in reduced doses, and then discontinued until evidence of cholestasis

completely diminished [47]. It was suggested that the combination of CsA and androgens should be avoided [47]. Dose reduction of oxymetholone and CsA may be advisable if use of such combination is absolutely necessary [47].

The significant decrease of CsA blood concentrations was noted during concomitant use with bosentan [48], cyclophosphamide, phenobarbitone [49] and rifampin [50].

Bosentan is a specific endothelin receptor antagonist and it is a known inducer of CYP3A4 and CYP2C9 [48]. A report described a case of the one year old male infant with malignant osteopetrosis admitted for allogeneic HSCT [48]. During the pre-transplant workup, severe pulmonary arterial hypertension was diagnosed, and treatment was started with oral sildenafil (4 mg/kg/d) and bosentan (3 mg/kg/d) [48]. The patient consistently had subtherapeutic CsA levels, even when the dose was increased to 7 mg/kg/d [48]. After the discontinuation of bosentan, an increase in CsA levels was noted [48]. CsA levels then reached the therapeutic range and the total daily dose was lowered down to 3 mg/kg/d, still maintaining steady-state therapeutic levels of CsA [48].

Phenobarbital and rifampin are well known CYP P450 inducers [49,50]. Rifampin-CsA interaction led to subtherapeutic CsA concentrations and subsequently to acute GVHD in a 10-year-old HSCT recipient [50]. Phenobarbital – CsA interaction was observed in a 4-year-old girl who underwent HSCT [49]. Twenty-three days before HSCT she had a generalized seizure due to a minor subarachnoidal hemorrhage, and phenobarbital was initiated at a dose of 50 mg twice daily [49]. CsA at a dose of 25 mg/kg was administered orally from the day before HSCT, and reduced to 12.5 mg/kg daily on day 4 [49]. The patient had a serum level of phenobarbital of about 120  $\mu\text{mol/l}$  before HSCT and CsA could not be detected in the serum (detection limit 60 ng/ml), even after increasing the dose to 18 mg/kg on day 10 [49]. Phenobarbital was reduced on day 36 to 50 mg per day and further to 25 mg on the day 44, after which there was a rise in trough serum CsA level [49]. (Table 2)

**3.3.2.1.2. Tacrolimus.** Significant increase of tacrolimus blood concentration in HSCT recipients was reported with concomitant use of CYP3A4 inhibitors: clotrimazole [51], fluconazole [29,30,52], itraconazole [31,32,53], voriconazole [54–56] and ritonavir [57]. As already mentioned, interactions with itraconazole and voriconazole are more frequent and more severe [41]. Clotrimazole troches induced supra-therapeutic blood levels of tacrolimus and sirolimus in an allogeneic HSCT recipient resulting with acute kidney injury [51]. The patient renal function improved after temporary stopping of immunosuppressant drugs, and administration of phenytoin to help induce metabolism [51]. Although clotrimazole is poorly absorbed from the small intestine, the interaction with tacrolimus takes place at intestinal epithelium, where even small quantities of clotrimazole inhibit CYP3A4 and P-glycoprotein efflux pump, increasing significantly bioavailability of tacrolimus [58]. The transient occurrence of acquired Pelger-Huët anomaly of granulocytes, anemia, glycosuria, hyperglycemia, and increased serum creatinine levels that may be associated with tacrolimus toxicity due to drug interaction with fluconazole were reported [52]. Also, oral fluconazole seems to have a greater impact on tacrolimus concentration than intravenous fluconazole, so monitoring of blood levels is recommended especially when its route of

administration is switched from intravenous to oral [30]. There is a wide spectrum of inter-individual variability in the magnitude of the interaction of tacrolimus with itraconazole and voriconazole, so it is recommended to closely monitor tacrolimus concentration and adjust dose on an individual basis [31,53–56]. The case of an 8-fold increase in the concentration/dose ratio of tacrolimus following the co-administration of voriconazole in an HSCT recipient was described [59]. The observed interaction was much more intense than expected, and the patient had been treated with oral risperidone, too [59]. It was hypothesized that CYP3A inhibition in the small intestine by voriconazole and P-gp inhibition in the small intestine by risperidone had synergistic effect on the bioavailability of tacrolimus [59]. In another study co-administration of itraconazole and tacrolimus did not alter the dose-adjusted through plasma concentrations of tacrolimus in a patient with a CYP3A5\*1/\*1 allele, but it did change this value in patients with CYP3A5\*3 alleles [32]. Potentially toxic blood levels of tacrolimus (33.6 ng/mL) were noted during concomitant use with ritonavir in a 47-year-old patient with a history of HIV and Hepatitis B co-infection [57]. Despite high levels of tacrolimus, the patient did not develop clinical toxicity [57].

Macrolide antibiotics, such as erythromycin and clarithromycin, are also known inhibitors of CYP3A4 [60,61]. The significant increase of tacrolimus blood concentration associated with rise of serum creatinine was noted during the concomitant use with clarithromycin [60]. On the other hand, another macrolide, azithromycin, has unique azalide structure and shows pharmacokinetics different from other drugs in this group [61]. However, despite minimal effect on CYPs reported in some studies, marked increase in the tacrolimus blood concentration exceeding measurable level without dilution (>30.0 ng/ml) was noted after only two doses of azithromycin [61].

