



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Милош Н. Милосављевић

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

Докторска дисертација

Ментор: Проф. др Марко Фолић

Крагујевац, 2019. године

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.

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	7
1.1. Флуоксетин.....	8
1.1.1. Хемијска структура и механизам дејства.....	8
1.1.2. Фармакокинетика.....	8
1.1.3. Индикације.....	9
1.1.4. Нежељена дејства.....	11
1.1.5. Интеракције.....	11
1.1.6. Контраиндикације.....	12
1.2. Пароксетин.....	12
1.2.1. Хемијска структура и механизам дејства.....	12
1.2.2. Фармакокинетика.....	13
1.2.3. Индикације.....	14
1.2.4. Нежељена дејства.....	16
1.2.5. Интеракције.....	17
1.2.6. Контраиндикације.....	17
1.3. Циталопрам.....	18
1.3.1. Хемијска структура и механизам дејства.....	18
1.3.2. Фармакокинетика.....	18
1.3.3. Индикације.....	20
1.3.4. Нежељена дејства.....	20
1.3.5. Интеракције.....	21
1.3.6. Контраиндикације.....	21
1.4. Есциталопрам.....	21
1.4.1. Хемијска структура и механизам дејства.....	21
1.4.2. Фармакокинетика.....	22
1.4.3. Индикације.....	23
1.4.4. Нежељена дејства.....	24
1.4.5. Интеракције.....	24
1.4.6. Контраиндикације.....	24

1.5.	Сертралин	25
1.5.1.	Хемијска структура и механизам дејства.....	25
1.5.2.	Фармакокинетика	26
1.5.3.	Индикације	27
1.5.4.	Нежељена дејства.....	28
1.5.5.	Интеракције.....	29
1.5.6.	Контраиндикације	29
1.6.	Остали представници <i>SSRIs</i>	29
1.7.	Ефекти које <i>SSRIs</i> остварују на глатким мишићним ћелијама	31
1.8.	Неурохуморална контрола мотилитета гениталног тракта жене	35
1.8.1.	Анатомско-хистолошке карактеристике хуманог јајовода	35
1.8.2.	Спонтани мотилитет хуманог јајовода	36
1.8.3.	Улога катехоламина у регулацији мотилитета хуманог јајовода.....	37
1.8.4.	Дејство ацетилхолина на мотилитет хуманог јајовода	37
1.8.5.	Утицај гонадалних стероида на мотилитет хуманог јајовода.....	38
1.8.6.	Утицај деривата арахидонске киселине на мотилитет хуманог јајовода.....	38
1.8.7.	Утицај пептида као инхибиторних трансмитера нервних влакана у хуманом јајоводу.....	38
1.8.8.	Утицај окситоцина на мотилитет хуманог јајовода	39
1.8.9.	Утицај хистамина на мотилитет хуманог јајовода	40
1.8.10.	Утицај серотонина на мотилитет хуманог јајовода.....	40
2.	ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ.....	41
2.1.	Циљеви студије.....	41
2.2.	Хипотезе студије	41
3.	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД.....	42
3.1.	Врста студије и истраживачка популација	42
3.2.	Варијабле које су праћене у истраживању	43
3.3.	Мерење зависне варијабле	43
3.3.1.	Оперативни поступак	43
3.3.2.	Монтирање препарата у лабораторији	43
3.3.3.	Купатило и трансдјусер.....	44
3.3.4.	Мерење спонтаних контракција препарата.....	45
3.4.	Агонисти (експерименталне супстанце).....	46
3.5.	Снага студије и величина узорка	46

3.6.	Статистичка обрада резултата	47
4.	РЕЗУЛТАТИ.....	48
4.1.	Основне карактеристике истраживачке популације	48
4.2.	Изоловани препарати ампуле.....	48
4.2.1.	Спонтана активност препарата ампуле	48
4.2.2.	Утицај флуоксетина на спонтани мотилитет ампуле хуманог јајовода	49
4.2.3.	Утицај пароксетина на спонтани мотилитет ампуле хуманог јајовода.....	51
4.2.4.	Утицај циталопрама на спонтани мотилитет ампуле хуманог јајовода	53
4.2.5.	Утицај есциталопрама на спонтани мотилитет ампуле хуманог јајовода	55
4.2.6.	Утицај сертралина на спонтани мотилитет ампуле хуманог јајовода	57
4.2.7.	Утицај <i>DMSO</i> на спонтани мотилитет ампуле хуманог јајовода	59
4.3.	Изоловани препарати истмуса	61
4.3.1.	Спонтана активност препарата истмуса	61
4.3.2.	Утицај флуоксетина на спонтани мотилитет истмуса хуманог јајовода	62
4.3.3.	Утицај пароксетина на спонтани мотилитет истмуса хуманог јајовода	64
4.3.4.	Утицај циталопрама на спонтани мотилитет истмуса хуманог јајовода	66
4.3.5.	Утицај есциталопрама на спонтани мотилитет истмуса хуманог јајовода	68
4.3.6.	Утицај сертралина на спонтани мотилитет истмуса хуманог јајовода	70
4.3.7.	Утицај <i>DMSO</i> -а на спонтани мотилитет истмуса хуманог јајовода	72
5.	ДИСКУСИЈА	74
6.	ЗАКЉУЧЦИ	86
7.	ЛИТЕРАТУРА.....	87

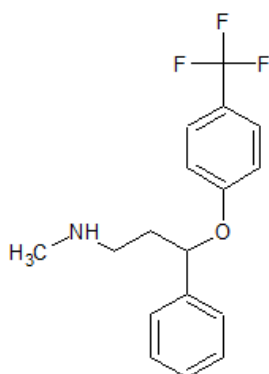
1. УВОД

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 лиганата 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, мускаринским 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 одобрен 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*[®] [6]. Бројна клиничка истраживања су показала да је флуоксетин бар подједнако ефикасан као и трициклични антидепресиви у лечењу депресије, али 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_{2A}* и *5-HT_{2C}* 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 (α_1 , α_2 , β), допаминергичким, *H₁* 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 подједанку 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, одложену 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*, те да би флуоксетин или сертралин требали бити *SSRIs* 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, треба, 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

Контраиндикувана 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_{1A}* 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].

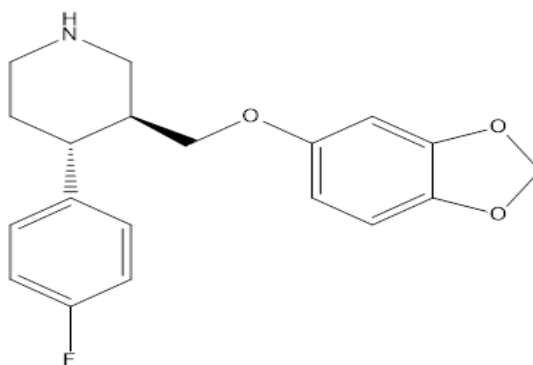
Флуоксетин није апсолутно контраиндикуван за примену у трудноћи и може се примењивати уз мере опреза, мада постоје докази да је примена флуоксетина у току трудноће повезана са повећаним ризиком од појаве кардиоваскуларних анормалија код новорођенчади [35]. Флуоксетин и његов активни метаболит норфлуоксетин 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. С друге стране, *in vitro* и *in vivo* студије су показале да пароксетин има веома слаб афинитет за адренергичке (α_1 , α_2 , β 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 синтазе (*NO* синтаза) 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, антиаритимика из групе III, 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 полувелиминације. 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 (6 до 12 недеља), те 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 норадреналина, 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 за 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].

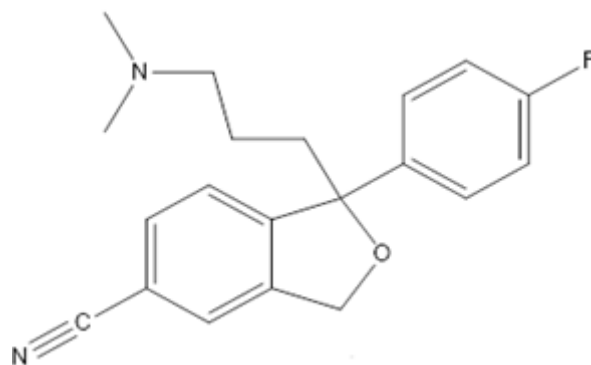
1.2.6. Контраиндикације

Примена пароксетина је апсолутно контраиндикувана у комбинацији са МАО инхибиторима (селегилин, фенелзин, изокарбоксазид, транилципромин), јер истовремена примена ових антидепресива значајно повећава ризик од појаве серотонинског синдрома [70]. Након примене ирверзибилних 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]. Контраиндикувана 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-*HT1A* рецептора. Резултат активације соматодендритских 5-*HT1A* 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-*HT2A* и 5-*HT2C*, адренергичким (α_1 , α_2 , β), допаминергичким (*D1*, *D2*), хистаминергичким *H1*, 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 nmol/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 фармакокинетику. 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 оброка. 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. Штавише, 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

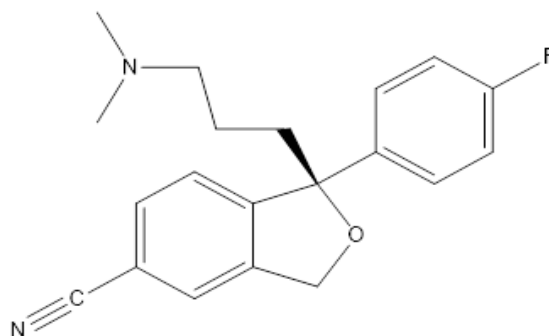
Циталопрам је контраиндикован код пацијената са хиперсензитивношћу на сам лек или на компоненте лека. Такође, контраиндиковане су комбинације циталопрама са лековима који продужавају *QT* интервал, али и са инхибиторима моноамино оксидазе, укључујући ту и антибиотик линезолид. Циталопрам не треба примењивати најмање 14 дана од дана престанка примене МАО 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 лигананда 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 мали афинитет за бројне рецепторе као што су *5-HT1A*, *5-HT2*, допаминергички *D1* и *D2*, адренергички α_1 , α_2 и β рецептори, хистаминергички *H1*, 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 фурсемид [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 слепе 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

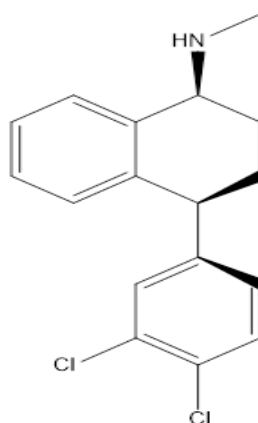
са овим лековима постоји повећан ризик од појаве серотонинског синдрома [93]. Европска медицинска агенција (ЕМА) је крајем 2011. године издала упозорење да есциталопрам продужава *QT* интервал код пацијената, након чега примена есциталопрама постаје контраиндикована код пацијената који имају урођено 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 полуелиминације сертралина износи између 22 и 36 часова [124].

1.5.3. Индикације

У Републици Србији сертралин је индикован 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 α_1 адренергичким рецепторима [135]. Фармакокинетички параметри флувоксамина 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 примене флувоксамина 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_{1A}* 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, доминатно 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-HT_{1A} рецептора, као парцијални агониста 5-HT_{1B} рецептора и као антагониста 5-HT_{1D} , 5-HT_3 и 5-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 полумелиминације вортиоксетина је око 66 часова. Вортиоксетин је одобрен за лечење велике депресије код одраслих 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 волтажно-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 волтажно-зависних канала за јон калијума [146]. Флуоксетин је такође инхибирао неколико типова волтажно-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 μM флуоксетин показује депресивне ефекте на Ca^{2+} и Na^+ канале, док у концентрацијама од 0,1-10 μM 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 тетрадоксина, 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-HT₄* рецептора. То указује да флуоксетин стимулише и *5-HT₄* 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 μM циталопрам доводи до релаксације васкуларних и интестиналних глатких мишићних ћелија, кроз инхибицију срчаних волтажно-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 инхибиране 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-зависан 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 утицај 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 пропулзивну функцију желуца, те да нема доказа који би говорили у прилог потенцијалне примене сертралина у ублажавању 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, почев 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 породичству [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 α_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 β_2 -адренергичке рецепторе у истмусу чија стимулација доводи до релаксације. У другим деловима јајовода β_2 рецептори су у великој већини у односу на α -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 шилци) 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 контрактилно дејство егзогеног ацетилхолина последица фаворизовања ексцитаторних стимулуса других неуротрансмitera 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. Рецептори за прогестерон 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 *Y*, 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 *Y* 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 релаксантни 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 перивуларне 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-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 хистаминских 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 NaHCO₃, 5,63 mM KCl, 0,54 mM CaCl₂*2H₂O, 2,78 mM глукоза) и оксигенисан (100% O₂, 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 37⁰С, 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. Спонтанa 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 изазива контракције 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
µg	µmol/L	µg	µmol/L	µg
0,03	0,001	0,03	0,001	0,03
0,13	0,005	0,13	0,005	0,13
0,43	0,017	0,43	0,015	0,43
1,43	0,055	1,43	0,051	1,43
4,43	0,171	4,43	0,158	4,43
14,43	0,556	14,43	0,513	14,43
44,43	1,713	44,43	1,580	44,43
144,43	5,569	144,43	5,138	144,43
444,43	17,138	444,43	15,809	444,43
1444,43	55,696	1444,43	51,381	1444,43

3.5. Снага студије и величина узорка

Величина групе је одређена на основу следећих почетних параметара: снага студије од 80%, вероватноћа грешке првог типа (α) 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.



