

# ANTIDEPRESANTŲ SKYRIMAS VAIKAMS BEI PAAUGLIAMS IR DILEMA DĖL GALIMO SAVIŽUDYBĖS RIZIKOS PADIDĖJIMO. LITERATŪROS APŽVALGA

**Odeta Aliukonytė<sup>1</sup>, Sigita Lesinskiene<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas,

<sup>2</sup>Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Psichiatrijos klinika

## SANTRAUKA

**Tikslas** – surinkti mokslinę literatūrą ir atlikti apžvalgą nagrinėjant antidepresantų keliamą riziką su savižudybėmis susijusiam elgesiui ar mintims tarp vaikų ir paauglių.

**Metodika.** Atlikta mokslo publikacijų apžvalga duomenų bazėse *PubMed*, *Lancet*, *Elsevier*, *Scienedirect* naudojant reikšminius žodžius *antidepressants* IR *medications* IR *children* IR *adolescence* IR *suicide* IR *suicide attempt* IR *suicidal ideation*. Publikacijų paieška buvo vykdoma nuo 1963 iki 2024 m. Šioje apžvalgoje buvo nagrinėjami atvejo ir kontrolės, kohortiniai, klinikiniai atsitiktinių imčių, metaanalizės tyrimai, kuriuose tiriamųjų amžius yra iki 18 m. Darbe pateikiami apibendrinti mokslinių straipsnių analizės rezultatai.

**Rezultatai.** Tyrimų rezultatai rodo, kad per pastarąjį dešimtmetį padidėjo antidepresantų vartojimas tarp vaikų ir paauglių, tačiau antidepresantų vartojimo poveikis savižudybių rizikai išlieka prieštaringas. Daugelyje tyrimų teigiama, kad antidepresantai gali didinti savižudybių riziką tarp jaunimo (5–24 m.), tačiau yra duomenų, rodančių, jog selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI) vartojimas gali sumažinti savižudybių skaičių tarp depresija sergančių vaikų ir paauglių. Ilgesnis gydymas gali sumažinti savižudybės riziką, tačiau vartojant kelis antidepresantus vienu metu rizika gali padidėti. Antidepresantų skyrimas vaikams ir paaugliams vertinamas prieštaringai, tačiau dauguma tyrimų rekomenduoja užtikrinti nuolatinę pacientų stebėseną. Rezultatų dviprasmiškumas kyla dėl metodologinių trūkumų, tyrimų planavimo klaidų, etinių klausimų ir mažų imčių dydžių, iki šiol išlieka neaiškumų ir skirtingų nuomonių, todėl reikalingi tolimesni moksliniai tyrimai ir klinikinių atvejų aprašymai.

**Išvados.** Apžvelgus literatūrą nustatyta, kad antidepresantų poveikis nepilnamečių savižudybės rizikai gali skirtis, todėl svarbu individualizuoti gydymą atsižvelgiant į paciento būklę, amžių ir gydymo trukmę. Rekomenduojama atidžiai stebėti vaikų ir paauglių būklę antidepresantų vartojimo metu bei reguliariai vertinti savižudybės riziką.

**Reikšminiai žodžiai:** antidepresantai, vaistai, vaikai, paaugliai, savižudybė, savižudybės bandymas, mintys apie savižudybę.

## ĮVADAS

Nuo 1990 m. pradėti vartoti antidepresantai, ypač selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI)<sup>1</sup> ir venlafaksinas, buvo tapę pagrindine vaikų depresijos gydymo priemone (1, 2). Tačiau 2004 m. (3) ir 2005 m. (4) Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) ir Europos vaistų reguliavimo institucijos, remdamosi atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, paskelbė įspėjimus,

kuriuose buvo teigiama, kad po gydymo antidepresantais savižudiško mąstymo ir elgesio (bandymų

**Adresas susirašinėti:** Sigita Lesinskiene  
Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas  
M. K. Čiurlionio g. 21/27, 03101 Vilnius  
El. p. [sigita.lesinskiene@mf.vu.lt](mailto:sigita.lesinskiene@mf.vu.lt)

<sup>1</sup>Selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI), šiai vaistų grupei priskiriamas escitalopramas, fluoksetinas, paroksetinas, sertralinas, vortiooksetinas.