Fentanyl is metabolized by CYP3A4 and is classified as the CYP3A4 substrate with a narrow therapeutic range, like tacrolimus [62]. The significant decrease of tacrolimus clearance (from 1.28 to 0.68 mL/min/kg) was observed with concomitant use of fentanyl in 6 patients who underwent allogeneic HSCT [62]. Blood concentration and clearance of tacrolimus were reverted by stopping the continuous infusion of fentanyl; the dose of tacrolimus was constant during the administration of fentanyl [62].

The significant decrease of tacrolimus blood concentrations was noted during concomitant use with lansoprazole [63] and rifampin [64]. In an HSCT patient with CYP2C19 and CYP3A5 heterozygous mutations, blood tacrolimus concentration decreased after reduction of the lansoprazole dose, which appeared to be caused by a reduction in plasma concentration of voriconazole [63]. The trough level of tacrolimus became undetectable after initiation of anti-tuberculosis therapy including rifampin in an HSCT patient [64]. Administration of oral-solution of itraconazole successfully offset the effect of rifampin on the tacrolimus metabolism, resulting in the achievement of a therapeutic blood level of tacrolimus [64]. The patient did not develop GVHD during or after the period of undetectable blood levels of tacrolimus [64].

Concomitant use of tacrolimus and nephrotoxic drugs may result with nephrotoxicity [65]. A retrospective evaluation of 67

patients who received intravenous tacrolimus and teicoplanin concomitantly for >4 days after allogeneic HSCT showed that the mean serum creatinine level tended to rise after their co-administration [65]. The increase was reversible and no patient required hemodialysis [65]. (Table 2)

### 3.3.2.2. mTor inhibitors

3.3.2.2.1. *Sirolimus (rapamycin)*. Sirolimus is a substrate and inhibitor of P-gp and CYP3A4 [28]. Significant increase of sirolimus blood concentration in HSCT recipients was reported with concomitant use of CYP3A4 inhibitors: aprepitant [66], clotrimazole [51], fluconazole [67], itraconazole [68], posaconazole [69,70] and voriconazole [71,72]. The two-fold increase of sirolimus blood levels (measured one to three days after loading dose) was reported during concomitant use with aprepitant, but no significant effects on clinical outcomes (survival, GVHD, thrombotic microangiopathy) were observed [66]. As previously mentioned, clotrimazole troches induced supratherapeutic blood levels of sirolimus and tacrolimus in an allogeneic HSCT recipient, resulting with acute kidney injury [51]. Discontinuation of fluconazole caused marked reduction in sirolimus trough levels, requiring >200% increase in sirolimus dose to achieve initial therapeutic levels [67]. Co-administration of posaconazole oral suspension with oral sirolimus increased the sirolimus concentration/dose ratio by approximately 2.7-fold in HSCT patients [69]. An initial empiric oral sirolimus dose reduction between 50% and 65% may be recommended for most clinically stable patients with close sirolimus concentration monitoring for at least 3 weeks following posaconazole initiation [69]. In another study, 6 patients experienced sirolimus trough levels greater than 12 ng/mL during coadministration, but only one patient experienced an adverse event potentially associated with sirolimus exposure during the first month of co-administration [70]. In this study, concurrent sirolimus and posaconazole use seems to be well tolerated with a 33% to 50% empiric sirolimus dose reduction and close monitoring of serum sirolimus trough levels at the time of posaconazole initiation [70]. Marty et al. identified in their medical record review 11 patients who received voriconazole and sirolimus concomitantly for a median of 33 days [71]. In eight patients whose sirolimus dose was initially reduced by 90%, trough sirolimus levels were similar to those obtained before voriconazole administration and no obvious significant toxicity from either drug was observed during co-administration [71]. Serious adverse events were observed in 2 patients to whom sirolimus dosing was not adjusted during voriconazole administration [71].

Mirabegron is a substrate of CYP2D6 (minor), CYP3A4 (minor), P-gp and an inhibitor of CYP2D6 (moderate) and P-gp (weak) [73]. Supratherapeutic serum concentrations of sirolimus (19.2 µg/L) were observed six days after starting mirabegron for BK viruria-associated cystitis in an HSCT patient [73]. Mirabegron was then discontinued and sirolimus was withheld, and then restarted once the serum concentration was within goal [73].