Слика 10. Приказ целокупног система који коришћен у експериментима

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 ($1,96 \cdot \text{стандардна грешка}$) утврђени су графичком методом за сваку криву уз линеарну интерполацију. Значајност промена у фазној активности изолованих препарата тестирана је једнофакторском анализом варијансе.

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 ($F=0,261$, $df_1=7$, $df_2=40$, $p>0,05$).

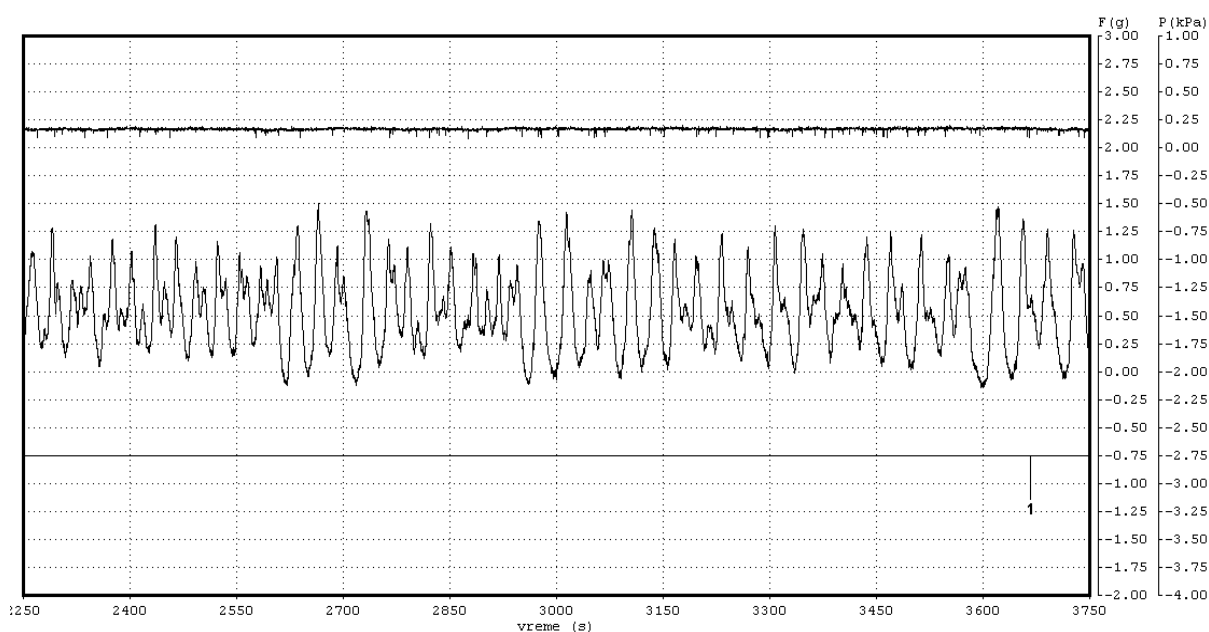


График 1. Пример експерименталног записа спонтане активности изолованог препарата ампуле хуманог јајовода

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).

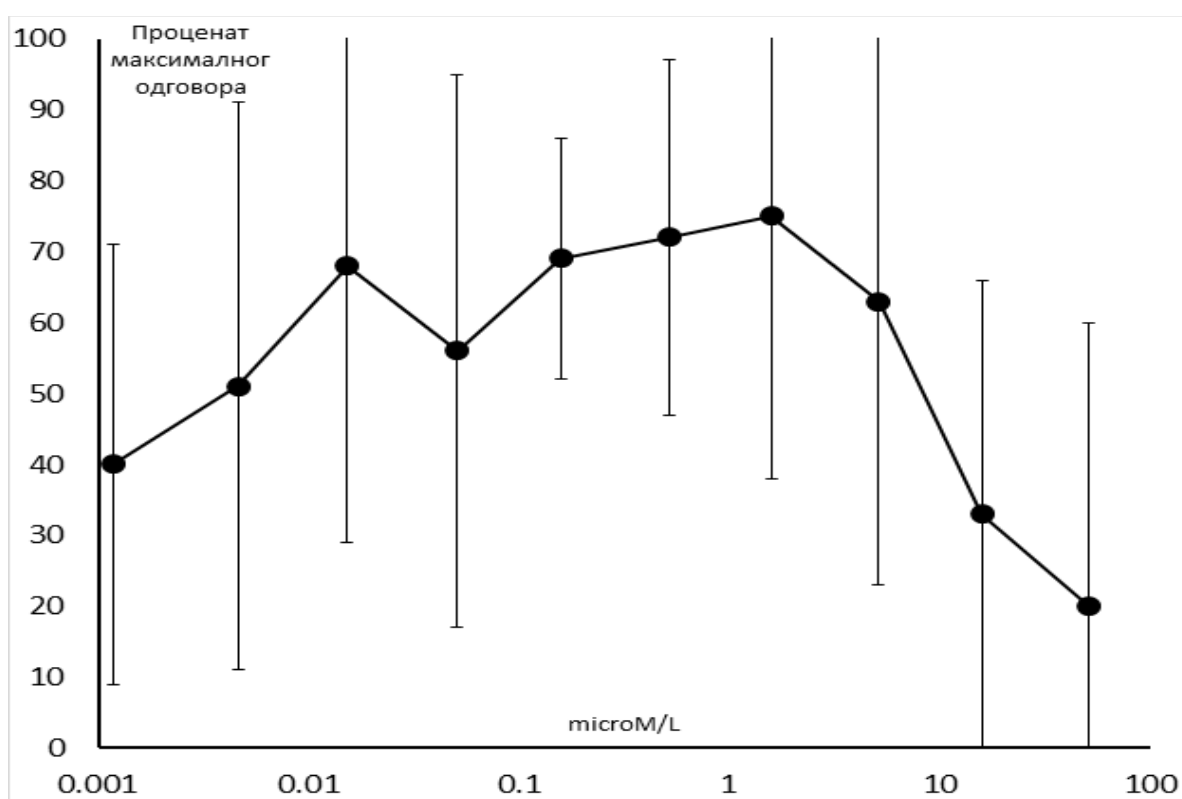


График 2. Утицај флуоксетина на спонтане контракције препарата ампуле- крива доза-одговор

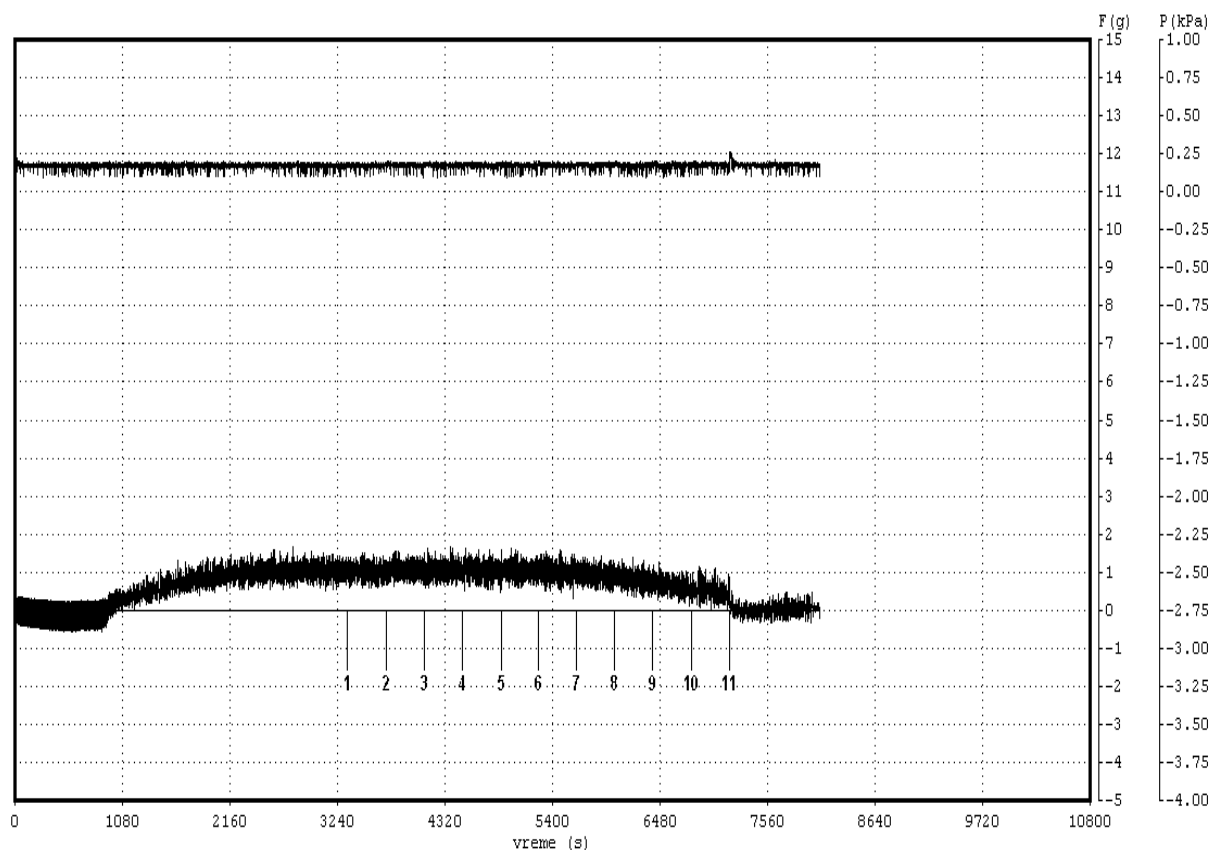


График 3. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата ампуле хуманог јајовода у току примене флуоксетина

*Доња линија је стварни 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).

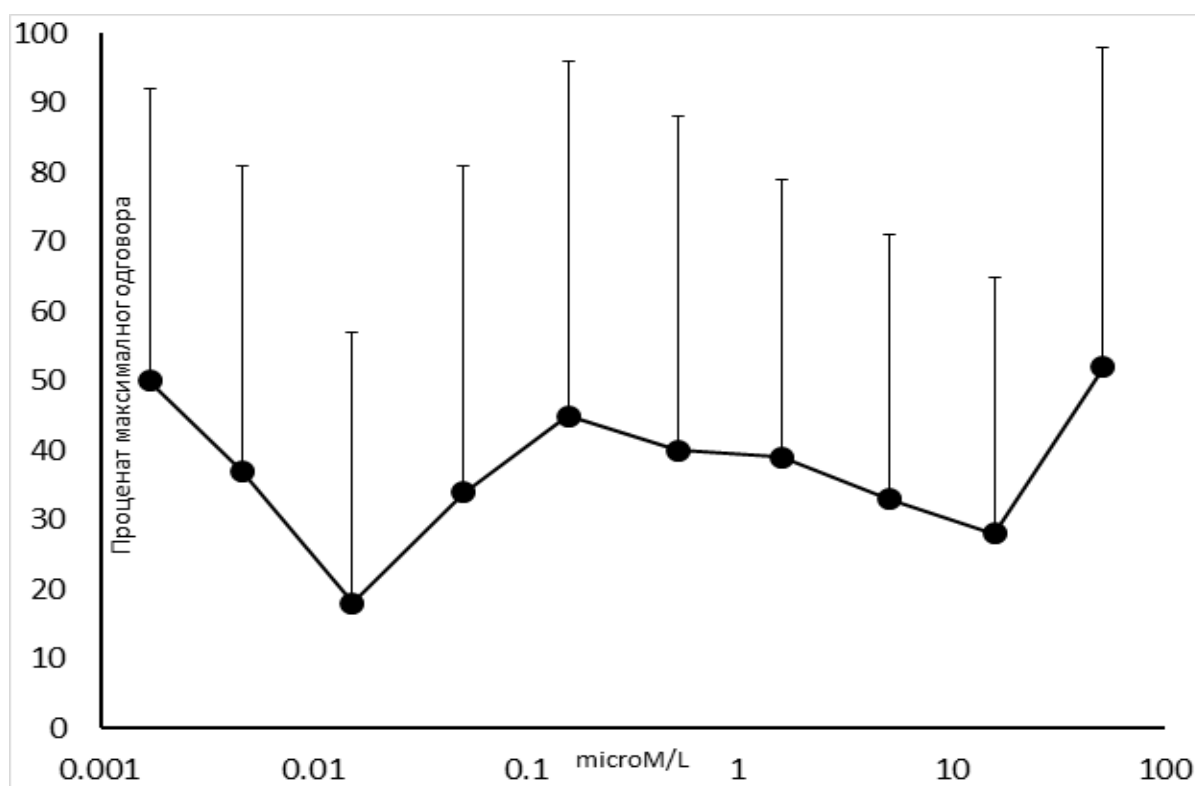


График 4. Утицај пароксетина на спонтане контракције препарата ампуле- крива доза-одговор