nusižudyti, pasiruošimo savižudybei ir minčių apie savižudybę) rizika vaikams ir paaugliams yra du kartus didesnė nei placebo (5). Praėjus keliems metams po šių įspėjimų paskelbimo išrašomų antidepresantų receptų skaičius vaikams ir paaugliams sumažėjo apie 50 proc. (6), o pranešimų apie nepageidaujamas SSRI reakcijas, susijusias su savižudišku elgesiu, skaičius padidėjo nuo 3 proc. 2003 m. iki 16,9 proc. 2004–2008 m. ir 80,1 proc. 2009–2019 m. (7). Nuo tada antidepresantų skyrimas vaikams ir paaugliams išlieka diskusijas keliančiu klausimu (8, 9), o Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracijos (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) atlikti randomizuoti tyrimai vertinami dviprasmiškai (10). Priežastys, dėl kurių antidepresantai gali sukelti savižudybę, taip pat tebėra spėliojamos. Gali būti, kad kai kurie jaunuoliai dėl antidepresantų neįprastai suaktyvėja, jiems pasireiškia akatizija, sujaudinimas, nerimas, nemiga ir impulsyvumas (11, 12). Taip pat pastebėta, kad farmakogenetika, žemas vaisto metabolinis aktyvumas bei citokinų IL-6 padidėjimas sergant depresija gali būti susijęs su savižalos, savižudiško elgesio rizika vaikams ir paaugliams (13–15). Šioje apžvalgoje siekiama apžvelgti ir išnagrinti literatūrą, kurioje aptariamas antidepresantų skyrimas vaikams bei paaugliams ir su tuo susiję pavojai suaktyvinti vaikų ir paauglių mintis apie savižudybę ar padidinti savižudybės riziką.

## TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Atlikta mokslo publikacijų apžvalga duomenų bazėse *PubMed*, *Lancet*, *Elsevier*, *Scencedirect* naudojant reikšminius žodžius *antidepressants* IR *medications* IR *children* IR *adolescence* IR *suicide* IR *suicide attempt* IR *suicidal ideation*. Publikacijų paieška buvo vykdoma nuo 1963 iki 2024 m. Šioje apžvalgoje buvo nagrinėjami atvejo ir kontrolės, kohortiniai, klinikiniai atsitiktinių imčių, metaanalizės tyrimai, kuriuose tiriamųjų amžius yra iki 18 m. Darbe pateikiami apibendrinti mokslinių straipsnių analizės rezultatai.

## REZULTATAI

Mokslinėse duomenų bazėse iš viso rasta 250 publikacijų. Atmetus dublikatus, straipsnius ne anglų kalba, publikacijas apie suaugusiuosius ir tyrimus, kuriuose

aprašomas tik vaistų efektyvumas, ieškotų rezultatų kriterijus atitiko 32 publikacijos.

## Metaanalizės tyrimai

Metaanalizės pateikia apibendrintą skirtingų tyrimų apie antidepresantų įtaką, palyginti su placebo, su savižudybėmis susijusiam elgesiui ar mintims rezultatą, tačiau rastų 9 metaanalizių tyrimai atskleidė gana įvairius ir kartais prieštarigus rezultatus. Keturiuose metaanalizės tyrimuose gauti dviprasmiški rezultatai, kurie atskleidžia antidepresantų vartojimo riziką vaikų ir paauglių suicidiškumui, tačiau vėliau atliktos jautrumo analizės leidžia abejoti gautais rezultatais. Pavyzdžiui, viename tyrime, kuriame dalyvavo 1 487 jaunuoliai, gydyti antidepresantais, ir 1 254 placebo vartojantys asmenys, pastebėta, kad 4,8 proc. depresija sergančių jaunuolių, gydytų antidepresantais, patyrė savęs žalimą arba su savižudybe susijusius įvykius, palyginti su 3,0 proc. placebo vartojusių asmenų. Nepaisant šio skirtumo, nė vienas rezultatas nebuvo laikomas statistiškai reikšmingu (16). Panašūs rezultatai buvo gauti kitose dviejose studijose, kuriose gauta įtikinamų įrodymų, kad yra ryšys tarp antidepresantų vartojimo ir vaikų bei paauglių bandymo nusižudyti ar savižudybės rizikos, tačiau nė viena iš šių asociacijų nebuvo paremta įtikinamais įrodymais atlikus jautrumo analizę ar pakoregavus pagal rizikos veiksnius (17, 18). Viename iš minėtų tyrimų aprašomi metodologiniai trūkumai, kurie gali turėti įtakos rezultatams: nebuvo išsamiai įvertinti visi randomizuotų kontroliuojamųjų tyrimų metaanalizių duomenys, tyrimus riboję trumpalaikis stebėjimas ir sveikesnių pacientų įtraukimas, o savižudybių riziką galėjo lemti ribotas antidepresantų veiksmingumas, o ne vartojimas (17). Tarp 7–18 metų pacientų, atitinkančių didžiojo depresinio sutrikimo diagnostinius kriterijus ir vartojusių selektyvius norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius (SNRI)<sup>2</sup> arba placebo, paaiškėjo, kad žymiai daugiau pacientų, vartojusių SNRI, nutraukė gydymą dėl nepageidaujamo poveikio nei tų, kurie vartojo placebo, tačiau reikšmingo skirtumo dėl su savižudybės rizika susijusių padarinių nenustatyta (19). Verta paminėti, kad tik penki tyrimai atitiko įtraukimo kriterijus, o kai kurie įtraukti tyrimai pasižymėjo mažu imties dydžiu ir ribota statistine galia (19).

