

Sinergija selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina i antagonista α_2 -adrenergičkih receptora u terapiji depresije: farmakološka osnova i klinički značaj

Marin M. Jukić^{1,2,3}

1. Univerzitet u Beogradu Farmaceutski fakultet, Katedra za Fiziologiju,, Beograd, Srbija
2. Karolinska Institut, Odsek za Fiziologiju i Farmakologiju, Sekcija za Farmakogenetiku, Stockholm, Švedska
3. TDM health DOO, Beograd, Srbija

Sažetak

Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) predstavljaju najčešće primenjivanu farmakoterapijsku strategiju u lečenju velikog depresivnog poremećaja. Ipak, značajan broj pacijenata ne postiže remisiju, razvija parcijalni odgovor ili ostaje sa rezidualnim simptomima od kojih su najčešći nesanica, anksioznost, gubitak apetita, seksualna disfunkcija i gastrointestinalne tegobe. Kombinovanje SSRI antidepressiva sa antagonistima α_2 -adrenergičkih receptora, među kojima je mirtazapin najvažniji klinički predstavnik, predstavlja farmakološki racionalan pristup jer istovremeno pojačava serotonergičku transmisiju kroz komplementarne mehanizme i dodaje noradrenergičku komponentu antidepressivnog dejstva. Dok SSRI povećavaju sinaptičku dostupnost serotonina inhibicijom serotonin transportera, mirtazapin povećava oslobađanje noradrenalina i serotonina blokadom presinaptičkih α_2 -autoreceptora i α_2 -heteroreceptora. Dodatno, antagonizam 5-HT₂ i 5-HT₃ receptora funkcionalno usmerava serotonergičku transmisiju ka 5-HT_{1A}-posredovanim efektima i može doprineti boljoj podnošljivosti u odnosu na čistu serotonergičku potencijaciju. Klinički značaj ove kombinacije najviše dolazi do izražaja kod pacijenata sa

parcijalnim odgovorom na SSRI, depresijom praćenom nesanicom, anksioznošću, gubitkom apetita ili neželjenim efektima SSRI terapije. Međutim, dok randomizovane studije i meta-analize uglavnom ukazuju na veću efikasnost kombinacija koje uključuju antagoniste α_2 -receptora, pojedine pragmatične studije, poput MIR trial-a, nisu pokazale klinički značajan benefit dodavanja mirtazapina postojećoj SSRI terapiji kod svih pacijenata sa SSRI rezistentnom depresijom. Zbog toga, kombinaciju SSRI i mirtazapina treba posmatrati kao personalizovanu, simptomatski i farmakološki utemeljenu strategiju, a ne kao univerzalno superioran terapijski pristup.

Ključne reči: SSRI, α_2 -antagonizam, serotonergička transmisija, depresija, kombinovana terapija, terapijska rezistencija.

DOI 10.5937/engrami48-67252

Primljeno / Received: 14. maj 2026.

Prihvaćeno / Accepted: 19. jun. 2026.

Objavljeno na internetu / Online first: 22. jun. 2026.

Sva prava zadržana (c) 2026 Engrami



Ovaj rad je pod Creative Commons Autorstvo-Deli pod istim uslovima 4.0 međunarodnom licencom. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

Synergy Between Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and α_2 -Adrenergic Receptor Antagonists in the Treatment of Depression: Pharmacological Rationale and Clinical Significance

Marin M. Jukić^{1,2,3}

1. University of Belgrade, Faculty of Pharmacy, Department of Physiology, Belgrade, Serbia
2. Karolinska Institute, Department of Physiology and Pharmacology, Section for Pharmacogenetics, Stockholm, Sweden
3. TDM health LLC, Belgrade, Serbia