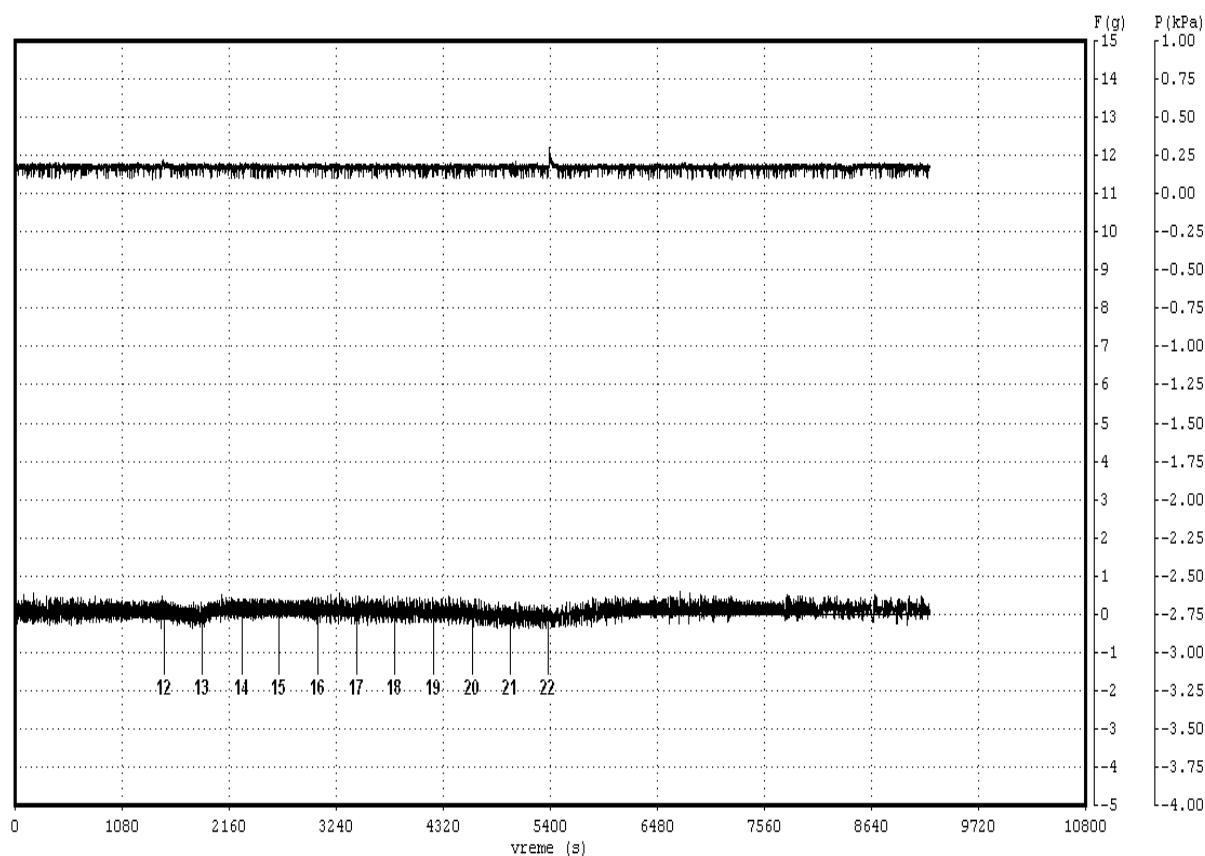


График 5. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата ампуле хуманог јајовода у току примене пароксетина

*Доња линија је стварни 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).

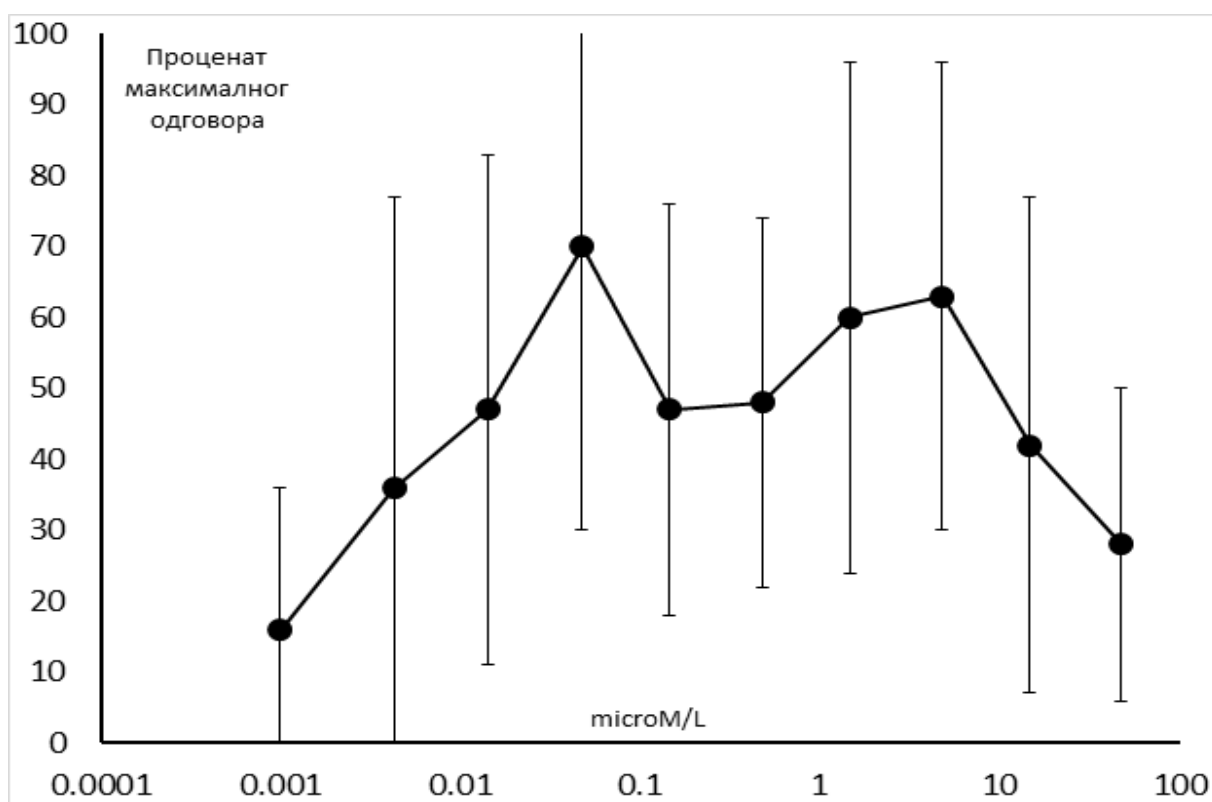


График 6. Утицај циталопрама на спонтане контракције препарата ампуле- крива доза-одговор

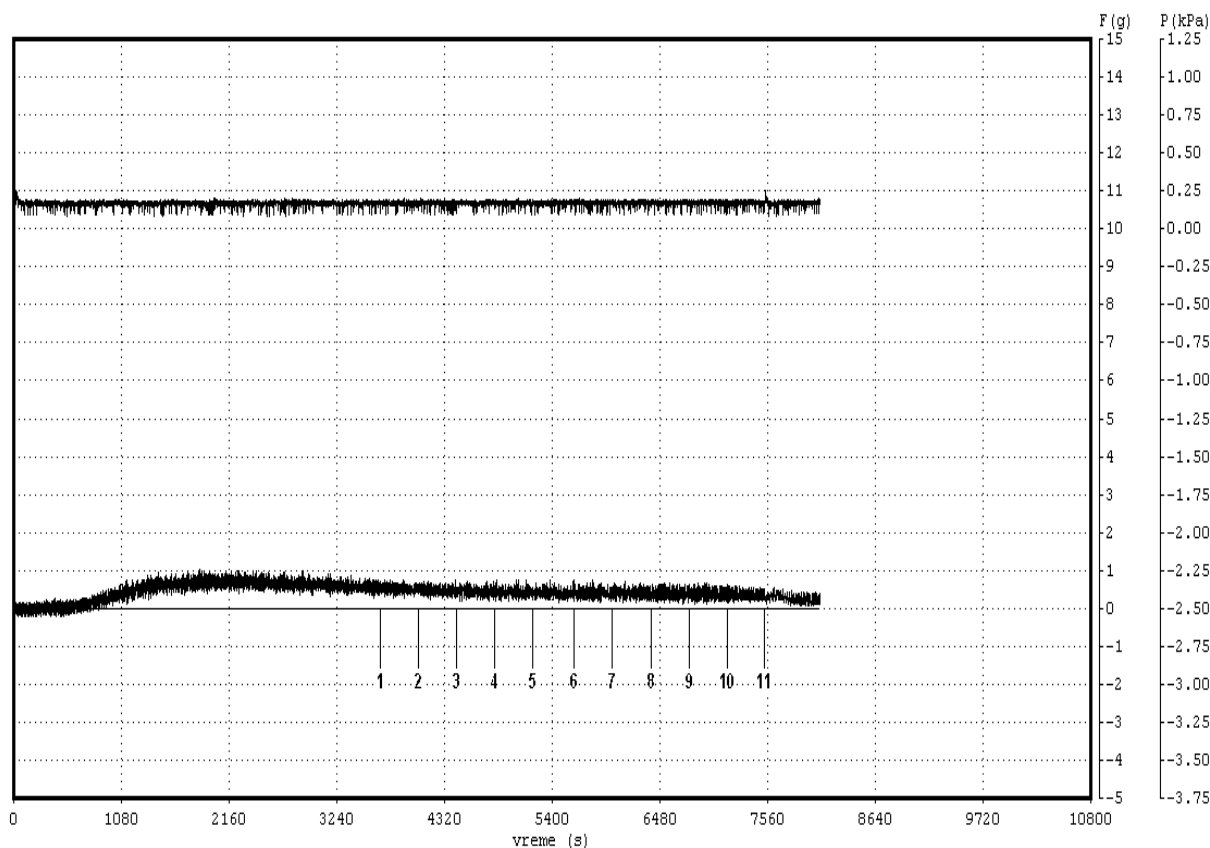


График 7. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата ампуле хуманог јајовода у току примене циталопрама

*Доња линија је стварни 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.