<sup>2</sup>Selektyvieji norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI), šiai vaistų grupei priskiriamas venlafaksinas, duloksetinas, reboksetinas, atomoksetinas.

Kitose trijose metaanalizėse toks dviprasmiškumas nepatiriamas ir teigiama, kad antidepressantai didina vaikų ir paauglių suicidiškumo riziką. Pavyzdžiui, vienoje studijoje bendras visų sunkių savižudybės nepageidaujamų reiškinių dažnio santykis buvo 1,89, rodantis, kad gydymas aktyviais vaistais buvo susijęs su beveik dvigubai daugiau sunkių savižudybių reiškinių, nei vartojant placebo (20). Iš 17 kohortinių bei atvejo ir kontrolės tyrimų tarp 6–18 metų amžiaus vaikų ir paauglių, vertinant skirtingų antidepressantų poveikį, pastebėta, kad SSRI vartojimas buvo susijęs su padidėjusia savižudybės ir bandymo nusižudyti rizika. Tačiau kitų antidepressantų vartojimo ir savižudybės rizikos sąsajos nebuvo pastebėtos (21). Verta paminėti, kad dėl ribotų pradinių duomenų tyrime nebuvo galima atlikti analizės pagal lytį, ligos sunkumą, skirtingus SSRI tipus ar savižudybių bandymų istoriją ir ne visos studijos buvo pakankamai koreguotos dėl kitų sutrikimų (pavyzdžiui, asmenybės sutrikimų) (21). Galiausiai, stebėjimo studijos negali suteikti priežastinių įrodymų apie antidepressantų poveikį su savižudybėmis susijusiam elgesiui, jos gali aprašyti tik sąsajas (21). Jungtinės Karalystės mokslininkų metaanalizės tyrime su 6 039 asmenimis iš 35 atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų taip pat buvo pateikta išvada, kad aktyvus gydymas absoliučiai padidino savižudybių riziką, nors gydymas antidepressantais taip pat pasirodė esąs veiksmingas (22). Be to, analizuojant 26 tyrimus su 6–18 metų vaikais ir paaugliais nustatyta, kad escitalopramas gali „bent šiek tiek“ sumažinti su savižudybe susijusių padarinių tikimybę, palyginti su placebo, tačiau tikimybė, kad fluoksetinas, paroksetinas, sertralinas ir venlafaksinas gali „bent šiek tiek“ padidinti su savižudybe susijusių padarinių tikimybę, buvo mažai tikėtina (23). Autoriai pamini, kad dėl didelio ir nevienodo tiriamųjų pasitraukimo iš gydymo ir kontrolinių grupių skaičiaus bei ankstyvo kai kurių tyrimų nutraukimo kilo abejonių dėl rezultatų (23).