Abstract

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) represent the most commonly used pharmacotherapeutic strategy in the treatment of major depressive disorder. However, a substantial proportion of patients do not achieve remission, develop only a partial response, or remain burdened by residual symptoms, most commonly insomnia, anxiety, loss of appetite, sexual dysfunction, and gastrointestinal complaints. Combining SSRI antidepressants with α_2 -adrenergic receptor antagonists, among which mirtazapine is the most important clinical representative, is a pharmacologically rational approach because it simultaneously enhances serotonergic transmission through complementary mechanisms and adds a noradrenergic component to antidepressant action. While SSRIs increase the synaptic availability of serotonin by inhibiting the serotonin transporter, mirtazapine increases the release of noradrenaline and serotonin by blocking presynaptic α_2 -autoreceptors and α_2 -heteroreceptors. In addition, antagonism of 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors functionally directs serotonergic transmission toward 5-HT_{1A}-mediated effects and may contribute to better

tolerability compared with pure serotonergic potentiation. The clinical significance of this combination is most evident in patients with a partial response to SSRIs, depression accompanied by insomnia, anxiety, loss of appetite, or adverse effects of SSRI therapy. However, although randomized studies and meta-analyses generally indicate greater efficacy of combinations that include α_2 -receptor antagonists, some studies, such as the MIR trial, did not demonstrate a significant benefit of adding mirtazapine to ongoing SSRI therapy in all patients with SSRI-resistant depression. Therefore, the combination of an SSRI and mirtazapine should be regarded as a personalized, symptom-guided, and pharmacologically grounded strategy, rather than as a universally superior therapeutic approach.

Keywords: SSRI, α_2 -antagonism, serotonergic transmission, depression, combination therapy, treatment resistance.

Uvod

Veliki depresivni poremećaj predstavlja heterogen klinički sindrom u kojem se afektivni, kognitivni, vegetativni i somatski simptomi mogu značajno razlikovati između pacijenata. Iako su selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) najčešće prva linija farmakološkog lečenja depresije, terapijski odgovor na monoterapiju je varijabilan, a potpuna remisija se ne postiže kod više od polovine pacijenata [1,2]. Pored nedovoljne efikasnosti, SSRI terapija može biti ograničena neželjenim efektima, uključujući mučninu, nesanicu, emocionalno zaravnjenje, seksualnu disfunkciju i početno pojačanje anksioznosti [3,4]. U kliničkoj praksi se zbog toga često postavlja pitanje da li je racionalnije povećati dozu SSRI antidepressiva, zameniti lek drugim antidepressivom ili dodati lek komplementarnog mehanizma dejstva. Jedna od najčešće razmatranih kombinacija jeste kombinacija SSRI antidepressiva i mirtazapina, naročito u situacijama kada pacijent ima parcijalni odgovor, nesanicu, gubitak apetita, izraženu anksioznost ili lošu podnošljivost čiste serotonergičke stimulacije [5,6]. Mirtazapin je tetraciklični antidepressiv sa jedinstvenim farmakološkim profilom. Za razliku od SSRI antidepressiva, on ne inhibira primarno serotonin transporter, već deluje kao antagonist centralnih presinaptičkih α_2 -adrenergičkih receptora, uz istovremeni antagonizam 5-HT₂, 5-HT₃ i H₁ receptora [7,8]. Ovaj profil omogućava povećanje noradrenergičke i serotonergičke neurotransmisije, ali uz drugačiji receptorno-funkcionalni profil serotonergičke aktivacije u odnosu na SSRI monoterapiju. Cilj ovog rada je da prikaže farmakološku osnovu sinergije SSRI antidepressiva i antagonista α_2 -adrenergičkih receptora, sa posebnim osvrtom na kombinaciju escitaloprama i mirtazapina, kao i da razmotri klinički značaj, prednosti, ograničenja i optimalnu poziciju ove kombinacije u savremenoj terapiji depresije.