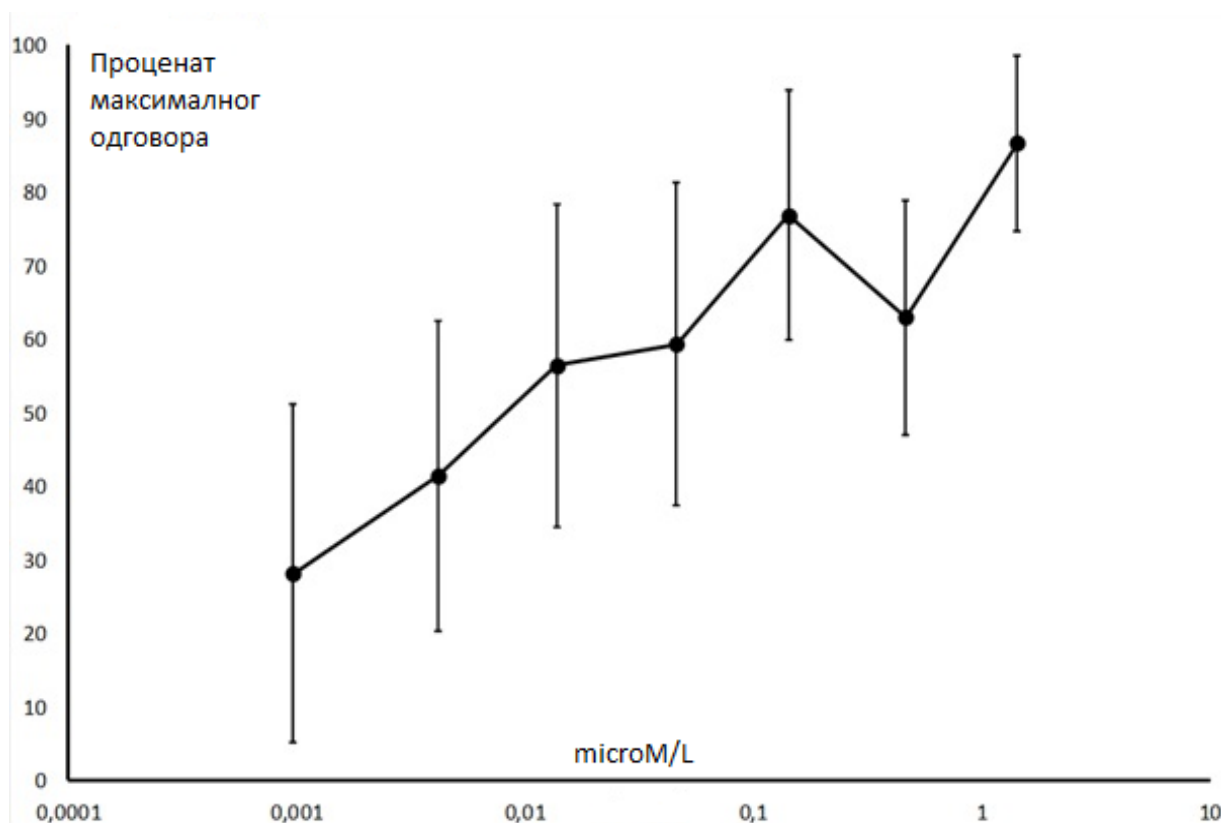


График 8. Повећање спонтане активности изолованих препарата хумане ампуле узроковано применом есциталопрама- крива доза-одговор

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

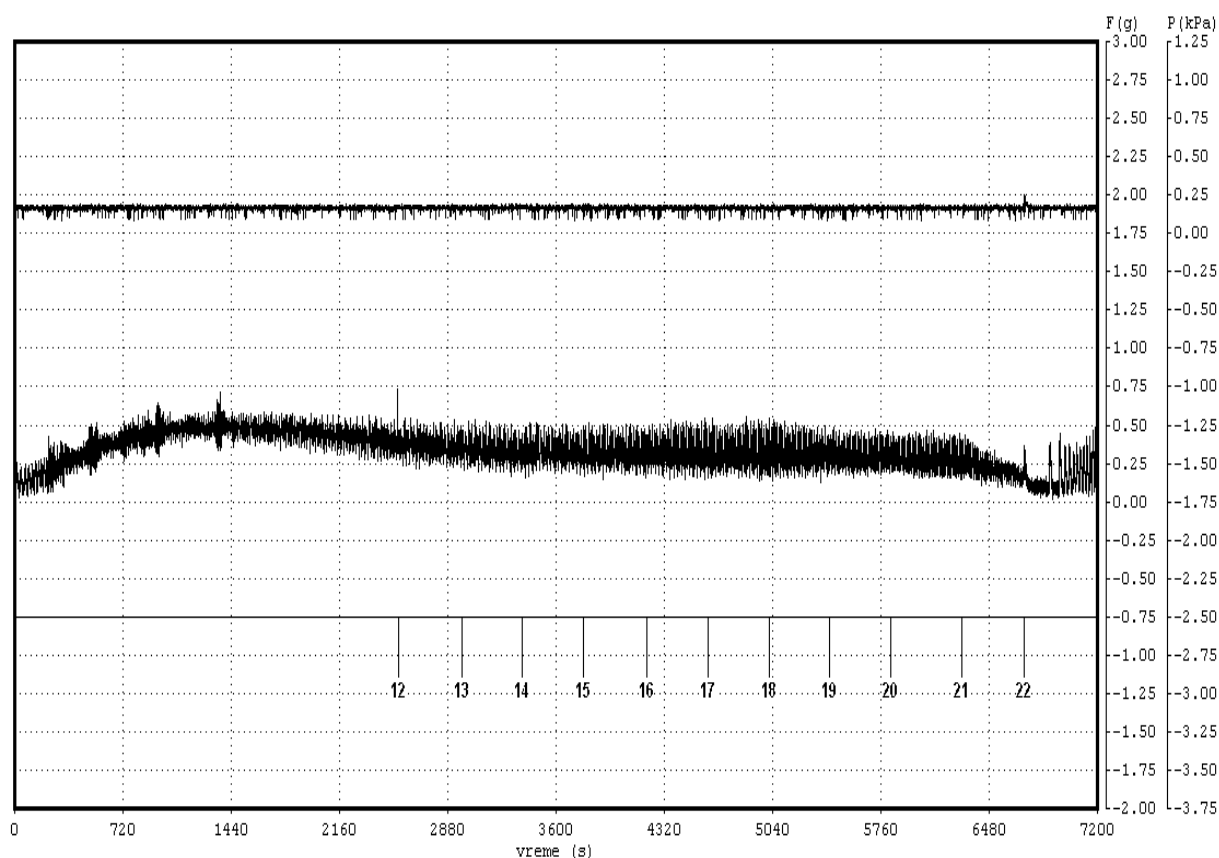


График 9. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата ампуле хуманог јајовода у току примене есциталопрама

*Доња линија је стварни 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).

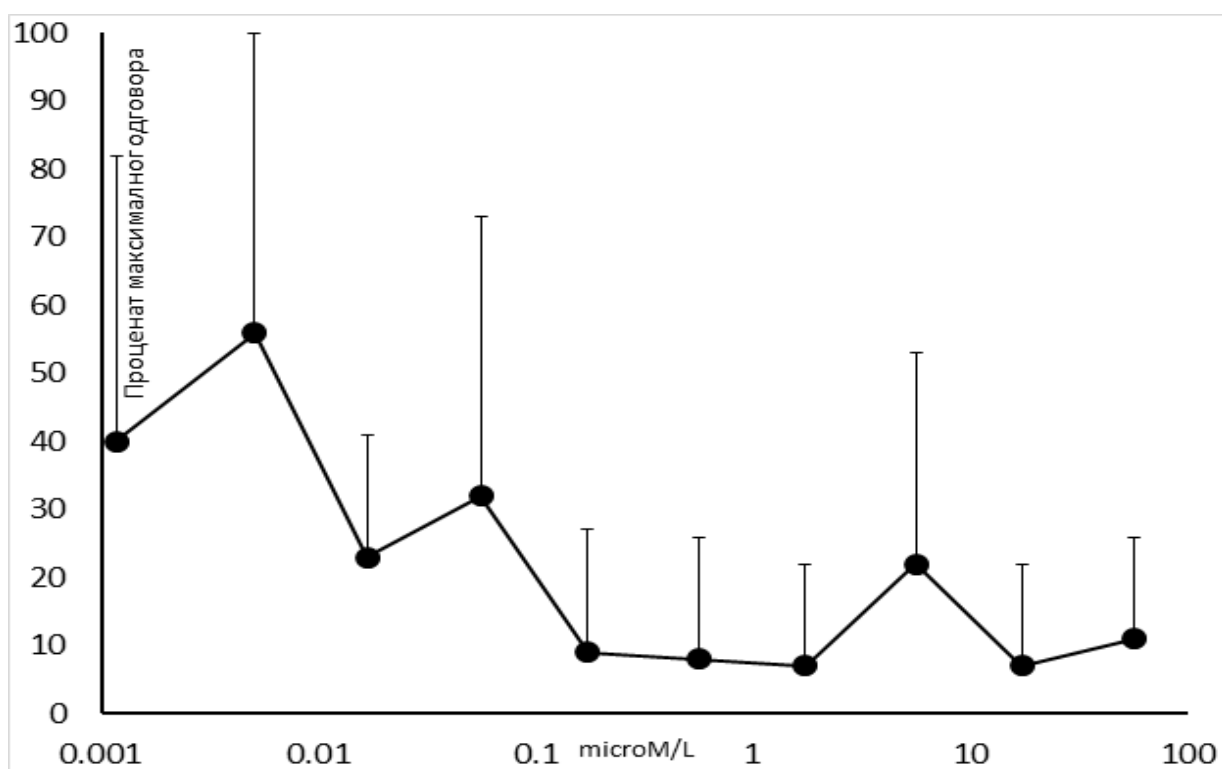


График 10. Утицај сертралина на спонтане контракције препарата ампуле- крива доза-одговор

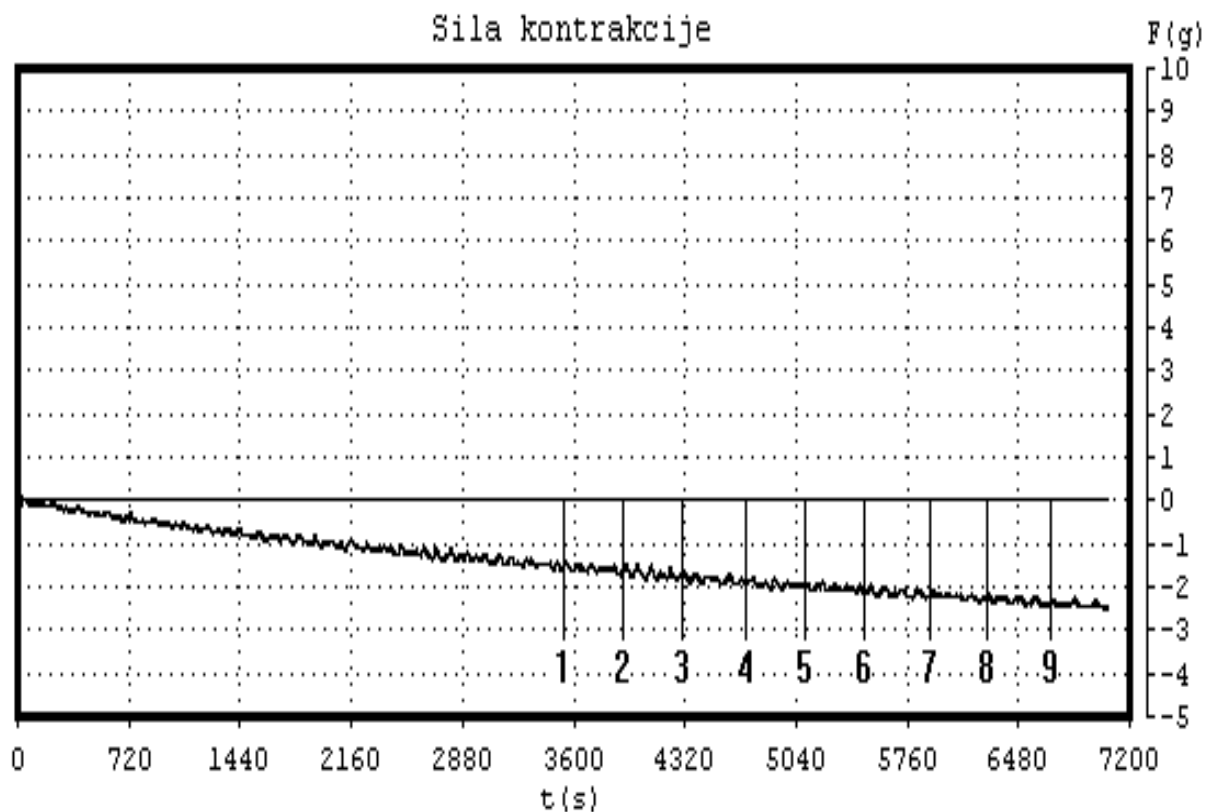


График 11. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата ампуле хуманог јајовода у току примене сертралина

*Линија је стварни 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 ($F=11,310$, $df1=9$, $df2=40$, $p<0,01$). Коефицијент 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.