Sirolimus trough concentrations were undetectable 2 days after starting rifampin, a CYP450 inductor [74]. Therapeutic sirolimus concentrations were achieved four days later, at

a sirolimus dose of 16–18 mg/day orally [74]. Rifampin was discontinued after nine days and sirolimus dose was adjusted accordingly, maintaining therapeutic levels throughout follow-up [74]. The patient suffered a flare of chronic skin graft versus host disease requiring etanercept, high-dose systemic steroids, and topical steroids [74]. (Table 2)

### 3.3.2.3. Antimetabolites

3.3.2.3.1. *Mycophenolate mofetil*. Metabolism of mycophenolate mofetil is complex [28]. It involves the rapid conversion to mycophenolic acid (MPA), metabolism of MPA to 7-O-MPA glucuronide (MPAG) by UGT enzymes, possible MPAG enterohepatic recirculation by intestinal bacteria, and MPAG excretion by active tubular secretion and, to a lesser extent, P-gp, into the urine [28]. An interaction involving mycophenolate mofetil and ciprofloxacin was described in a 17-year-old female patient who received intravenous mycophenolate mofetil after HSCT [75]. On the day 2 of mycophenolate mofetil therapy, the MPA area under the plasma concentration-time curve was 30.3 mg-hour/L [75]. On the day 8, although dose had remained unchanged, the MPA area under the plasma concentration-time curve unexpectedly dropped to 10.7 mg-hour/L [75]. The patient subsequently developed severe GVHD and died [75]. Ciprofloxacin is partially excreted by trans-intestinal elimination after intravenous administration and it may greatly reduce burden of enterobacteria in the colon, which is important for MPA enterohepatic recirculation [75].

## 4. Other agents

Studies reporting clinically relevant DDIs in HSTC recipients were not found in the literature for the following 'other agents' searched for by name: acyclovir, valacyclovir, ganciclovir, valganciclovir, famciclovir, foscarnet, metronidazole, and fluoroquinolone. Interactions of other drugs were searched for by general terms, like 'benzodiazepine', 'opioid analgesic', 'antimicrobial drug', 'antimicrobial agent', 'antibiotic', 'antiviral drug', 'antifungal drug' and 'antifungal agent'.

### 4.1. Antimicrobial agents

#### 4.1.1. Antifungal agents

4.1.1.1. *Azoles*. Azoles differ in their propensity to cause DDIs, due to individual specificities of metabolism and diverse affinities for the CYP isoenzymes, CYP3A4 being the most

relevant. The most important DDIs of azoles are those with cyclosporine and tacrolimus [76], but these drugs also may interact with other concomitant medication in recipients of HSCT (Table 3)

4.1.1.2. *Fluconazole*. Fluconazole could be engaged in diverse DDIs, as it is metabolized by the CYP3A4 isoenzyme, and CYP2C9 isoenzyme is inhibited by fluconazole [79]. Apart from interacting with immunosuppressant and cytostatic drugs (see Tables 1 and 2), fluconazole may interfere with corticosteroids, estrogens, oxycodone, fentanyl and methadone [79], but these interactions were not specifically documented in HSTC recipients. Important interactions observed in HSCT recipients were that with phenytoin, whose plasma levels become elevated and toxicity enhanced (at doses of 200mg or greater per day), and with warfarin, leading to hypoprothrombinemia and prolonged INR [80].

4.1.1.3. *Itraconazole*. Itraconazole is metabolized mostly by CYP3A4 enzyme [68]. Like fluconazole, itraconazole interacts with a number of immunosuppressants (cyclosporine, tacrolimus, etc.) and cytostatic drugs (see Tables 1 and 2) [32]. Although itraconazole increases plasma levels of terfenadine, astemizole, felodipine, benzodiazepines, and cisapride, while on the other hand, CYP3A4 inducers, like carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, isoniazid, rifampin or rifabutin [31,81], decrease the plasma concentration of itraconazole, such interactions were not reported specifically in HSTC recipients.

4.1.1.4. *Voriconazole*. Voriconazole is metabolized via CYP2C19, CYP2C9, and CYP3A4, being both substrate and inhibitor of these cytochromes, which explains numerous DDIs observed in the HSCT recipients. Adverse consequences of DDIs involving voriconazole could be prevented by either dose adjustments after monitoring plasma concentrations, or by avoidance of concomitant use (e.g. it is contraindicated to co-administer voriconazole with sirolimus, ergot alkaloids, terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide, quinidine, rifampin or rifabutin) [80].

4.1.1.5. *Echinocandins*. Caspofungin is not metabolized via CYP450, and thus is infrequently involved in DDIs. Its dose should be adjusted when administered with dexamethasone or phenytoin [42]. On the other hand, micafungin is

Table 3. Observed DDIs involving agents other than immunosuppressant drugs and cytostatic drugs, in patients receiving HSCT.

Interacting drug pairs	Description
Voriconazole – alprazolam	Inhibition of alprazolam metabolism [86]
Itraconazole – (s)warfarin	Increase plasma concentration of (s) warfarin [77]
Rifampin–sirolimus–voriconazole	Undetectable sirolimus in plasma [74]
Tacrolimus – Lansoprazole – Voriconazole	In a HSCT patient with CYP2C19 and CYP3A5 heterozygous mutations, blood tacrolimus concentration decreased after reduction of the lansoprazole dose [63]
Granisetron + Fluconazole	Fluconazole may enhance the QT-prolonging effects of granisetron [78]
Sulfamethoxazole-Trimethoprim + Fluconazole	Decreased metabolism of sulfamethoxazole-trimethoprim [78]
Phenytoin + Fluconazole	Increased serum concentration of phenytoin [78]
Ciprofloxacin + Fluconazole	Fluconazole may enhance the QT-prolonging effects of ciprofloxacin [78]
Diazepam + Fluconazole	Decreased metabolism of diazepam [78]
Methylprednisolone + Phenytoin	Decreased serum concentration of methylprednisolone [78]

metabolized via CYP3A4, and the most important DDI involving micafungin is that with sirolimus, whose plasma level becomes elevated [82].