Farmakološki profil SSRI antidepressiva

SSRI antidepressivi ostvaruju osnovni terapijski efekat inhibicijom serotonin transportera (SERT), čime sprečavaju ponovno preuzimanje serotoninina iz sinaptičke pukotine u presinaptički neuron [9]. Posledično dolazi do povećanja ekstracelularne koncentracije serotoninina i pojačane stimulacije postsinaptičkih serotoninergičkih receptora. Escitalopram je S-enantiomer citaloprama i predstavlja najselektivniji SSRI antidepressiv, uz dodatno opisani alosterni efekat na transporter [10,11]. Međutim, povećanje sinaptičkog serotoninina samo po sebi ne dovodi neposredno do punog kliničkog odgovora. U ranoj fazi terapije povećana serotoninergička aktivnost može stimulirati presinaptičke autoreceptore, naročito 5-HT_{1A} autoreceptore u serotoninonskim raphe jedrima moždanog mosta, što može ograničiti neurotransmisiju serotoninergičkih neurona. Tek nakon adaptivnih promena, uključujući desenzitizaciju autoreceptora i promene u postsinaptičkoj signalizaciji, dolazi do stabilnijeg antidepressivnog efekta [12]. Ova vremenska i neuroadaptivna komponenta SSRI odgovora ima klinički značaj. Pacijenti često doživljavaju neželjene efekte pre nego što osete pun terapijski benefit. Pored toga, SSRI prvenstveno modulišu serotoninergički sistem, dok rezidualni simptomi depresije mogu uključivati poremećaje noradrenergičke transmisije, poremećaj sna, apetita, energije i anksioznosti. Zbog toga kombinovanje SSRI antidepressiva sa lekom komplementarnog mehanizma dejstva ima farmakološkog smisla.

Farmakološki profil mirtazapina kao antagoniste α_2 -adrenergičkih receptora

Mirtazapin se klasifikuje kao noradrenergički i specifično serotoninergički antidepressiv. Njegov centralni mehanizam dejstva zasniva se na antagonizmu α_2 -adrenergičkih receptora [7,8]. Ovi receptori imaju inhibitorni karakter i fiziološki ograničavaju oslobađanje serotoninina i noradrenalina. Konkretno, blokadom α_2 -autoreceptora na noradrenergičkim neuronima mirtazapin povećava oslobađanje noradrenalina, a blokadom α_2 -heteroreceptora

koji se nalaze na serotonergičkim neuronima dolazi do povećanog oslobađanja serotonina [7,13]. Ovaj mehanizam je suštinski drugačiji od mehanizma SSRI antidepressiva. SSRI povećavaju koncentraciju serotonina tako što sprečavaju njegovo uklanjanje iz sinapse, dok mirtazapin povećava serotonergičku transmisiju posredno, preko povećanja neuronalnog oslobađanja. Zbog toga se kombinacija ova dva mehanizma može smatrati komplementarnom: jedan lek povećava dostupnost serotonina nakon oslobađanja, dok drugi povećava samo oslobađanje serotonina i noradrenalina. Druga važna osobina mirtazapina jeste antagonizam 5-HT₂ i 5-HT₃ receptora [7,8]. Ovaj receptorski profil je klinički značajan jer se stimulacija 5-HT₂ receptora povezuje sa SSRI-indukovanom nesanicom, agitacijom i seksualnom disfunkcijom, dok se stimulacija 5-HT₃ receptora povezuje sa mučninom i gastrointestinalnim neželjenim efektima. Blokadom ovih receptora mirtazapin ne samo da pojačava monoaminergičku transmisiju, već menja funkcionalni kvalitet serotonergičkog signala. Povećana serotonergička aktivnost se u većoj meri usmerava ka 5-HT_{1A}-posredovane efekte, koji se smatraju ključnim za antidepressivni i anksiolitički odgovor [7,14]. Mirtazapin takođe pokazuje snažan antagonizam H₁ histaminskih receptora, što objašnjava sedaciju i povećanje apetita [8,15]. Ovi efekti mogu biti neželjeni kod nekih pacijenata, naročito kod onih sa gojaznošću, metaboličkim rizikom ili dnevnom pospanošću. Međutim, kod pacijenata sa depresijom praćenom nesanicom, gubitkom apetita i gubitkom telesne mase, ovi efekti nisu neželjeni i mogu imati terapijsku vrednost.

Mehanizam sinergije SSRI i antagonista α 2-adrenergičkih receptora

Sinergija SSRI antidepressiva i mirtazapina ne predstavlja samo prosto sabiranje dva antidepressiva, već se zasniva na više farmakodinamskih nivoa. Prvi nivo sinergije odnosi se na dvostruko povećanje serotonergičke transmisije. SSRI inhibiraju serotoninisku pumpu i time povećavaju trajanje i intenzitet serotonergičkog signala u sinaptičkoj pukotini [9,10],

dok mirtazapin, povećava oslobađanje serotonina blokadom α_2 -heteroreceptora [7,13].