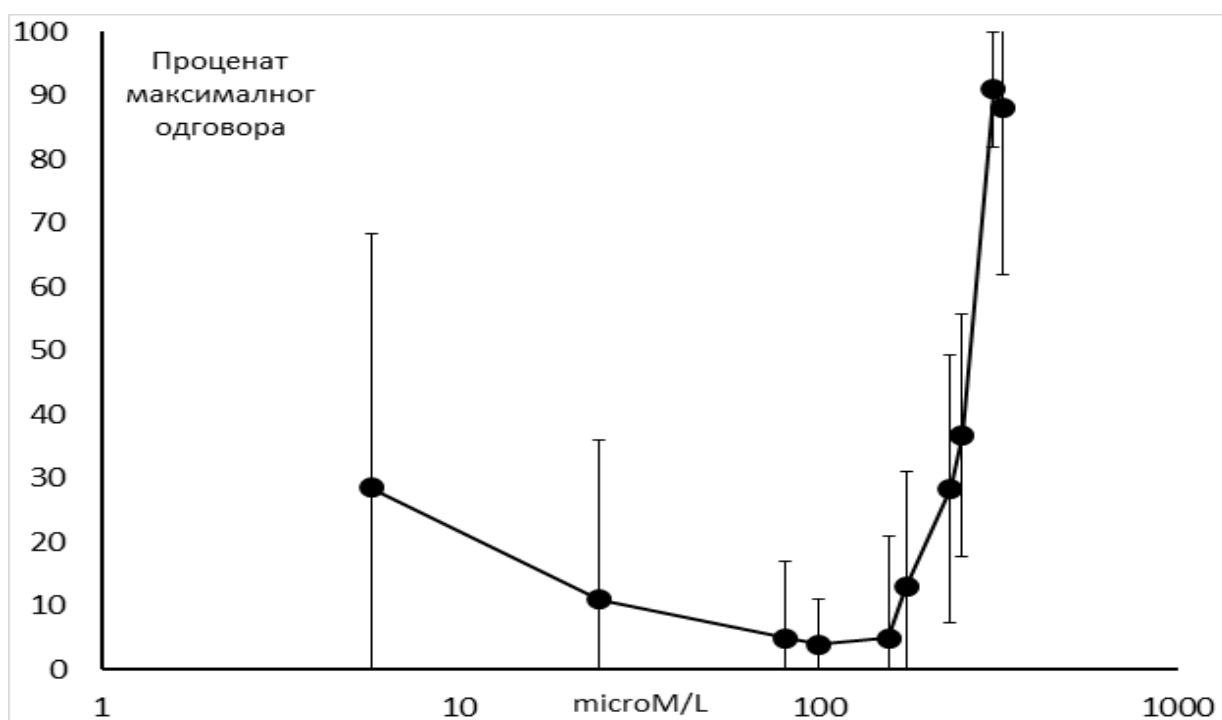


График 12. Смањење спонтане активности изолованих препарата хумане ампуле узроковано применом *DMSO*-а - крива доза-одговор

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

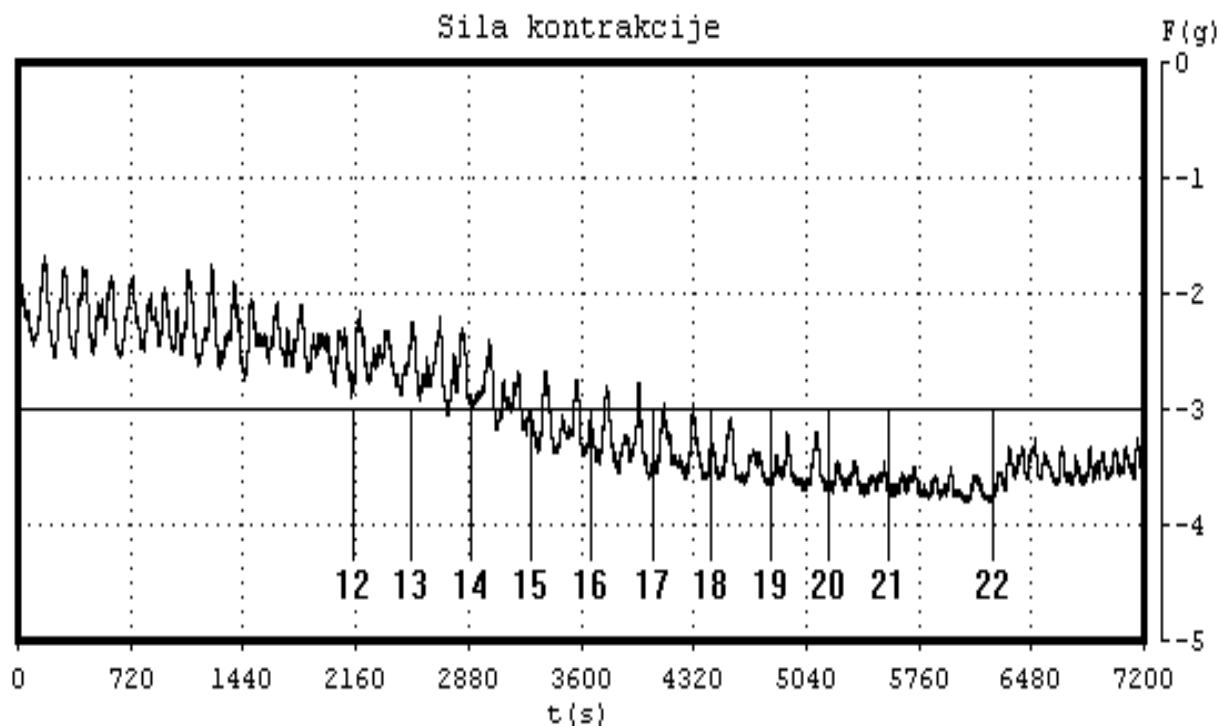


График 13. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата ампуле хуманог јајовода у току примене $DMSO$ -а

*Линија је стварни 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 ($F=0,939$, $df_1=8$, $df_2=28$, $p>0,05$).

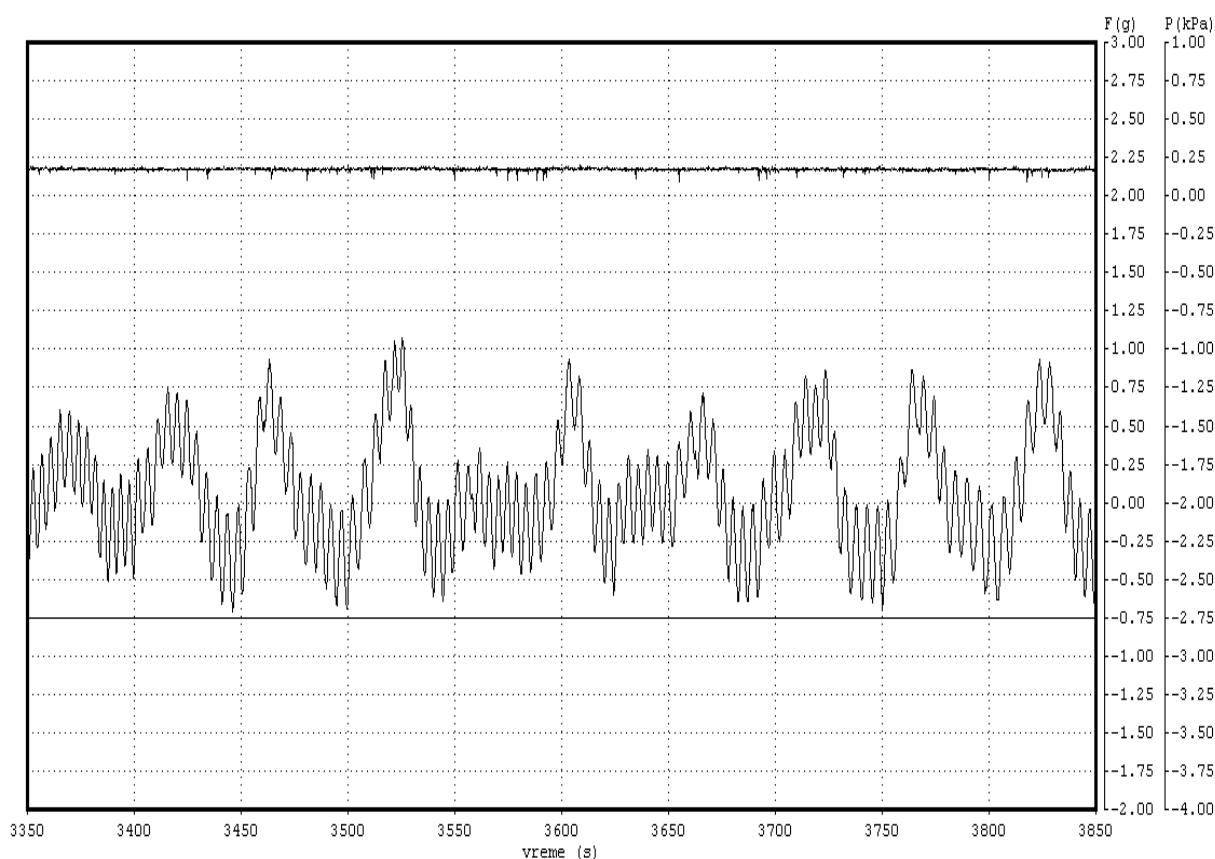


График 14. Пример експерименталног записа спонтане активности изолованог препарата истмуса хуманог јајовода

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 ($F=0,990$, $df_1=9$, $df_2=50$, $p>0,05$). 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).

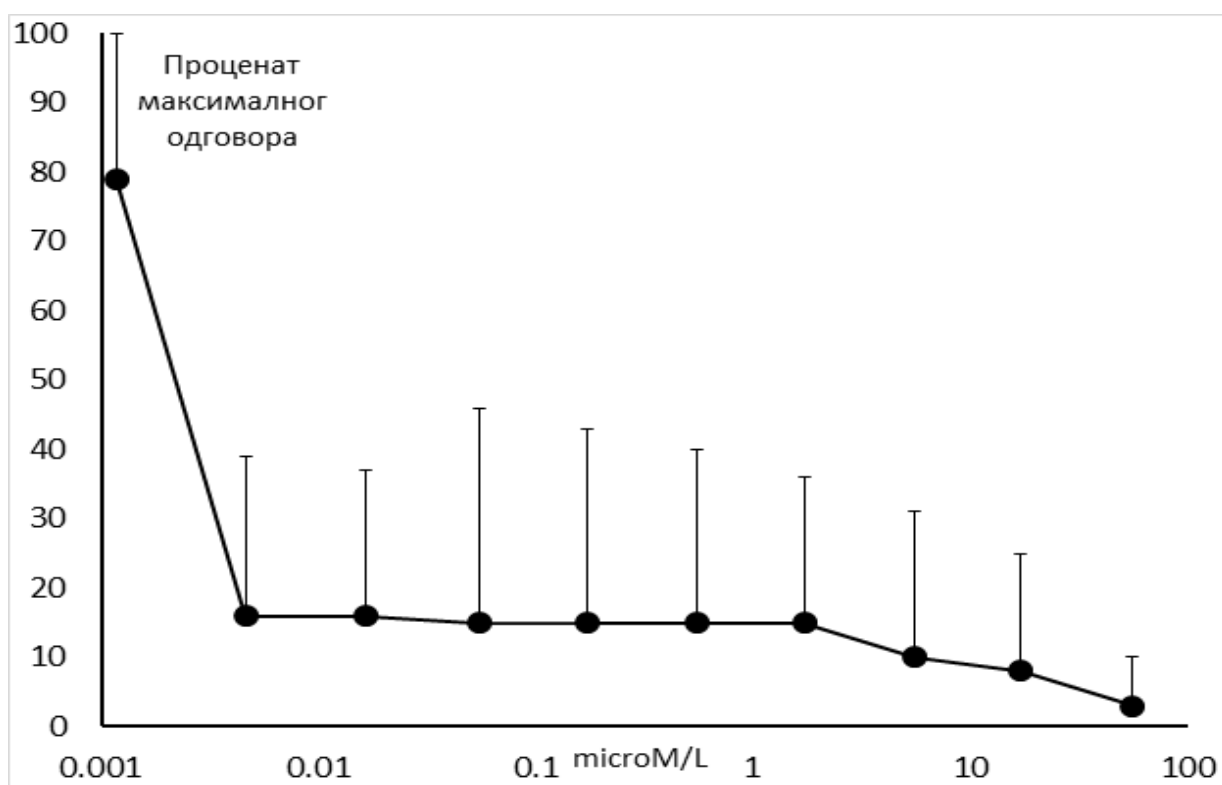


График 15. Утицај флуоксетина на спонтане контракције препарата истмуса- крива доза-одговор