### Atskirų antidepressantų įtaka su savižudybėmis susijusiam elgesiui ir mintims

Mokslo publikacijose aptariama atskirų antidepressantų – selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių ir selektyviųjų norepinefrino reabsorbcijos inhibitorių – saugumas ir įtaka suicidiškumui tarp vaikų ir paauglių. JAV ir Europos vaikų ir jaunų suaugusiųjų

nepageidaujamų reakcijų į vaistus duomenų bazių analizė atskleidė, kad JAV dažniausiai buvo pranešta apie įtariamą su fluoksetinu (29,1 proc.), o Europos Sąjungoje (ES) – su sertralinu (26,5 proc.) susijusį nepageidaujamą poveikį – savižudišką elgesį ar idėjas, taip pat, kad moterų ir paauglių (12–18 metų) pranešimų dažnis buvo didesnis (7). Tačiau tik apie 30,9 proc. atvejų buvo įvertinti kaip „bent galimai“ susiję su SSRI gydymu, taip pat tyrimą riboja tai, kad ne visų ES šalių duomenys buvo įtraukti, o vaistų paskyrimai gali neatspindėti faktinio vaistų vartojimo (7).

Iš tyrimų, kurie vertino savižudybės riziką tarp didžiaja depresija sergančių paauglių, matyti, kad fluoksetinas, palyginti su placebo, gali lemti didesnį su savižudybėmis susijusių įvykių dažnį, palyginti su kognityvine elgesio terapija, jų kombinacija ir placebo (24, 25). Tačiau šis skirtumas viename iš šių dviejų tyrimų statistiškai nebuvo laikomas reikšmingu (25). Taip pat pastebėta, kad kognityvinės elgesio terapijos ir fluoksetino derinys nebuvo reikšmingai susijęs su savižudybės arba savižalos įvykiais, o tai rodo, kad deriniai su kitomis terapijomis galbūt gali sumažinti šią riziką (24, 25). Šių duomenų tikslumą gali riboti tai, kad nebuvo surinkta išsami informacija apie praeityje buvusį paauglių savižudišką elgesį, o savižudiškos mintys ir elgesys buvo vertinami tik du kartus – po 6 ir 12 savaičių, be to, tyrime nagrinėta nedaug savižudiškų įvykių, todėl sunku daryti tikslias išvadas, ypač dėl mažos imties (24).

Nors fluoksetinas gali būti susijęs su didesniu savižudybių įvykių skaičiumi, palyginti su kognityvine elgesio terapija, jų kombinacija ar placebo, Suomijoje atliktas tyrimas rodo, kad tarp antidepressantų, skiriamų vaikams ir paaugliams, fluoksetino vartojimas visgi yra susijęs su mažiausia savižudybės rizika, o venlafaksino hidrochlorido vartojimas – su didžiausia savižudybės rizika (26). Taip pat tyrimas pabrėžia, kad nors antidepressantai padidina bandymų nusižudyti riziką, tačiau kartu sumažina mirties riziką dėl savižudybių (26).

Tarp kitų SSRI antidepressantų paroksetino vartojimas buvo siejamas su didesne savižudybės rizika (3,4 proc.) nei placebo (0,9 proc.) tarp depresija sergančių ne jaunesnių nei 12 m. vaikų (27). 6 mėnesius stebint ilgalaikį vortiooksetino (5–20 mg/ml) saugumą ir toleravimą tarp 41 JAV ir Vokietijos vaiko ir paauglio, kuriems buvo diagnozuota depresija arba nerimo sutrikimas, penki pa-

cientai pranešė apie minčių apie savižudybę atvejus, tačiau viso tyrimo metu ilgainiui nepageidaujamų reiškinių skaičius mažėjo (28). Verta paminėti, kad dėl mažos imties ir placebo grupės nebuvimo rezultatus reikėtų interpretuoti atsargiai, be to, tyrimo metu nebuvo imtasi jokių apribojimų, susijusių su tuo pat metu taikomu psichoterapiniu gydymu, todėl nėra žinoma, kokį poveikį saugumo ir veiksmingumo rezultatams galėjo turėti kartu taikomas psichoterapinis gydymas (28). Iš visų rastų mokslo publikacijų apie SSRI matyti, kad tik vartojant sertralina<sup>3</sup> mintys apie savižudybę ir savižalą pasireiškė ne dažniau nei placebo grupėje tarp vaikų, sergančių generalizuotu nerimo sutrikimu, atsiskyrimo nerimo sutrikimu ar socialine fobija (29).

Selektyviųjų norepinefrino reabsorbcijos inhibitorių venlafaksino ir duloksetino tyrimai su 7–17 metų amžiaus asmenimis, sergančiais didžiąja depresija, parodė, kad šie vaistai gali sukelti didesnę su savižudybėmis susijusią riziką nei placebo, nors nė vieno tyrimo metu įvykusių savižudybių nebuvo (30, 31).