Kombinacija ova dva mehanizma omogućava da se serotonergička transmisija pojača i presinaptički i sinaptički. Drugi nivo sinergije odnosi se na dodavanje noradrenergičke komponente. Depresija nije isključivo poremećaj serotonergičkog sistema. Simptomi kao što su umor, psihomotorno usporenje, smanjena motivacija, poremećaj koncentracije i anergija mogu biti povezani i sa disfunkcijom noradrenergičkih i dopaminergičkih mreža [16].

Blokadom α_2 -autoreceptora mirtazapin povećava oslobađanje noradrenalina, čime terapijski profil kombinacije postaje kompleksniji od profila SSRI monoterapije. Međutim, ova terapija ne uključuje potencijaciju noradrenergičke signalizacije na postsinaptičkom nivou kao što to rade venlafaksin ili duloksetin, već samo povećanje ekscitabilnosti noradrenergičkih neurona. Treći nivo sinergije jeste receptorsko usmeravanje potenciranog serotonergičkog signala. Kod SSRI monoterapije povećani serotonin može stimulirati različite serotonergičke receptore, uključujući receptore povezane sa neželjenim efektima. Mirtazapin blokira 5-HT₂ i 5-HT₃ receptore, čime potencijalno smanjuje nesanicu, agitaciju, seksualnu disfunkciju, mučninu i gastrointestinalne tegobe [7,14,15]. Zbog toga kombinacija SSRI i mirtazapina nije samo strategija pojačavanja serotonina, već i strategija promene prirode serotonergičke neurotransmisije. Četvrti nivo sinergije je simptomatska komplementarnost. SSRI su često pogodni za dugoročno lečenje depresije i anksioznih simptoma, ali mogu pogoršati san ili izazvati gastrointestinalne i seksualne neželjene efekte. Mirtazapin, nasuprot tome, može poboljšati san, apetit i mučninu, ali nosi rizik sedacije i povećanja telesne mase [15,17]. Kada se ovi profili racionalno ukrste, kombinacija može biti posebno pogodna za pacijente kod kojih depresija nije samo poremećaj raspoloženja, već uključuje i izražene vegetativne i somatske simptome.

Klinički dokazi za kombinovanu terapiju

Klinički dokazi za kombinovanje mirtazapina sa SSRI ili SNRI antidepressivima su heterogeni. Pojedine randomizovane studije ukazuju da kombinovanje antidepressiva različitog mehanizma dejstva od početka lečenja može dovesti do boljeg ili bržeg odgovora kod pacijenata sa velikom depresijom. Blier i saradnici su pokazali da kombinacija mirtazapina i paroksetina može biti efikasnija od monoterapije, uz dobru podnošljivost [19]. U drugoj studiji iste istraživačke grupe kombinacije antidepressiva od početka terapije pokazale su potencijalnu prednost u odnosu na monoterapiju kod određenih pacijenata [20]. S druge strane, veliki pragmatični CO-MED trial nije pokazao jasnu superiornost kombinovane antidepressivne terapije u odnosu na monoterapijsku strategiju. Posebno je važno da kombinacija venlafaksina i mirtazapina nije pokazala ubedljivu prednost u odnosu na escitalopram kao monoterapiju, a bila je povezana sa većim opterećenjem neželjenim efektima [21]. Ovaj nalaz ukazuje da farmakološka aditivnost ne mora automatski značiti kliničku superiornost u neselektovanoj populaciji. MIR trial je dodatno važan jer je direktno ispitivao dodavanje mirtazapina postojećoj SSRI ili SNRI terapiji kod pacijenata sa depresijom rezistentnom na terapiju u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Studija nije pokazala jasan klinički značajan benefit dodavanja mirtazapina u poređenju sa placeboom [22,23]. Ovaj nalaz ne poništava farmakološku logiku kombinacije, ali jasno upozorava da ona ne treba da se primenjuje mehanički kod svakog pacijenta sa nedovoljnim odgovorom. Meta-analize daju uravnoteženiju sliku. Raniji sistematski pregledi ukazivali su da kombinovanje antidepressiva može imati prednost u određenim situacijama, ali uz značajnu heterogenost studija [24]. Najnovija i najreprezentativnija meta-analiza pokazala je da kombinacije inhibitora preuzimanja monoamina sa antagonistima presinaptičkih α_2 -autoreceptora, uključujući mirtazapin, mogu biti efikasnije od monoterapije, bez jasnog povećanja prekida terapije zbog neželjenih efekata [25]. Međutim, i ovi rezultati zahtevaju opreznu interpretaciju, jer se