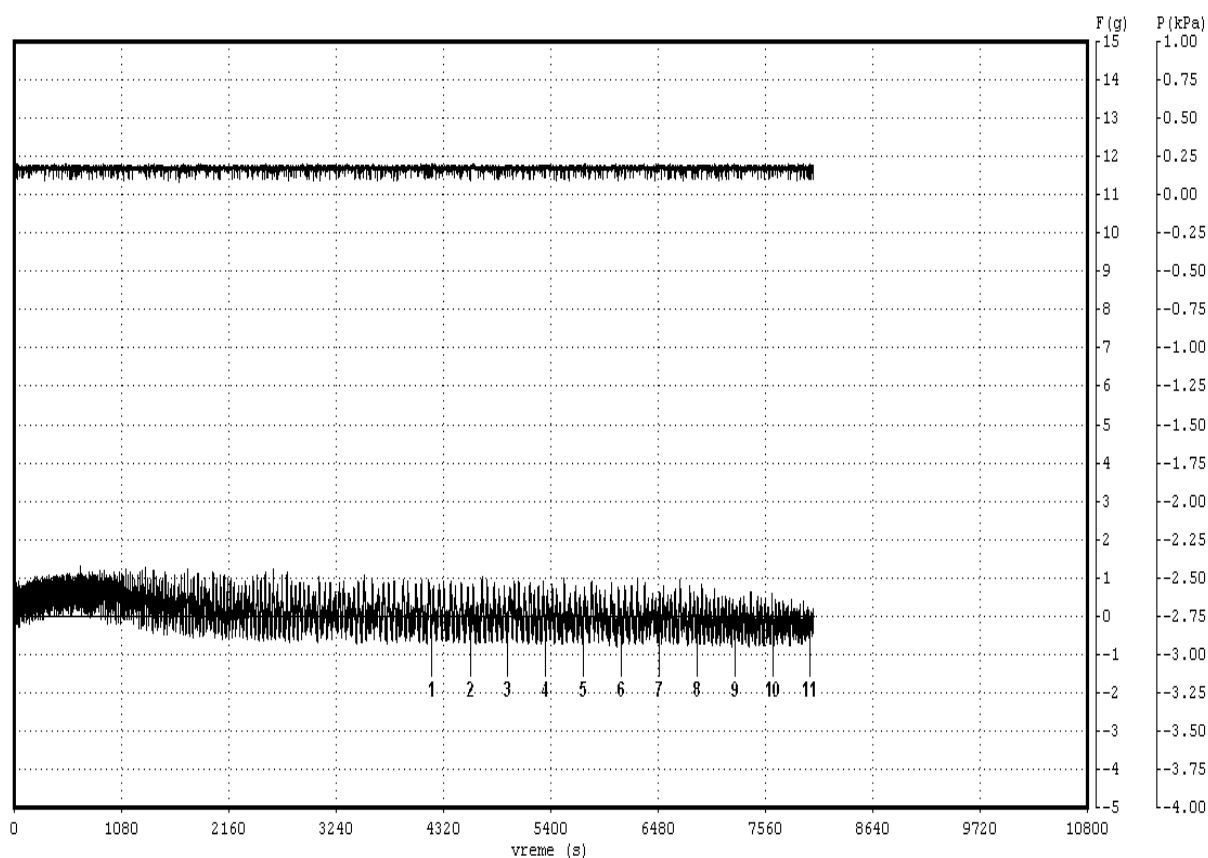


График 16. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата истмуса хуманог јајовода у току примене флуоксетина

- *Доња линија је стварни 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.

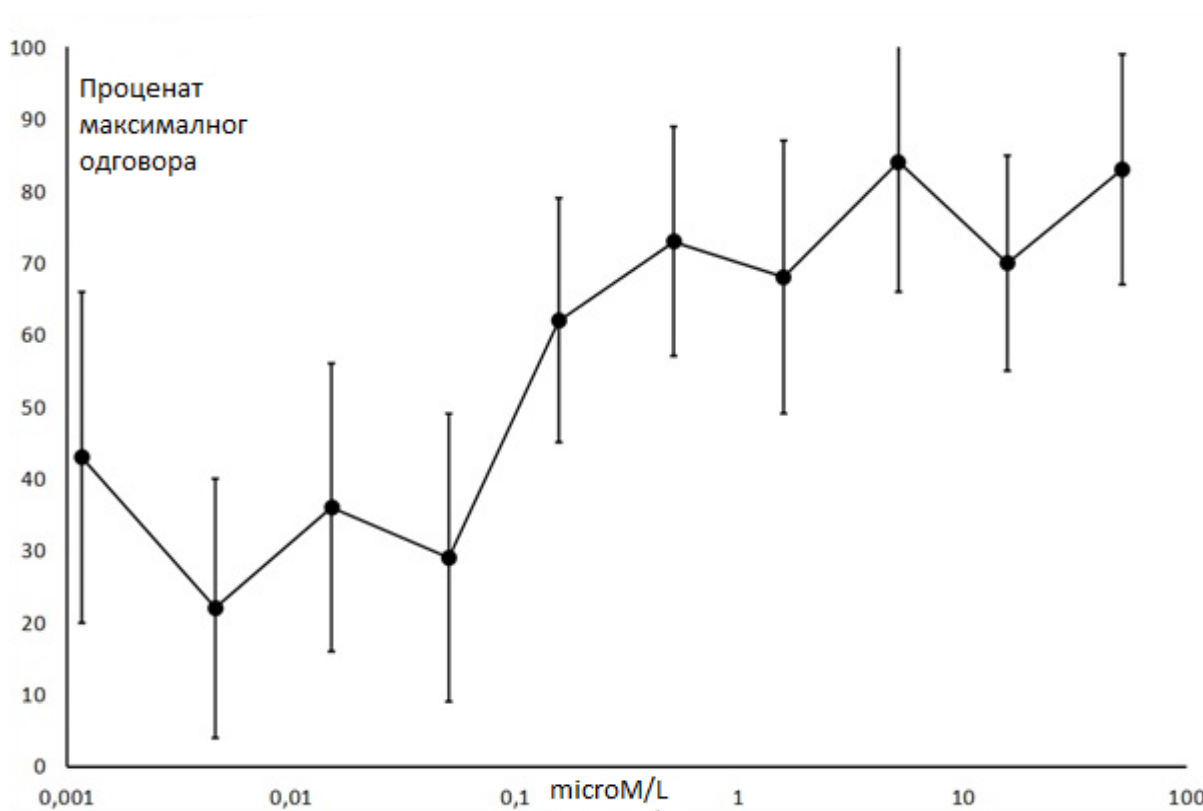


График 17. Повећање спонтане активности изолованих препарата хуманог истмуса узроковано применом пароксетина- крива доза-одговор

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

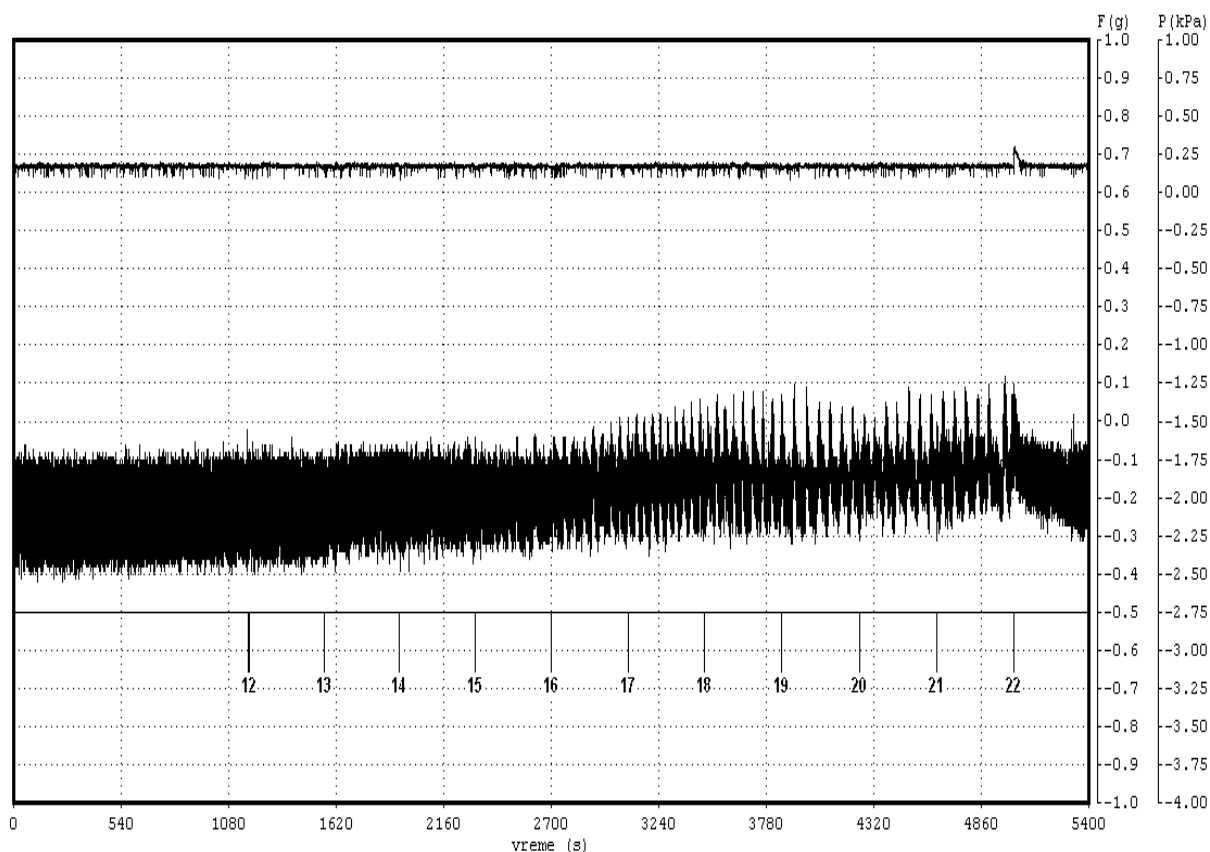


График 18. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата истмуса хуманог јајовода у току примене пароксетина

*Доња линија је стварни 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).

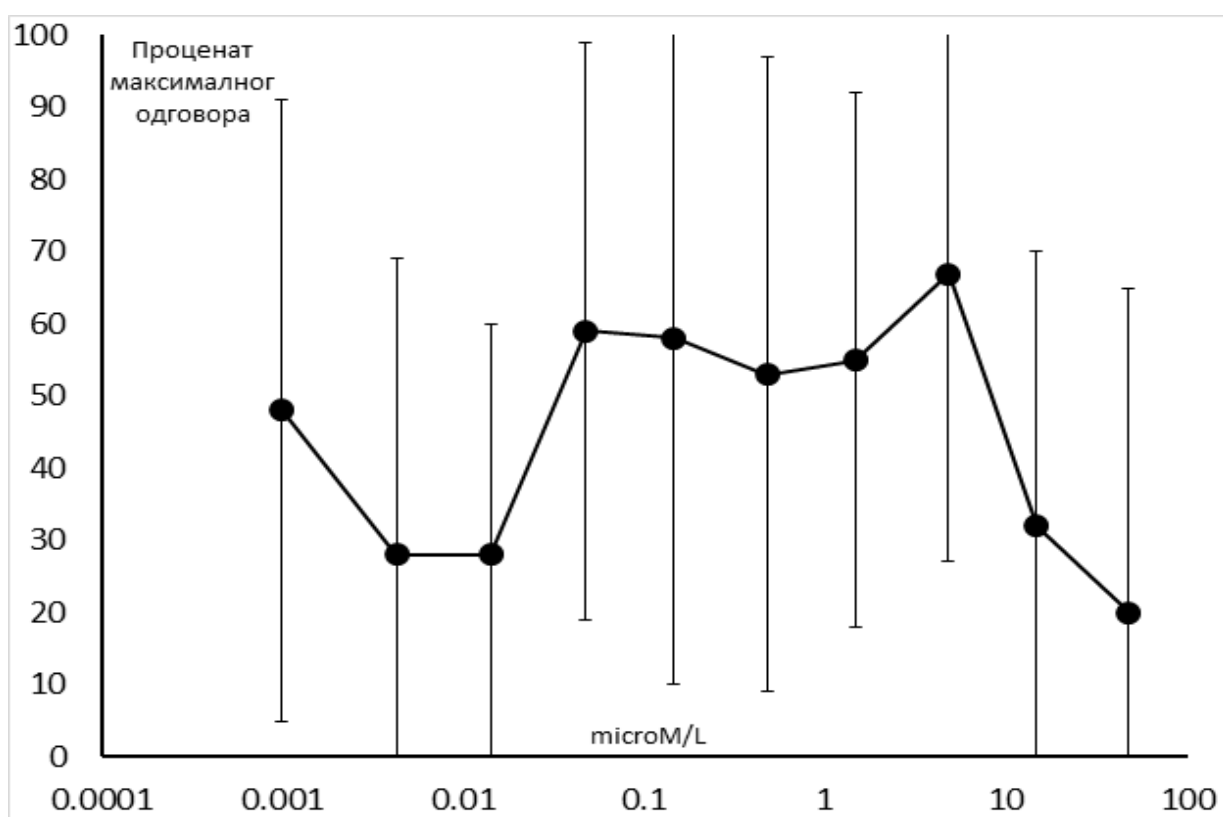


График 19. Утицај циталопрама на спонтане контракције препарата истмуса- крива доза-одговор