### **Aktyvumo ir dėmesio sutrikimo (angl. *attention deficit hyperactivity disorder, ADHD*) gydymas antidepresantais**

Antidepresantų, kurie naudojami ADHD gydyti, 36 mėnesių trukmės reboksetino tyrime (4 mg/parą) tarp 9–13 metų vaikų nebuvo pastebėta bandymų žudytis ar minčių apie savižudybę (32). Panašūs rezultatai gauti atliekant tyrimus su atomoksetinu, kuris nebuvo reikšmingai susijęs su padidėjusia savižudybių rizika. Tačiau ribotas stebėjimo laikotarpis sumažino statistinę galią, ribodamas galimybę analizuoti aukštos rizikos grupes ar ilgalaikius atomoksetino vartotojus, dėl šių trūkumų išvados apie savižudybių riziką atomoksetino vartotojams turi būti vertinamos atsargiai (33). Su savižudybėmis susijusių įvykių dažnis tarp vaikų, sergančių ADHD ir gydomų metilfenidatu ir atomoksetinu, nesiskyrė (34).

### **Skirtingų antidepresantų grupių įtaka su savižudybėmis susijusiam elgesiui**

Atskirų antidepresantų grupių palyginimo tyrimai rodo, kad savižudybės rizika tarp SSRI ir triciklių antidepresantų (TCA)<sup>3</sup>, skiriamų 6–18 m. vaikams, yra panaši ir, išskyrus recepto išrašymo dieną, neviršija rizikos, buvusios prieš

paskiriant vaistus (35, 36). Taip pat pastebėta, kad bandymų nusižudyti dažnis reikšmingai nesiskyrė tarp SSRI ir SNRI antidepresantų vartotojų, palyginti su fluoksetino vartotojais (37). Vertinant rezultatus reikia atsižvelgti į tai, kad tyrime buvo sutelktas dėmesys į sunkesnius savižudybės bandymus, o lengvesni atvejai buvo praleisti. Be to, dėl mažo baigtų savižudybių skaičiaus jų rizika nebuvo išsamiai išnagrinėta (37).

### **Gydymo trukmė, vartojamų antidepresantų įvairovė ir didžiausios rizikos periodai**

Keletas rastų tyrimų akcentuoja gydymo antidepresantais trukmės įtaką su savižudybėmis susijusiam elgesiui bei mintims. Pavyzdžiui, viename JAV atliktame longitudinaliniame kohortiniame tyrime tarp 24 119 12–18 metų amžiaus paauglių, kuriems buvo diagnozuota depresija, gydymas SSRI, kitais antidepresantais arba keliais antidepresantais mažiausiai 180 dienų (6 mėnesius) sumažino bandymo nusižudyti tikimybę, palyginti su gydymu antidepresantais mažiau nei 55 dienas (8 savaites) (38). Kito mikrosimuliacinio modelio tyrimo išvados rodo, kad baigus 12–36 savaičių trukmės gydymą antidepresantais gali sumažėti bandymų nusižudyti ir savižudybių tarp vaikų ir paauglių, sergančių sunkiu depresiniu sutrikimu, skaičius (39).

Literatūroje taip pat rasta duomenų, kad vartojant SSRI didžiausia savižudybės rizika yra recepto išrašymo dieną ir ketvirtą SSRI skyrimo savaitę (36). Taip pat literatūroje pažymima, kad vartojant kelis antidepresantus vienu metu savižudiško elgesio rizika didėja (37).

### **REZULTATŲ APTARIMAS**

Tyrimų rezultatai atskleidžia, kad per pastarąjį dešimtmetį antidepresantų vartojimo mastas tarp vaikų ir paauglių padidėjo (40, 41), o tyrimų išvados dėl to, ar antidepresantai didina vaikų ir paauglių minčių apie savižudybę ir savižudišką elgesį atvejų skaičių, tebėra prieštaringos ir reikalauja tolimesnių tyrimų. Daugelis tyrimų, atliktų JAV ir Europoje, rodo, kad antidepresantų vartojimas gali padidinti su savižudybėmis susijusią riziką jauniems (5–24 m.) žmonėms, ypač gydant depresiją (42–45). Tačiau yra atlikta tyrimų, kurie rodo, kad didesnis išrašytų selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių receptų skaičius yra susijęs su mažesniu sa-