efekat može razlikovati u zavisnosti od težine depresije, faze lečenja, prethodnog odgovora, doza i selekcije pacijenata.

Escitalopram i mirtazapin kao paradigmatiski primer kombinacije

Escitalopram i mirtazapin predstavljaju dobar primer racionalne kombinacije jer imaju jasno različite, ali komplementarne mehanizme dejstva. Escitalopram selektivno inhibira serotoninsku pumpu i povećava sinaptičku dostupnost serotonina [10,11]. Mirtazapin, nasuprot tome, povećava oslobađanje noradrenalina i serotonina preko α_2 -antagonizma, dok istovremeno blokira 5-HT₂ i 5-HT₃ receptore [7,8]. U kliničkom smislu, escitalopram se često bira zbog dobre podnošljivosti, jednostavnog doziranja i povoljnog mesta među savremenim antidepressivima u pogledu odnosa efikasnosti i prihvatljivosti [1,18]. Mirtazapin se često dodaje kada postoji nesanica, anksioznost, gubitak apetita, mučnina ili nedovoljan odgovor na SSRI monoterapiju [5,15]. Ipak, važno je naglasiti da direktna baza randomizovanih studija za specifičnu kombinaciju escitalopram–mirtazapin nije jednako velika kao baza dokaza za širu strategiju kombinovanja inhibitora preuzimanja serotonina ili noradrenalina sa mirtazapinom. Zbog toga escitalopram i mirtazapin u ovom kontekstu treba posmatrati kao klinički čest i farmakološki logičan primer, a ne kao jedinu ili nužno najbolje dokazanu kombinaciju.

Kod kojih pacijenata kombinacija ima najviše smisla?

Na osnovu farmakološkog profila i kliničkih podataka, kombinacija SSRI i mirtazapina najviše ima smisla kod nekoliko kliničkih fenotipova:

- Pacijenti sa parcijalnim odgovorom na SSRI. Kod njih je očigledno da postoji određena terapijska korist serotonergičke intervencije, ali da ona nije dovoljna za

remisiju. Dodavanje mirtazapina u takvoj situaciji može pojačati serotonergički efekat i dodati noradrenergičku komponentu.

- Pacijenti sa depresijom praćenom nesanicom. Kod ovih pacijenata dodavanje mirtazapina može imati prednost u odnosu na dugotrajnu primenu hipnotika, jer istovremeno deluje na depresivne simptome i san. Ipak, potrebno je voditi računa o jutarnjoj sedaciji, dnevnoj pospanosti i funkcionalnim zahtevima pacijenta.
- Pacijenti sa smanjenim apetitom i gubitkom telesne mase. H_1 antagonizam i oreksigeni efekti mirtazapina mogu biti korisni kod pacijenata sa anoreksijom, gubitkom težine ili izraženim somatskim simptomima depresije [15,17].
- Pacijenti sa gastrointestinalnim neželjenim efektima SSRI terapije. Budući da mirtazapin blokira 5-HT₃ receptore, može imati antiemetički potencijal i bolju gastrointestinalnu podnošljivost kod određenih pacijenata [14,17].
- Pacijenti sa seksualnom disfunkcijom tokom SSRI terapije. Mirtazapin ima manji rizik seksualne disfunkcije u odnosu na SSRI antidepresive, a njegov antagonizam 5-HT₂ receptora može teorijski doprineti boljoj seksualnoj podnošljivosti kombinacije nego dalje povećavanje SSRI doze [15,26].