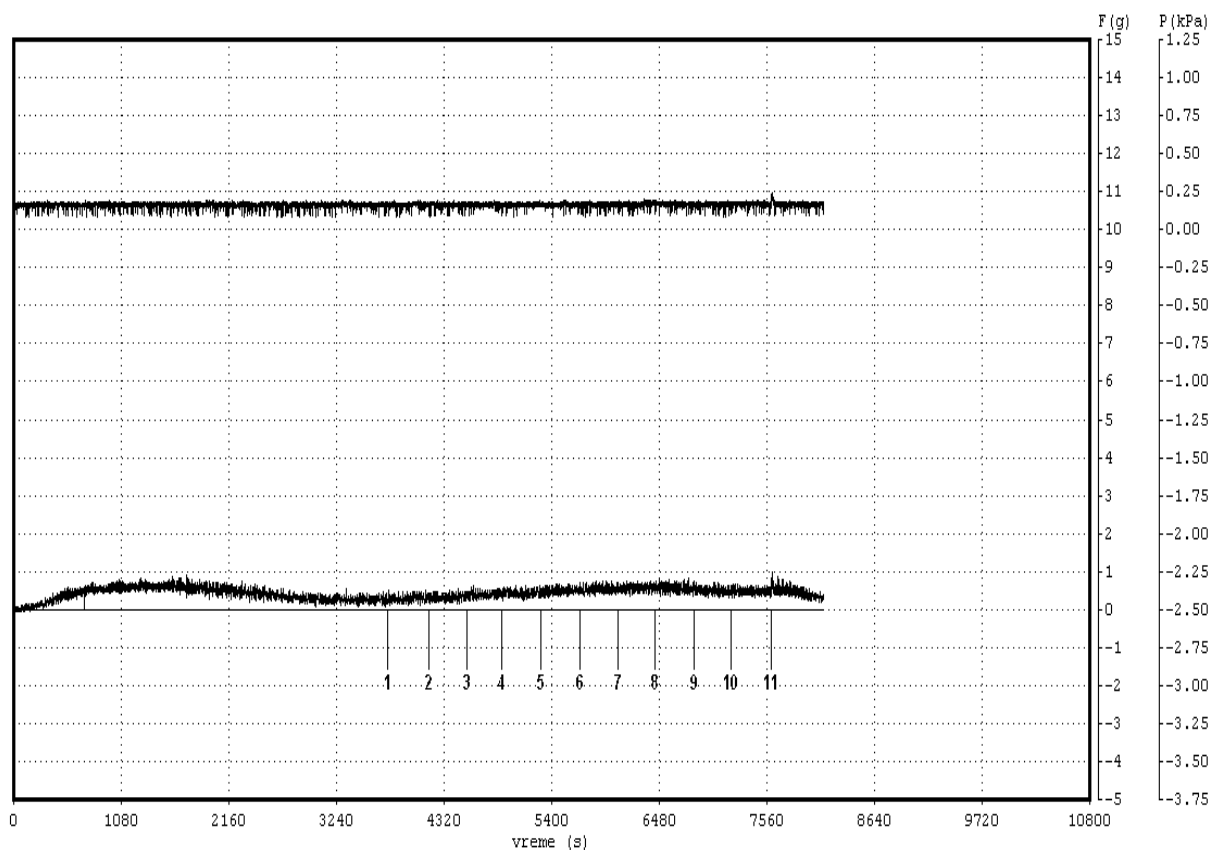


График 20. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата истмуса хуманог јајовода у току примене циталопрама

*Доња линија је стварни 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).

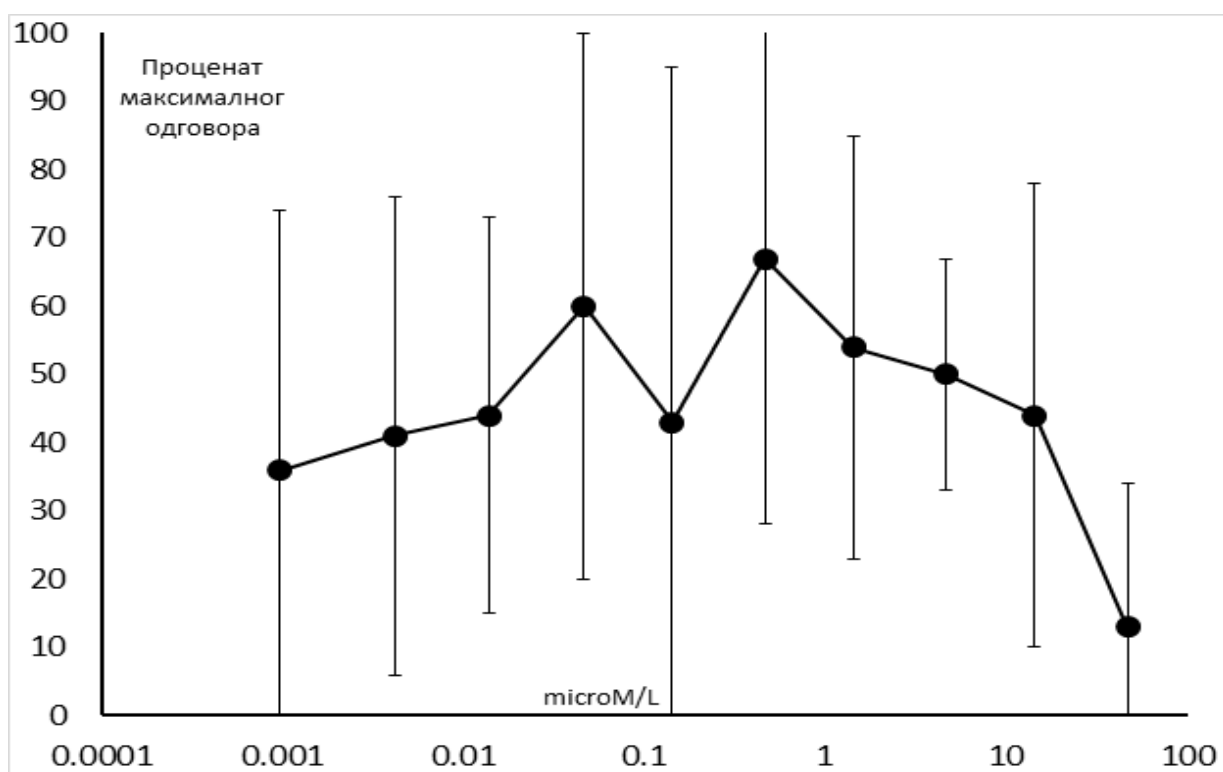


График 21. Утицај есциталопрама на спонтане контракције препарата истмуса- крива доза-одговор

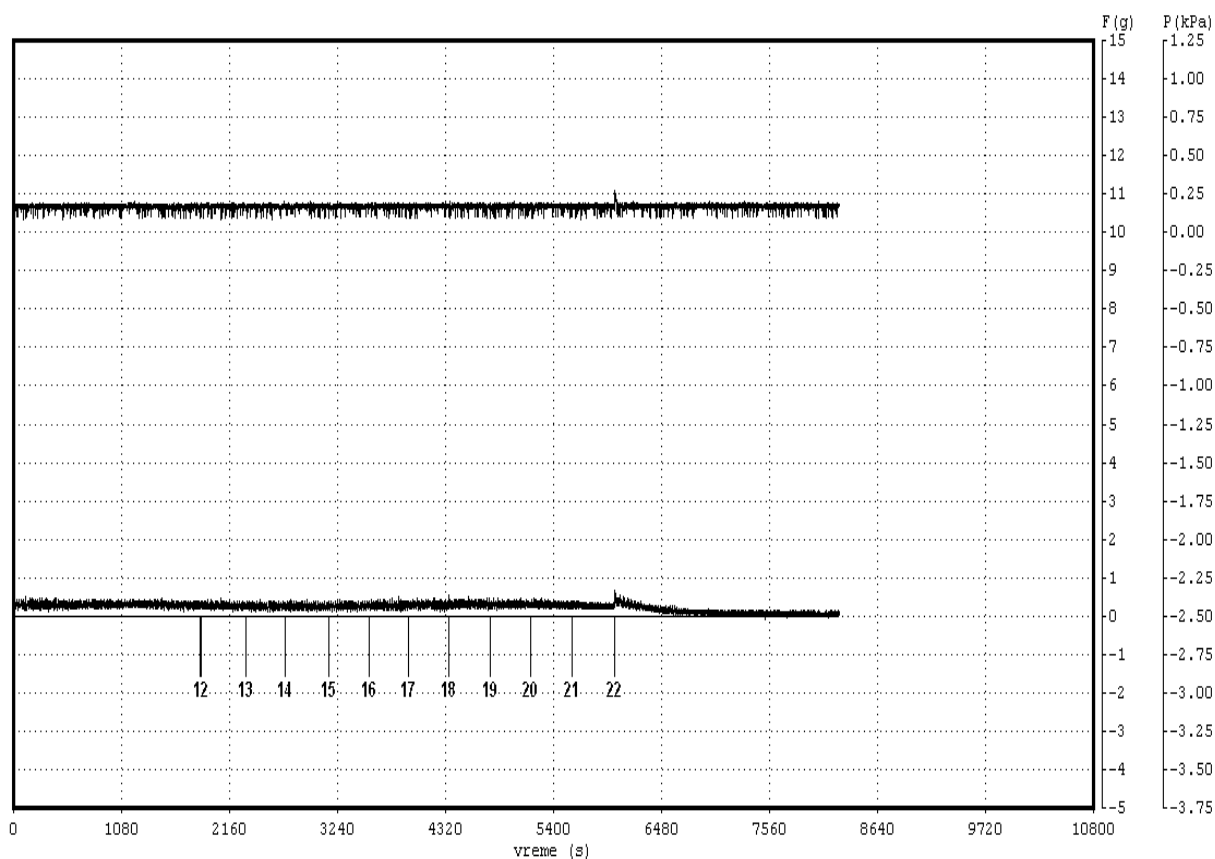


График 22. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата истмуса хуманог јајовода у току примене есциталопрама

- *Доња линија је стварни 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).

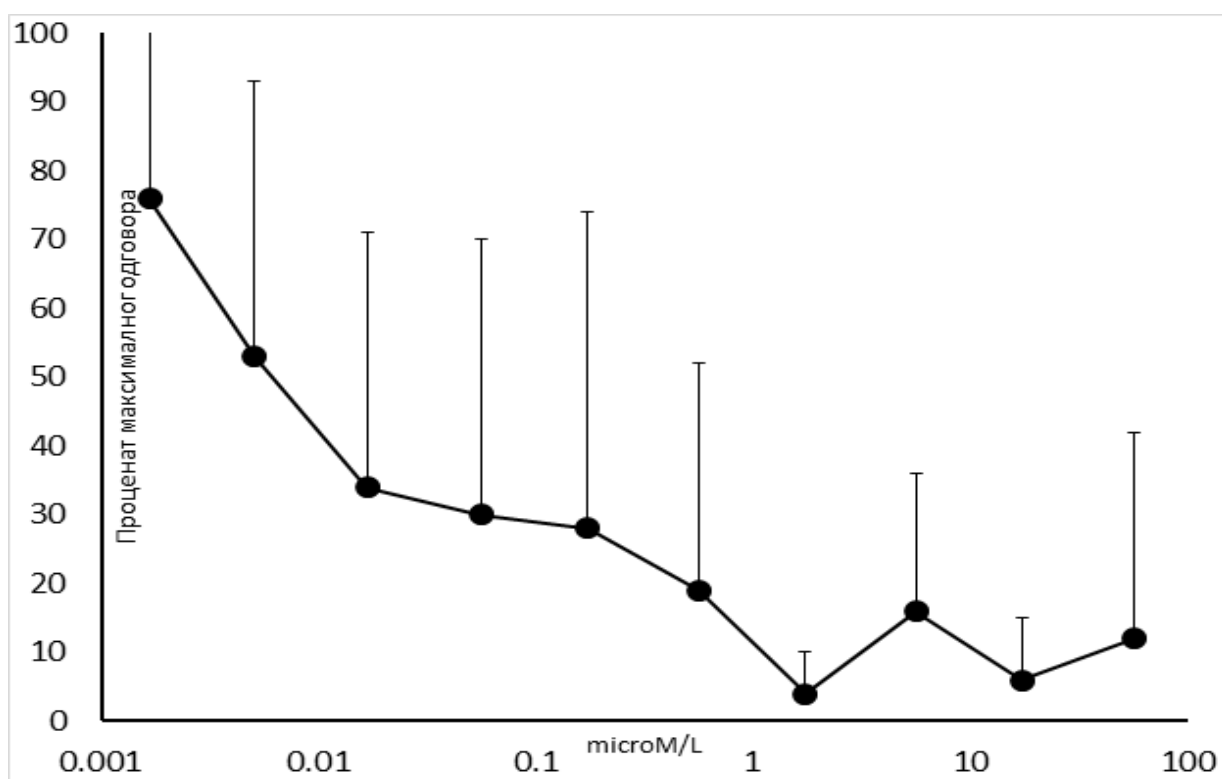


График 23. Утицај сертралина на спонтане контракције препарата истмуса- крива доза-одговор