<sup>3</sup>Tricikliai antidepresantai (TCA), šiai vaistų grupei priskiriamas amitriptilinas, imipraminas.

vižudybių tarp vaikų ir paauglių skaičiumi, taip pat kad gydymas antidepresantais gali užkirsti kelią daugiau nei vienai iš trijų mirčių dėl savižudybės tarp vaikų ir paauglių (10–19 metų), kuriems diagnozuota depresija, palyginti su gydymu nevarojant antidepresantų (46, 47). Be to, atlikti negausūs tyrimai atskleidė, kad gydymo antidepresantais trukmė ir vartojamų vaistų įvairovė gali turėti įtakos savižudybės rizikai. Ilgesnis gydymas antidepresantais gali sumažinti savižudybės tikimybę, o vartojant kelis antidepresantus vienu metu savižudiško elgesio rizika gali didėti (36–39).

Antidepresantų skyrimas vaikams ir paaugliams vertinamas prieštarinčiai dėl galimo savižudybių rizikos padidėjimo, tačiau esant indikacijoms jų vartojimo nereikėtų atsisakyti (48). Dauguma tyrimų išvadų pabrėžia, kad svarbu užtikrinti nuolatinę pacientų stebėseną, ypač gydymo pradžioje (21, 48). Rezultatų dviprasmiškumą lemia tiek metodologiniai trūkumai, tiek skelbiamų duomenų atranka (19). Metodologai ir sisteminių apžvalgų autoriai taip pat teigia, kad kai kurie rezultatai būna dviprasmiški

dėl tyrimų planavimo klaidų ir nepakankamo imties dydžio, taip pat dėl etinių aspektų, nes nepilnamečiai yra socialiai jautri žmonių grupė, o tai dažnai tampa trikdžiu medicininiam tyrimams atlikti (49).

## APIBENDRINIMAS

Apžvelgus mokslinę literatūrą nagrinėjama tema paaiškėjo, kad nors esama nemažai mokslinių duomenų apie antidepresantų poveikį su savižudybėmis susijusiam nepilnamečių elgesiui ar mintims, reikia atkreipti dėmesį į tai, kad kiekvienas pacientas gali skirtingai reaguoti į gydymą antidepresantais. Literatūroje pabrėžiama, jog svarbu individualizuoti gydymą atsižvelgiant į nepilnamečio paciento būklę, amžių, gydymo trukmę ir kitus veiksnius. Rekomenduojama atidžiai stebėti vaikus bei paauglius medikamentinio gydymo antidepresantais metu ir reguliariai vertinti jų psichikos būklę bei savižudybės riziką.