S druge strane, kombinacija nije idealna za sve pacijente. Kod pacijenata sa gojaznošću, metaboličkim sindromom, izraženom dnevnim pospanošću, sindromom apneje u snu ili visokim rizikom od sedacije, mirtazapin može biti manje pogodan izbor. U tim situacijama druge strategije augmentacije ili zamene antidepresiva mogu biti racionalnije.

Bezbednosni aspekti i ograničenja

Kombinacija SSRI i mirtazapina se u praksi često smatra relativno bezbednom, ali zahteva pažljiv individualni pristup. Najčešći neželjeni efekti mirtazapina uključuju sedaciju, povećanje apetita, dobijanje na telesnoj masi i suva usta [15]. Sedacija je najizraženija na

početku terapije i pri nižim dozama može biti klinički upadljiva zbog dominantnog H₁ antagonizma. Rizik serotoninskog sindroma kod kombinacije SSRI i mirtazapina generalno je niži nego kod kombinovanja više snažnih serotonergičkih inhibitora, jer mirtazapin nije inhibitor preuzimanja serotonina. Ipak, oprez je potreban kod polifarmacije, visokih doza, kombinovanja sa tramadolom, linezolidom, litijumom ili drugim serotonergičkim lekovima [27]. Farmakokinetički, escitalopram i mirtazapin nemaju visok potencijal za međusobnu interakciju u poređenju sa lekovima koji snažno inhibiraju CYP enzime. Ipak, individualne razlike u metabolizmu, starost, funkcija jetre i bubrega, komorbiditeti i istovremena terapija mogu značajno promeniti izloženost lekovima. U tom smislu, racionalna kombinovana terapija ne podrazumeva samo izbor dva mehanistički komplementarna leka, već i individualizaciju doza i praćenje neželjenih efekata.

Klinička interpretacija: sinergija nije isto što i univerzalna superiornost

Jedna od najvažnijih poruka ovog rada jeste razlika između farmakološke sinergije i dokazane univerzalne kliničke superiornosti. Kombinacija SSRI i mirtazapina ima jak mehanistički osnov: povećava serotonergičku transmisiju kroz dva komplementarna puta, dodaje noradrenergičku komponentu i blokira serotonergičke receptore povezane sa pojedinim neželjenim efektima [7,8,13]. Međutim, klinička korist zavisi od toga da li su upravo ti mehanizmi relevantni za konkretnog pacijenta. Ako pacijent ima nesanicu, anksioznost, gubitak apetita, mučninu ili parcijalni odgovor na SSRI, dodavanje mirtazapina može biti vrlo racionalno. Ako pacijent već ima hipersomniju, povećan apetit, gojaznost ili metabolički rizik, ista kombinacija može pogoršati funkcionalni i metabolički profil. Zbog toga kombinacija SSRI i α 2-antagoniste treba da bude personalizovana odluka, zasnovana na simptomatskom profilu, prethodnom odgovoru, neželjenim efektima i terapijskim ciljevima. Savremene smernice za lečenje depresije sve više naglašavaju individualizaciju terapije i

izbor strategije na osnovu kliničkog fenotipa, odgovora na prethodno lečenje, podnošljivosti i preferencija pacijenta [28,29]. U tom okviru, mirtazapin može biti koristan dodatak SSRI terapiji, ali ne treba da bude automatski sledeći korak kod svakog pacijenta sa nedovoljnim odgovorom.