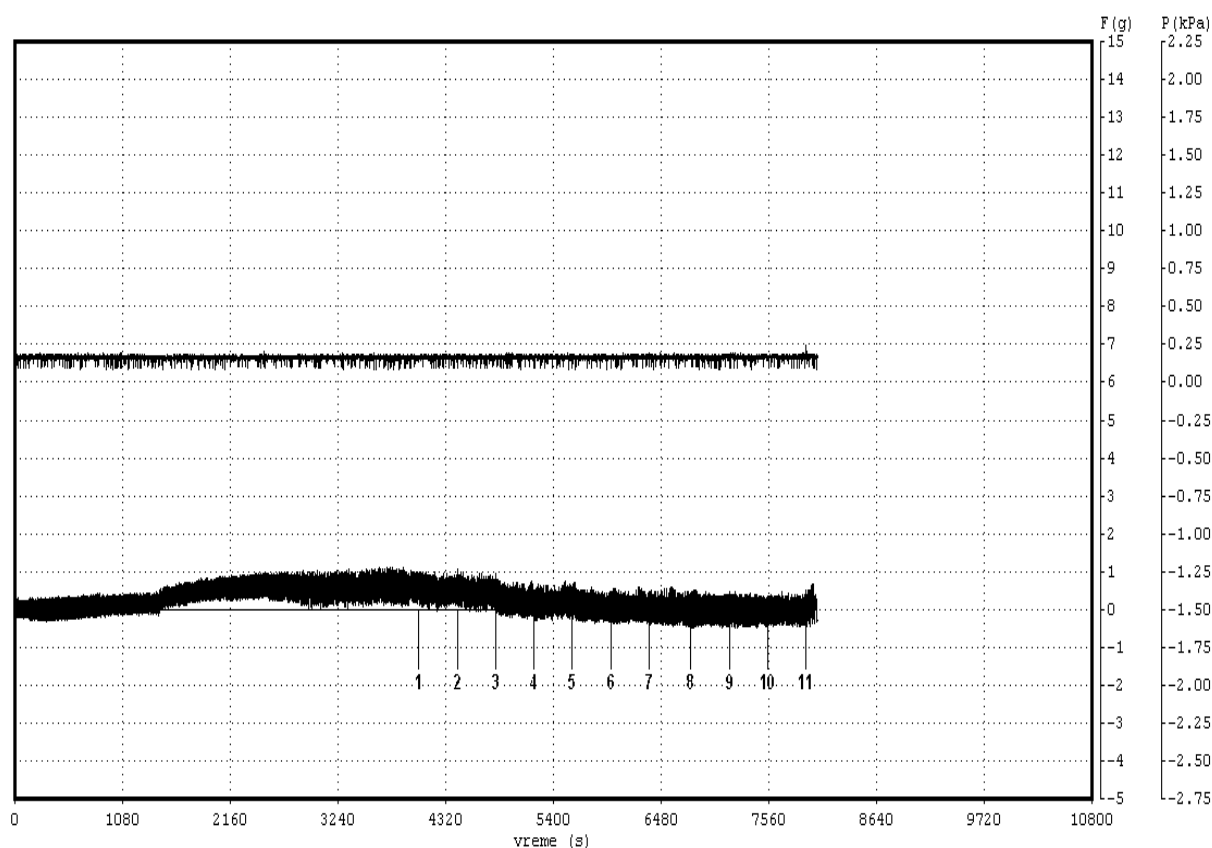


График 24. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата истмуса хуманог јајовода у току примене сертралина

*Доња линија је стварни 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 (кофицијент регресије $r=-0,62$, није значајно различит од нуле).

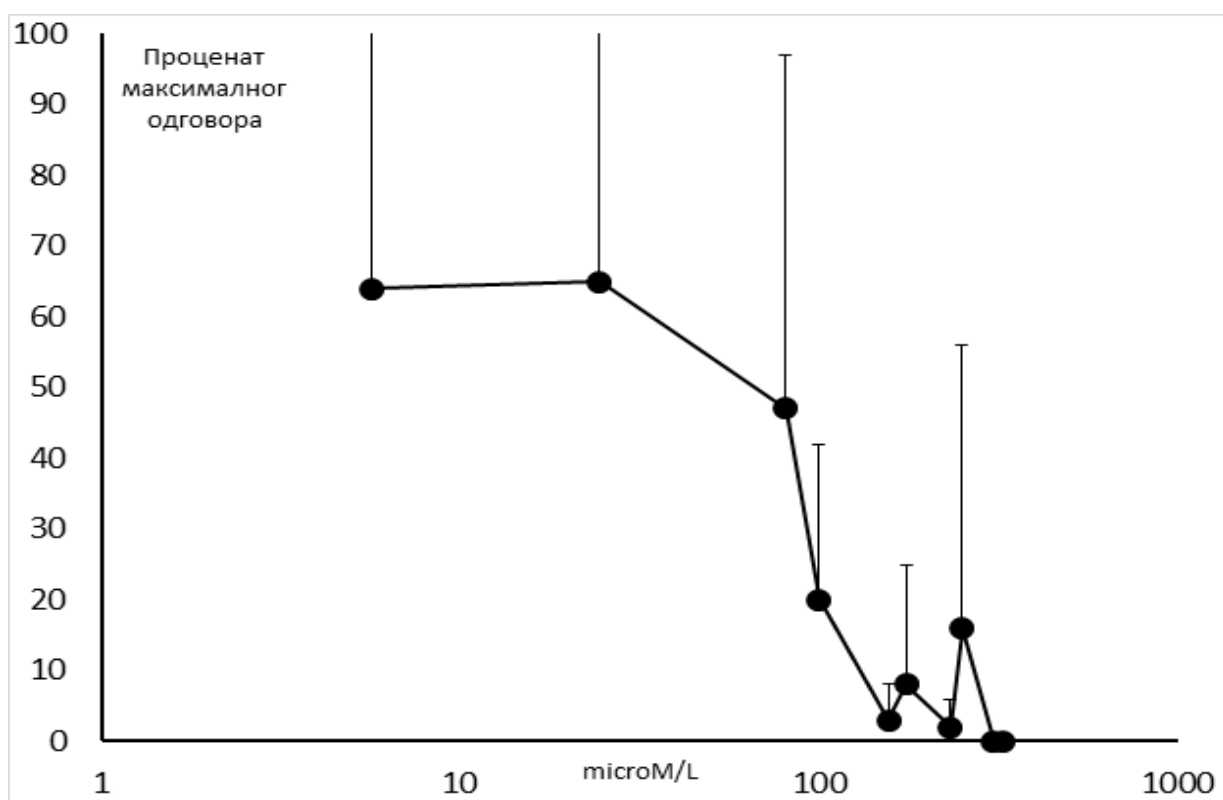


График 25. Утицај *DMSO*-а на спонтане контракције препарата истмуса- крива доза-одговор

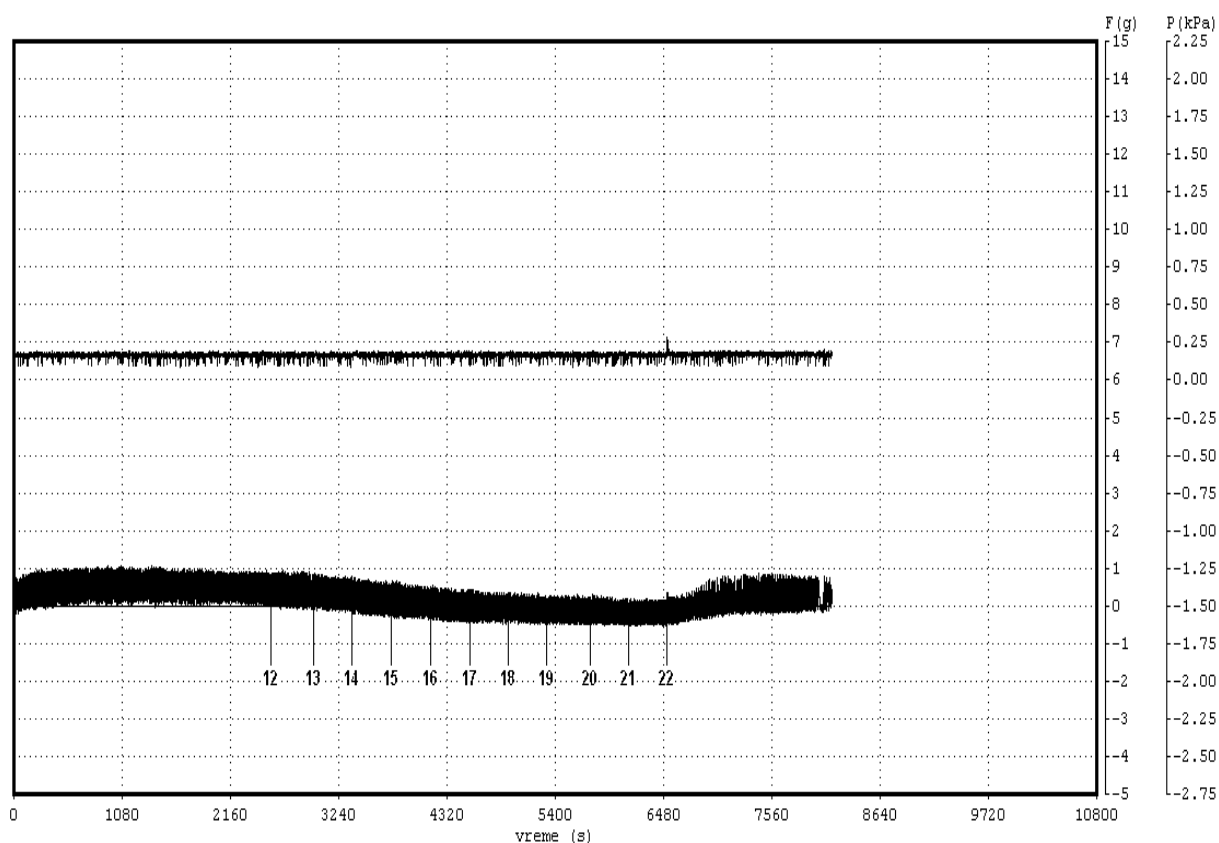


График 26. Пример експерименталног записа спонтаних контракција изолованог препарата истмуса хуманог јајовода у току примене *DMSO*-а

*Доња линија је стварни 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 ни инхибиторни ни 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, те 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 долази 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 антимускаринска 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. Но, досадашња научна сазнања 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 показао на спонтане контракције истмуса хуманог јајовода, јер је познато да норадреналин изазива контракције истмуса преко активације α_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 β_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 *Jankovic* 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 *Koynsi* 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* дужи 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].

Може се рећи да су досадашња научна сазнања још оскуднија када је у питању утицај антидепресива на плодност жена. Проспективним и ретроспективним кохортним студијама јако је тешко утврдити природу везе између употребе антидепресива и инциденце инфертилитета код пацијената женског пола, због чињеница да постоји бидирекционална повезаност 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 депресива на фертилитет жена су

контроверзни. *Serafini* и сарадници су спровели проспективну, дуplo-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 није јасан [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 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 да буде 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 гениталног тракта жене 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, то би могло да доведе до убрзаног транспорта сперматозоида и последично неуспешне оплодње 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 20-ак 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 користи 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. Опсежна дескриптивна студија која је пратила преваленцу депресије код жена генеративне старости, које се лече у установама у оквиру система приватног здравственог осигурања, показала је да чак 3,3% таквих жена узима сертралин. У високом проценту коришћени су и бупропион (2,7%), циталопрам (2,6%), есциталопрам (2,5%) и флуоксетин (2,3%). *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 показали су спонтану активност у виду спорих фазних контракција.
- Примена флуоксетина није довела до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих ампула хуманог јајовода.
- Примена пароксетина није довела до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих ампула хуманог јајовода.
- Примена циталопрама није довела до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих ампула хуманог јајовода.
- Примена есциталопрама довела је до дозно-зависног повећања спонтаних контракција изолованих ампула хуманог јајовода.
- Примена сертралина није довела до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих ампула хуманог јајовода.
- Сви препарати истмуса хуманог јајовода показали су спонтану активност у виду спорих фазних контракција.
- Примена флуоксетина није довела до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих истмуса хуманог јајовода.
- Примена пароксетина довела је до дозно-зависног повећања спонтаних контракција изолованих препарата истмуса хуманог јајовода.
- Примена циталопрама није довела до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих истмуса хуманог јајовода.
- Примена есциталопрама није довела до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих истмуса хуманог јајовода.
- Примена сертралина није довела до статистички значајног утицаја 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, треба применити циталопрам, сертралин или флуоксетин.
- Пароксетин и есциталопрам не треба примењивати у популацији жена које имају проблем са фертилитетом, због негативног ефекта који ови лекови 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. Mikocka-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, Thayssen 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. Hekmatjahi 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. године.
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. 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. 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. Dea'k K, Taka'cs-Nova'k K, Tihanyi K, Nosza'1 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. WestenberG 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 Ca²⁺ 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⁺ 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's 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⁺ 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*. 11th 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*. 11th 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 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.
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. Hermanny 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.