#### 4.1.2. Antibiotics

Interactions between antibiotics and other drugs metabolized by the same cytochromes (CYP3A4 and CYP2C9) were described in the HSCT recipients [80]. Patients who receive fluoroquinolones should be monitored for prolongation of QT interval when co-administered with drugs that inhibit their metabolism (like azoles, fosfarnet, etc.) and increase plasma concentration [83,84]. Metronidazole interaction with busulfan is also clinically relevant, as toxicity of the latter could be enhanced [10]. (Table 3) Carbapenems (ertapenem, imipenem, and meropenem) may decrease plasma levels of valproate, leading to loss of its protective action against seizures [85]. Aminoglycosides are nephrotoxic, and their simultaneous administration with other nephrotoxic drugs (like cyclosporine A or amphotericin B) causes summation of toxic effects on kidneys, so strict monitoring of creatinine clearance is mandatory in these patients.

#### 4.2. Benzodiazepines

Benzodiazepines do not engage often in clinically relevant pharmacokinetic DDIs. Diazepam is metabolized via CYP2C19 and CYP3A4, and midazolam, triazolam, and alprazolam by CYP3A4 only. Recipients of HSCT are sometimes over sedated when metabolism of benzodiazepines is inhibited by concomitantly prescribed azoles [86].

#### 4.3. Opioid analgesics

If fentanyl, sufentanil and/or alfentanil are prescribed together with inhibitors of CYP3A4 isoenzymes (e.g. with azoles), the patient should be monitored for signs of respiratory depression due to the elevation of plasma concentrations of these opioids [80]. Besides, fentanyl may decrease the clearance of tacrolimus and increase its toxicity (Table 2).

### 5. Conclusion

Majority of DDIs observed in recipients of the HSCT involve cytostatic or immunosuppressant drug on one side, and antimicrobial drugs (especially antifungal drugs and antibiotics) on the other. However, as the character of these interactions is mostly pharmacokinetic (due to different mechanisms of drug action), only those antimicrobial drugs which are metabolized by cytochromes in the liver are involved, e.g. azoles, macrolide antibiotics, and fluoroquinolones. The chief consequence of these interactions is an increase in plasma concentrations of cytostatic or immunosuppressant drugs and their augmented toxicity, what could be prevented in the majority of cases by dose adjustment. Other drug groups that interact in recipients of HSCT with cytostatic or immunosuppressant drugs are first-generation anticonvulsants (phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine), which induce cytochromes and decrease the plasma concentration of the former drugs, and analgesics, which either inhibit metabolism or increase the risk of liver toxicity. As noted previously, regular check-up of prescribed

therapy prior to drug dispensing is the only reliable way of discovering potential DDIs, what is the first step in their prevention.

### 6. Expert opinion

Although recipients of HSCT are unavoidably exposed to polypharmacy (i.e. intake of 5 or more drugs in the same time), and there are numerous publications about potential interactions among the prescribed drugs, just a handful of studies reported DDIs that actually happened. Since clinical relevance of DDIs is the main interest of prescribers, especially when prescribing to recipients of HSCT, who depend on the narrow range of plasma target concentrations for optimal therapeutic effect and low rate of adverse effects, observational clinical studies which describe real-life consequences of combining many drugs are indispensable, and require careful interpretation. First, the prescribers want to know what DDIs really happen in practice, and second, when they do, are the induced changes clinically relevant.

This study summarized current knowledge about clinically relevant DDIs that were observed in recipients of HSCT, classifying them according to the prevailing therapeutic group: interactions involving cytostatic, immunosuppressant, and other (mostly antimicrobial) drugs. The most important DDIs involved cytostatic or immunosuppressant drug on one side, and antimicrobial drugs (especially antifungal drugs and antibiotics) on the other. Since the majority of cytostatic and immunosuppressant drugs are metabolized on cytochromes in the liver, it is not surprising that antifungal azoles, macrolide antibiotics and fluoroquinolones (i.e. antimicrobials which are substrates and largely inhibitors of cytochromes) can inhibit their metabolism and increase their plasma concentration to toxic levels. On the other hand, the first-generation anticonvulsants (phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine), which induce cytochromes and decrease the plasma concentration of drugs used to ensure engraftment of transplanted hematopoietic stem cells, may lead to loss of therapeutic effect and graft failure. Other important drug groups that may interact with cytostatic and immunosuppressant drugs bearing serious consequences are calcium channel blockers nicardipine and amlodipine (increase plasma levels of cyclosporine) and opioid fentanyl (decrease tacrolimus clearance and may increase chances of hepatic failure). However, we are far from complete understanding of the clinical relevance of DDIs in recipients of HSCT, and only new and comprehensive observational clinical studies followed by systematic reviews could give us the full picture. What makes this goal difficult to achieve is a relative rarity of the HSCT procedures, i.e. a small number of available patients who received HSCT, while in the same time DDIs are phenomena with the relatively rare occurrence themselves. Therefore, in order to 'catch' and explain DDIs in recipients of HSCT only certain research design, like case/control study, is suitable, which tolerate small group numbers, and yet may offer a realistic estimate of risk. Consequences of the DDIs should also be studied with the similar design, as revealing risk factors for death or an organ failure could be of great help when deciding what drugs to avoid in recipients of HSCT.