Zaključak

Kombinacija SSRI antidepressiva i antagonista $\alpha 2$ -adrenergičkih receptora predstavlja jednu od farmakološki najracionalnijih strategija kombinovane antidepressivne terapije. SSRI, poput escitaloprama, povećavaju sinaptičku dostupnost serotonina inhibicijom serotonin transportera, dok mirtazapin povećava oslobađanje noradrenalina i serotonina blokadom $\alpha 2$ -adrenergičkih receptora. Dodatni antagonizam 5-HT₂ i 5-HT₃ receptora menja funkcionalni profil serotonergičke transmisije i može doprineti boljoj podnošljivosti u odnosu na čistu serotonergičku stimulaciju. Klinički značaj ove kombinacije najviše se vidi kod pacijenata sa parcijalnim odgovorom na SSRI, depresijom praćenom nesanicom, anksioznošću, gubitkom apetita ili gastrointestinalnim i seksualnim neželjenim efektima SSRI terapije. Ipak, dokazi iz kliničkih studija nisu jednoznačni. Većina studija i meta-analiza podržavaju efikasnost kombinacija koje uključuju mirtazapin, dok pojedine pragmatične studije pokazuju da benefit nije univerzalan. Zbog toga se kombinacija SSRI i mirtazapina ne sme posmatrati kao rutinski superiorna terapija za sve pacijente sa depresijom, već kao precizno odabrana, farmakološki utemeljena i klinički personalizovana strategija. Njena prava vrednost nije u agresivnijem lečenju depresije po svaku cenu, već u mogućnosti da se terapija prilagodi dominantnim simptomima i neželjenim efektima konkretnog pacijenta.

Reference

1. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357-1366.
2. Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv*. 2009;60(11):1439-1445.
3. Ferguson JM. SSRI antidepressant medications: adverse effects and tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001;3(1):22-27.
4. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(3):259-266.
5. Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2015;29(5):459-525.
6. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540-560.
7. de Boer T. The pharmacologic profile of mirtazapine. *J Clin Psychiatry*. 1996;57 Suppl 4:19-25.
8. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev*. 2001;7(3):249-264.
9. Landy K, Rosani A, Estevez R. Escitalopram. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024.
10. Sánchez C, Reines EH, Montgomery SA. A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: are they all alike? *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(4):185-196.
11. Zhong H, Haddjeri N, Sánchez C. Escitalopram, an antidepressant with an allosteric effect at the serotonin transporter: a review of current understanding of its mechanism of action. *Psychopharmacology*. 2012;219(1):1-13.
12. Blier P, de Montigny C. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci*. 1994;15(7):220-226.
13. Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Effect of the α 2-adrenoceptor antagonist mirtazapine on the 5-HT system in the rat brain. *Neuropharmacology*. 1996;35(12):1687-1697.
14. Alam A, Voronovich Z, Carley JA. A review of therapeutic uses of mirtazapine in psychiatric and medical conditions. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2013;15(5):PCC.13r01525.
15. Jilani TN, Gibbons JR, Faizy RM, Saadabadi A. Mirtazapine. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024.
16. Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69 Suppl E1:4-7.
17. Fawcett J, Barkin RL. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J Affect Disord*. 1998;51(3):267-285.
18. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9665):746-758.
19. Blier P, Gobbi G, Turcotte JE, de Montigny C, Boucher N, Hébert C, et al. Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19(7):457-465.
20. Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2010;167(3):281-288.

21. Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, Nierenberg AA, Fava M, Kurian BT, et al. Combining medications to enhance depression outcomes: acute and long-term outcomes of the CO-MED randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2011;168(7):689-701.
22. Kessler DS, MacNeill SJ, Tallon D, Lewis G, Peters TJ, Hollingworth W, et al. Mirtazapine added to SSRIs or SNRIs for treatment resistant depression in primary care: phase III randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2018;363:k4218.
23. Kessler D, Burns A, Tallon D, Lewis G, MacNeill S, Round J, et al. Combining mirtazapine with SSRIs or SNRIs for treatment-resistant depression: the MIR RCT. *Health Technol Assess*. 2018;22(63):1-136.
24. Henssler J, Bschor T, Baethge C. Combining antidepressants in acute treatment of depression: a meta-analysis of 38 studies including 4511 patients. *Can J Psychiatry*. 2016;61(1):29-43.
25. Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, Bschor T, Baethge C. Combining antidepressants vs antidepressant monotherapy for treatment of patients with acute depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(4):300-312.
26. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 3:10-21.
27. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1112-1120.
28. Lam RW, Kennedy SH, Adams C, Bahji A, Beaulieu S, Bhat V, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments 2023 update on clinical guidelines for management of major depressive disorder in adults. *Can J Psychiatry*. 2024;69(9):641-687.
29. Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2021;55(1):7-117.

Correspondence / Korespondencija:

Prof. Marin M. Jukić, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450,
11221 Beograd; email: marin.jukic@pharmacy.bg.ac.rs