*Straipsnis gautas 2024-09-05, priimtas 2024-10-17*

## Literatūra

- Chan RT, Rey JM, Hazell PL. Clinical practice guidelines for depression in young people: are the treatment recommendations outdated? *Med J Aust.* 2002;177(8):448–51. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2002.tb04889.x.
- Safer DJ, Zito JM, DosReis S. Concomitant psychotropic medication for youths. *Am J Psychiatry.* 2003;160(3):438–49. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.3.438.
- Temple R. Anti-depressant Drug Use in Pediatric Population: U.S. Food and Drug Administration. 23 September, 2004. Assessed 15 August, 2024. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170723044254/https://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm113265.htm>.
- European Medicines Agency. European Medicines Agency finalises review of antidepressants in children and adolescents. European Medicines Agency. 3 September, 2005. Assessed 15 August, 2024. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/european-medicines-agency-finalises-review-antidepressants-children-and-adolescents\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/european-medicines-agency-finalises-review-antidepressants-children-and-adolescents_en.pdf).
- Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(3):332–9. DOI: 10.1001/archpsyc.63.3.332.
- Kurian BT, Ray WA, Arbogast PG, Fuchs DC, Dudley JA, Cooper WO. Effect of regulatory warnings on antidepressant prescribing for children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(7):690–6. DOI: 10.1001/archpedi.161.7.690.
- Dubrall D, Fekete S, Leitzen S, Paschke LM, Romanos M, Schmid M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and suicidality in children and young adults: analyses of pharmacovigilance databases. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2023;24(1):22. DOI: 10.1186/s40360-023-00664-z.
- Ploderl M, Hengartner MP. Antidepressant prescription rates and suicide attempt rates from 2004 to 2016 in a nationally representative sample of adolescents in the USA. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;28(5):589–91. DOI: 10.1017/S2045796018000136.
- Le Noury J, Nardo JM, Healy D, Jureidini J, Raven M, Tufanaru C, et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ.* 2015;351:h4320. DOI: 10.1136/bmj.h4320.
- Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry.* 2003;160(4):790–2. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.4.790.
- Goodman WK, Murphy TK, Storch EA. Risk of adverse behavioral effects with pediatric use of antidepressants. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;191(1):87–96. DOI: 10.1007/s00213-006-0642-6.
- Luft MJ, Lamy M, DeBello MP, McNamara RK, Strawn JR. Antidepressant-Induced Activation in Children and Adolescents: Risk, Recognition and Management. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2018;48(2):50–62. DOI: 10.1016/j.cppeds.2017.12.001.
- Thiele LS, Ishtiak-Ahmed K, Thirstrup JP, Agerbo E, Lunenburg C, Müller DJ, et al. Clinical Impact of Functional CYP2C19 and CYP2D6 Gene Variants on Treatment with Antidepressants in Young People with Depression: A Danish Cohort Study. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(7). DOI: 10.3390/ph15070870.
- Honeycutt DC, Blom TJ, Ramsey LB, Strawn JR, Bruns KM, Welge JA, et al. Pharmacogenetic Factors Influence Escitalopram Pharmacokinetics and Adverse Events in Youth with a Fam-