Clinicians who prescribe drug therapy to recipients of HSCT should always check their prescriptions for potential DDIs with one of the validated interaction checkers (Micromedex, Medscape, Epocrates, Lexicomp, or else), and then explore clinical relevance of the DDIs found, using this one or similar review. If co-administration of the interacting drug pair is not essential, at least one of the drugs could be replaced with less or non-interacting agent (e.g. instead of macrolide antibiotic to use a tetracycline). More frequently co-administration of drugs with potential clinically relevant interaction could not be avoided; however, since the majority of the interactions described in this review were pharmacokinetic, clinicians should employ therapeutic drug monitoring, i.e. plasma concentrations of the drugs should be measured and doses of the respective drugs adjusted according to difference between observed and target plasma levels.

New knowledge about regulatory mechanisms of the immune system is mounting continuously, and drugs with more selective action are increasingly used for so-called 'non-myeloablative' conditioning prior to HSCT in order to induce more balanced myelosuppression which would still allow donor's stem cell engraftment, but with reduced risk from infectious complications. Numerous therapeutic approaches are currently tested, with new drugs (Janus kinase inhibitors, bortezomib, interleukin 6 blockers, etc.) or with old ones used in different circumstances, like post-transplant cyclophosphamide [87]. This would create a new setting for the occurrence of DDIs, and further observational studies will be necessary to spot unsuspected but clinically important DDIs, keeping us alert and capable of preventing them on time.

Significant advances were made recently with computational-based methods for predicting interactions between drugs and their targets, which are very helpful in the process of new drugs development [88]. Probably the same methods could be used for predicting the action of drugs that are administered to HSCT recipients on key metabolizing or membrane transport systems, and therefore give us an opportunity to predict DDIs, too. With such information, we could make a more meaningful analysis of clinical data, and discover new DDIs with clinical relevance [84,89–92].

### Funding

This paper was funded by Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia, Grant No 175007.

### Declaration of interest

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

### Reviewer disclosures

Peer reviewers on this manuscript have no relevant financial or other relationships to disclose.

### ORCID

Ana Pejić <http://orcid.org/0000-0003-1741-0025>

Slobodan M. Janković <http://orcid.org/0000-0002-1519-8828>

### References

Papers of special note have been highlighted as either of interest (\*) or of considerable interest (\*\*) to readers.

- Robinson SP, Boumendil A, Finel H et al. High-dose therapy with BEAC conditioning compared to BEAM conditioning prior to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: no differences in toxicity or outcome. A matched-control study of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Jun 8. doi: 10.1038/s41409-018-0196-3. [Epub ahead of print]
- Copelan EA Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354(17):1813–1826.
  - **Review valuable for understanding hematopoietic stem-cell transplantation as a therapeutic procedure.**
- Valverde IA, Da Silva MJ, Retto MP Association between potential drug interactions and clinical outcomes in hematopoietic stem cell transplantations. *J Oncol Pharm Pract*. 2018 Jan 1.
- Copelan EA, Biggs JC, Thompson JM, et al. Treatment for acute myelocytic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation following preparation with BU-CY2. *Blood* 1991; 78: 838–843.
- Lucarelli G, Giardini C, Baronciani D Bone marrow transplantation in thalassemia. *Semin Hematol* 1995; 32: 297–303.
- Poonkuzhali B, Chandy M, Srivastava A, et al. Glutathione S-transferase activity influences busulfan pharmacokinetics in patients with beta-thalassemia major undergoing bone marrow transplantation. *Drug Metab Dispos* 2001; 29(3): 264–267.
- El-Serafi I, Terelius Y, Abedi-Valgerdi M, et al. Flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3) role in busulphan metabolic pathway. *PLoS One* 2017; 12(11): e0187294.
- Buggia I, Zecca M, Alessandrino EP, et al. Itraconazole can increase systemic exposure to busulfan in patients given bone marrow transplantation. *GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo)*. *Anticancer Res* 1996; 16(4A): 2083–2088.
  - **one of the key observational studies of DDIs in bone marrow transplantation recipients**
- Hassan M, Oberg G, Björkholm M, et al. Influence of prophylactic anticonvulsant therapy on high-dose busulphan kinetics. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 33(3): 181–186.
- Chung H, Yu KS, Hong KT, et al. A significant influence of metronidazole on busulfan pharmacokinetics: a case report of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2017; 39(3): 208–210.
- Nilsson C, Aschan J, Hentschke P, et al. The effect of metronidazole on busulfan pharmacokinetics in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(6): 429–435.
- Gulbis AM, Culotta KS, Jones RB, et al. Busulfan and metronidazole: an often forgotten but significant drug interaction. *Ann Pharmacother* 2011; 45(7–8): e39.
- Bonin M, Pursche S, Bergeman T, et al. F-ara-A pharmacokinetics during reduced-intensity conditioning therapy with fludarabine and busulfan. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(4): 201–206.
- de Castro FA, Lanchote VL, Voltarelli JC, et al. Influence of fludarabine on the pharmacokinetics of oral busulfan during pretransplant conditioning for hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharmacol* 2013; 53(11): 1205–1211.
  - **key study revealing busulfan and fludarabine interaction.**
- Bouligand J, Boland I, Valteau-Couanet D, et al. In children and adolescents, the pharmacodynamics of high-dose busulfan is dependent on the second alkylating agent used in the combined regimen (melphalan or thiotepa). *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(10): 979–986.
- Ren S, Kalhorn TF, McDonald GB, et al. Pharmacokinetics of cyclophosphamide and its metabolites in bone marrow transplantation patients. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 289–301.

17. Marr KA, Leisenring W, Crippa F, et al. Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. *Blood* 2004; 103(4): 1557–1559.
18. McDonald GB, Slattery JT, Bouvier ME, et al. Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101: 2043–2048.
19. Nagamura F, Takahashi T, Takeuchi M, et al. Effect of cyclophosphamide on serum cyclosporine levels at the conditioning of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(11): 1051–1058.
20. Chen TL, Passos-Coelho JL, Noe DA, et al. Nonlinear pharmacokinetics of cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer receiving high-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation. *Cancer Res* 1995; 55(4): 810–816.
21. Gryn J, Gordon R, Bapat A, et al. Pentostatin increases the acute toxicity of high dose cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12(3): 217–220.
22. Zhuo X, Zheng N, Felix CA, et al. Kinetics and regulation of cytochrome P450-mediated etoposide metabolism. *Drug Metab Dispos* 2004; 32(9): 993–1000.
23. Rodman JH, Murry DJ, Madden T, et al. Altered etoposide pharmacokinetics and time to engraftment in pediatric patients undergoing autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1994; 12(11): 2390–2397.
24. Mross K, Bewermeier P, Krüger W, et al. Pharmacokinetics of undiluted or diluted high-dose etoposide with or without busulfan administered to patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1994; 12(7): 1468–1474.
25. El Fakih R, Obi GA, Scholoff A, et al. Systemic effects of oral budesonide in hematopoietic transplant: implications of drug interaction with azoles. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(10): 1370–1371.
26. Boogaerts MA, Zachee P, Verwilghen RL. Cyclosporin, methylprednisolone, and convulsions. *Lancet Lond Engl* 1982; 2(8309): 1216–1217.
27. Durrant S, Chipping PM, Palmer S, et al., methylprednisolone, and convulsions. *Lancet* 1982; 320(8302): 829–830.
28. Poon A, Ly LK. Common potential drug interactions following hematopoietic cell transplantation. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, et al., editors. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2016: 1206–1217.
29. Osowski CL, Dix SP, Lin LS, et al. Evaluation of the drug interaction between intravenous high-dose fluconazole and cyclosporine or tacrolimus in bone marrow transplant patients. *Transplantation* 1996; 61(8): 1268–1272.
- Among the first studies pointing to the clinical relevance of azoles-cyclosporine interactions.
30. Mihara A, Mori T, Aisa Y et al. Greater impact of oral fluconazole on drug interaction with intravenous calcineurin inhibitors as compared with intravenous fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64(1): 89–91.
- Important to understand impact of administration route to clinical relevance of a DDI.
31. Mori T, Aisa Y, Kato J, et al. Drug interaction between oral solution itraconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: an association with bioavailability of solution itraconazole. *Int J Hematol* 2009; 90(1): 103–107.
32. Nara M, Takahashi N, Miura M et al. Effect of itraconazole on the concentrations of tacrolimus and cyclosporine in the blood of patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(6): 1321–1329.
33. Leather H, Boyette RM, Tian L, et al. Pharmacokinetic evaluation of the drug interaction between intravenous itraconazole and intravenous tacrolimus or intravenous cyclosporin A in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(3): 325–334.
34. Sánchez-Ortega I, Vázquez L, Montes C et al. Effect of posaconazole on cyclosporine blood levels and dose adjustment in allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(12): 6422–6424.
35. Masoumi HT, Hadjibabaie M, Vaezi M, et al. Evaluation of the interaction of intravenous and oral voriconazole with oral cyclosporine in Iranian HSCT Patients. *J Res Pharm Pract* 2017; 6(2): 77–82.
36. Kikuchi T, Mori T, Yamane A et al. Variable magnitude of drug interaction between oral voriconazole and cyclosporine A in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2012; 26(5): E544–548.
37. Mori T, Aisa Y, Kato J et al. Drug interaction between voriconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44(6): 371–374.
38. Valenzuela R, Torres JP, Salas C et al. Drug interaction of voriconazole-cyclosporine in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation (2013–2014). *Rev Chil Infectologia Organo Soc Chil Infectologia* 2017; 34(1): 14–18.
39. Caihong Q, Weimin L, Jieming Z. Elevation of blood cyclosporin levels by voriconazole leading to leukoencephalopathy. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; 4(4): 294–297.
- Important to understand severity of DDIs' consequences
40. Groll AH, Kolve H, Ehler K et al. Pharmacokinetic interaction between voriconazole and cyclosporin A following allogeneic bone marrow transplantation. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(1): 113–114.
41. Neofytos D, Avdic E, Magiorakos AP. Clinical safety and tolerability issues in use of triazole derivatives in management of fungal infections. *Drug Healthc Patient Saf* 2010; 2: 27–38.
42. Nishimoto M, Koh H, Tokuwame A et al. Drug interactions and safety profiles with concomitant use of caspofungin and calcineurin inhibitors in allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Clin Pharmacol*. 2017; 83(9): 2000–2007.
43. Bernard E, Goutelle S, Bertrand Y, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction of calcium channel blockers with cyclosporine in hematopoietic stem cell transplant children. *Ann Pharmacother* 2014; 48(12): 1580–1584.
44. Atiq F, Broers AEC, Andrews LM et al. A clinically relevant pharmacokinetic interaction between cyclosporine and imatinib. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(6): 719–723.
45. Bleyzac N, Kebaili K, Mialou V et al. Pharmacokinetic drug interaction between cyclosporine and imatinib in bone marrow transplant children and model-based reappraisal of imatinib drug interaction profile. *Ther Drug Monit* 2014; 36(6): 724–729.
46. Furrer K, Schaffner A, Vavricka SR et al. Nephrotoxicity of cyclosporine A and amphotericin B-deoxycholate as continuous infusion in allogeneic stem cell transplantation. *Swiss Med Wkly*. 2002; 132(23–24): 316–320.
47. Wood P, Yin JA. Oxymetholone hepatotoxicity enhanced by concomitant use of cyclosporin A in a bone marrow transplant patient. *Clin Lab Haematol* 1994; 16(2): 201–204.
48. Masarwa R, Shamriz O, Zilkha A et al. Bosentan-induced reduction in Cyclosporine-A Levels: a rare interaction in an infant with osteopetrosis and severe pulmonary hypertension. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37(7): 573–574.
49. Carstensen H, Jacobsen N, Dieperink H. Interaction between cyclosporin A and phenobarbitone. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21(5): 550–551.
50. Zelunka EJ. Intravenous cyclosporine-rifampin interaction in a pediatric bone marrow transplant recipient. *Pharmacotherapy* 2002; 22(3): 387–390.
51. El-Asmar J, Gonzalez R, Bookout R, et al. Clotrimazole troches induce supratherapeutic blood levels of sirolimus and tacrolimus in an allogeneic hematopoietic cell-transplant recipient resulting in acute kidney injury. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2016; 9(4): 157–161.
52. Gondo H, Okamura C, Osaki K et al. Acquired Pelger-Huët anomaly in association with concomitant tacrolimus and fluconazole therapy following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(11): 1255–1257.
53. Nara M, Takahashi N, Miura M et al. Effect of oral itraconazole on the pharmacokinetics of tacrolimus in a hematopoietic stem cell

- transplant recipient with CYP3A5\*3/\*3. *Am J Hematol.* 2010; 85(8): 634–635.
54. Mori T, Kato J, Yamane A, et al. Drug interaction between voriconazole and tacrolimus and its association with the bioavailability of oral voriconazole in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2012; 95(5): 564–569.
  55. Iwamoto T, Monma F, Fujieda A et al. Effect of genetic polymorphism of CYP3A5 and CYP2C19 and concomitant use of voriconazole on blood tacrolimus concentration in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Ther Drug Monit.* 2015; 37(5): 581–588.
  56. Takashima M, Taniguchi R, Yano I et al. Pharmacokinetic interactions between calcineurin inhibitors and azole antifungals in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Iryo Yakugaku Jpn J Pharm HealthC Sci* 2009; 35(4): 233–239.
  57. Miceli M, Cronin S, Ayash L et al. Significant interaction of tacrolimus with ritonavir during allogeneic hematopoietic SCT in an HIV-infected patient. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(8): 1140–1142.
  58. Choy M Tacrolimus interaction with clotrimazole: a concise case report and literature review. *Pharm Ther* 2010; 35(10): 568–569.
  59. Watanabe N, Higashi H, Nakamura S et al. The possible clinical impact of risperidone on P-glycoprotein-mediated transport of tacrolimus: a case report and in vitro study. *Biopharm Drug Dispos.* 2018; 39(1): 30–37.
  60. Ibrahim RB, Abella EM, Chandrasekar PH Tacrolimus-clarithromycin interaction in a patient receiving bone marrow transplantation. *Ann Pharmacother* 2002; 36(12): 1971–1972.
  61. Mori T, Aisa Y, Nakazato T et al. Tacrolimus-azithromycin interaction in a recipient of allogeneic bone marrow transplantation. *Transpl Int* 2005; 18(6): 757–758.
  62. Kitazawa F, Fuchida S-I, Kado Y et al. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and fentanyl in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Transplant* 2017; 22: 575–580.
  63. Iwamoto T, Monma F, Fujieda A et al. Hepatic drug interaction between tacrolimus and lansoprazole in a bone marrow transplant patient receiving voriconazole and harboring CYP2C19 and CYP3A5 heterozygous mutations. *Clin Ther.* 2011; 33(8): 1077–1080.
  64. Mori T, Aisa Y, Kato J et al. Overcoming the effect of rifampin on the tacrolimus metabolism by itraconazole administration in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient. *Int J Hematol.* 2010; 91(3): 553–554.
  65. Mori T, Shimizu T, Kato J et al. Nephrotoxicity of concomitant use of tacrolimus and teicoplanin in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2014; 16(2): 329–332.
- **Example of pharmacodynamic drug-drug interaction.**
66. Shayani S, Palmer JM, Stiller T et al. Aprepitant (Emend) significantly increases sirolimus levels in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(2): 291–293.
  67. Nwaroh E, Jupp J, Jadusinh E, et al. Clinical impact and management of fluconazole discontinuation on sirolimus levels in bone marrow transplant patients. *J Oncol Pharm Pract* 2018; 24(3): 235–238.
  68. Said A, Garnick JJ, Dieterle N et al. Sirolimus-itraconazole interaction in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Pharmacotherapy.* 2006; 26(2): 289–295.
  69. Cho E, Chan H, Nguyen HM et al. Management of drug interaction between posaconazole and sirolimus in patients who undergo hematopoietic stem cell transplant. *Pharmacotherapy.* 2015; 35(6): 578–585.
  70. Kubiak DW, Koo S, Hammond SP et al. Safety of posaconazole and sirolimus coadministration in allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18(9): 1462–1465.
  71. Marty FM, Lowry CM, Cutler CS et al. Voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; 12(5): 552–559.
  72. Ceberio I, Dai K, Devlin SM et al. Safety of voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50(3): 438–443.
  73. Engle JA, Fair C Sirolimus and mirabegron interaction in a hematopoietic cell transplant patient. *J Oncol Pharm Pract* 2018; 24(8): 627–631.
  74. Wasko JA, Westholder JS, Jacobson PA Rifampin-sirolimus-voriconazole interaction in a hematopoietic cell transplant recipient. *J Oncol Pharm Pract* 2017; 23(1): 75–79.
  75. Goutelle S, Mialou V, Gouraud A et al. Probable drug interaction between intravenous ciprofloxacin and mycophenolate mofetil in a bone marrow transplant recipient. *Pharmacotherapy.* 2011; 31(1): 114.
  76. Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 111–180.
  77. Mathijssen RH, van Alphen RJ, Verweij J, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin Cancer Res* 2001; 7(8): 2182–2194.
  78. Murry DJ, Cherrick I, Salama V, et al. Influence of phenytoin on the disposition of irinotecan: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24(2): 130–133.
  79. Kowalsky SF, Dixon DM Fluconazole: a new antifungal agent. *Clin Pharm* 1991; 10: 179–194.
  80. Glotzbecker B, Duncan C, Aleya E 3rd, et al. Important drug interactions in hematopoietic stem cell transplantation: what every physician should know. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18(7): 989–1006.
  81. Bonay M, Jonville-Bera AP, Diot P et al. Possible interaction between phenobarbital, carbamazepine and itraconazole. *Drug Saf* 1993; 9: 309–311.
  82. Inoue Y, Saito T, Ogawa K, et al. Drug interactions between micafungin at high doses and cyclosporine A in febrile neutropenia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50(11): 831–837.
  83. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood* 2011; 117: e75–e87.
  84. Bril F, Gonzalez CD, Di Girolamo G Antimicrobial agents associated with Q-T interval prolongation. *Curr Drug Saf* 2010; 5: 85–92.
  85. Wen Z-P, Fan -S-S, Du C et al. Drug-drug interaction between valproic acid and meropenem: a retrospective analysis of electronic medical records from neurosurgery inpatients. *J Clin Pharm Ther.* 2017; 42(2): 221–227.
  86. Egger SS, Meier S, Leu C, et al. Drug interactions and adverse events associated with antimycotic drugs used for invasive aspergillosis in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(7): 1197–1203.
  87. Servais S, Beguin Y, Delens L, et al. Novel approaches for preventing acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Invest Drugs* 2016; 25(8): 957–972.
  88. Wang L, You ZH, Chen X, et al. A computational-based method for predicting drug-target interactions by using stacked autoencoder deep neural network. *J Comput Biol* 2018; 25(3): 361–373.
  89. Chao NJ Pharmacologic Prevention of Acute Graft-versus-Host Disease. In: thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. Wiley-Blackwell, New York 2016: 990–1006.
  90. Tirkkonen T, Heikkilä P, Huupponen R, et al. Potential CYP2C9-mediated drug-drug interactions in hospitalized type 2 diabetes mellitus patients treated with the sulphonylureas glibenclamide, glimepiride or glipizide. *J Intern Med* 2010; 268: 359–366.
  91. Miura M, Takahashi N, Kanno S, et al. Drug interaction of (S)-warfarin, and not (R)-warfarin, with itraconazole in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Clin Chim Acta* 2011; 412(21–22): 2002–2006.
  92. Gholaminezhad S, Hadjibabae M, Gholami K, et al. Pattern and associated factors of potential drug-drug interactions in both pre- and early post-hematopoietic stem cell transplantation stages at a referral center in the Middle East. *Ann Hematol* 2014; 93(11): 1913–1922.