- ly History of Bipolar Disorder: A Preliminary Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2024;34(1):42–51. DOI: 10.1089/cap.2023.0073.
15. Amitai M, Taler M, Lebow M, Ben-Baruch R, Apter A, Fennig S, et al. An increase in IL-6 levels at 6-month follow-up visit is associated with SSRI-emergent suicidality in high-risk children and adolescents treated with fluoxetine. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020;40:61–9. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2020.07.007.
  16. Dubicka B, Hadley S, Roberts C. Suicidal behaviour in youths with depression treated with new-generation antidepressants: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2006;189:393–8. DOI: 10.1192/bjp.bp.105.011833.
  17. Dragioti E, Solmi M, Favaro A, Fusar-Poli P, Dazzan P, Thompson T, et al. Association of Antidepressant Use With Adverse Health Outcomes: A Systematic Umbrella Review. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(12):1241–55. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.2859.
  18. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama.* 2007;297(15):1683–96. DOI: 10.1001/jama.297.15.1683.
  19. Xu Y, Bai SJ, Lan XH, Qin B, Huang T, Xie P. Randomized controlled trials of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor in treating major depressive disorder in children and adolescents: a meta-analysis of efficacy and acceptability. *Braz J Med Biol Res.* 2016;49(6). DOI: 10.1590/1414-431X20164806.
  20. Mosholder AD, Willy M. Suicidal adverse events in pediatric randomized, controlled clinical trials of antidepressant drugs are associated with active drug treatment: a meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16(1-2):25–32. DOI: 10.1089/cap.2006.16.25.
  21. Li K, Zhou G, Xiao Y, Gu J, Chen Q, Xie S, et al. Risk of Suicidal Behaviors and Antidepressant Exposure Among Children and Adolescents: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Psychiatry.* 2022;13:880496. DOI: 10.3389/fpsy.2022.880496.
  22. Julious SA. Efficacy and suicidal risk for antidepressants in paediatric and adolescent patients. *Stat Methods Med Res.* 2013;22(2):190–218. DOI: 10.1177/0962280211432210.
  23. Hetrick SE, McKenzie JE, Bailey AP, Sharma V, Moller CI, Badcock PB, et al. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5(5):CD013674. DOI: 10.1002/14651858.CD013674.pub2.
  24. Emslie G, Kratochvil C, Vitiello B, Silva S, Mayes T, McNulty S, et al. Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): safety results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(12):1440–55. DOI: 10.1097/01.chi.0000240840.63737.1d.
  25. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *Jama.* 2004;292(7):807–20. DOI: 10.1001/jama.292.7.807.
  26. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Tanskanen A, Haukka J. Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(12):1358–67. DOI: 10.1001/archpsyc.63.12.1358.
  27. Apter A, Lipschitz A, Fong R, Carpenter DJ, Krulewicz S, Davies JT, et al. Evaluation of suicidal thoughts and behaviors in children and adolescents taking paroxetine. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16(1-2):77–90. DOI: 10.1089/cap.2006.16.77.
  28. Findling RL, Robb AS, DelBello MP, Huss M, McNamara NK, Sarkis EH, et al. A 6-Month Open-Label Extension Study of Vortioxetine in Pediatric Patients with Depressive or Anxiety Disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018;28(1):47–54. DOI: 10.1089/cap.2017.0047.
  29. Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, Birmaher B, Compton SN, Sherrill JT, et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med.* 2008;359(26):2753–66. DOI: 10.1056/NEJMoa0804633.
  30. Emslie GJ, Findling RL, Yeung PP, Kunz NR, Li Y. Venlafaxine ER for the treatment of pediatric subjects with depression: results of two placebo-controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(4):479–88. DOI: 10.1097/chi.0b013e31802f5f03.
  31. Prakash A, Lobo E, Kratochvil CJ, Tamura RN, Pangallo BA, Bullock KE, et al. An open-label safety and pharmacokinetics study of duloxetine in pediatric patients with major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2012;22(1):48–55. DOI: 10.1089/cap.2011.0072.
  32. Toren P, Ratner S, Weizman A, Lask M, Ben-Amitay G, Laor N. Reboxetine maintenance treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a long-term follow-up study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17(6):803–12. DOI: 10.1089/cap.2006.0145.
  33. Linden S, Bussing R, Kubilis P, Gerhard T, Segal R, Shuster JJ, et al. Risk of Suicidal Events With Atomoxetine Compared to Stimulant Treatment: A Cohort Study. *Pediatrics.* 2016;137(5). DOI: 10.1542/peds.2015-3199.
  34. Bangs ME, Tauscher-Wisniewski S, Polzer J, Zhang S, Acharya N, Desai D, et al. Meta-analysis of suicide-related behavior events in patients treated with atomoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47(2):209–18. DOI: 10.1097/chi.0b013e31815d88b2.
  35. Schneeweiss S, Patrick AR, Solomon DH, Dormuth CR, Miller M, Mehta J, et al. Comparative safety of antidepressant agents for children and adolescents regarding suicidal acts. *Pediatrics.* 2010;125(5):876–88. DOI: 10.1542/peds.2009-2317.
  36. Wijaars LP, Nazareth I, Whitaker HJ, Evans SJ, Petersen I. Suicide-related events in young people following prescription of SSRIs and other antidepressants: a self-controlled case series analysis. *BMJ Open.* 2013;3(9):e003247. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003247.
  37. Cooper WO, Callahan ST, Shintani A, Fuchs DC, Shelton RC, Dudley JA, et al. Antidepressants and suicide attempts in children. *Pediatrics.* 2014;133(2):204–10. DOI: 10.1542/peds.2013-0923.
  38. Valuck RJ, Libby AM, Sills MR, Giese AA, Allen RR. Antidepressant treatment and risk of suicide attempt by adolescents with major depressive disorder: a propensity-adjusted retrospective cohort study. *CNS Drugs.* 2004;18(15):1119–32. DOI: 10.2165/00023210-200418150-00006.
  39. Zhang C, Zafari Z, Slejko JF, Castillo WC, Reeves GM, dosReis S. Impact of Undertreatment of Depression on Suicide Risk Among Children and Adolescents With Major Depressi-

- ve Disorder: A Microsimulation Study. *Am J Epidemiol*. 2023;192(6):929–38. DOI: 10.1093/aje/kwad022.
40. Lagerberg T, Molero Y, D'Onofrio BM, Fernandez de la Cruz L, Lichtenstein P, Mataix-Cols D, et al. Antidepressant prescription patterns and CNS polypharmacy with antidepressants among children, adolescents, and young adults: a population-based study in Sweden. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019;28(8):1137–45. DOI: 10.1007/s00787-018-01269-2.
41. Jack RH, Hollis C, Coupland C, Morriss R, Knaggs RD, Butler D, et al. Incidence and prevalence of primary care antidepressant prescribing in children and young people in England, 1998–2017: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(7):e1003215. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003215.
42. Gibbons RD, Coca Perrillon M, Hur K, Conti RM, Valuck RJ, Brent DA. Antidepressant treatment and suicide attempts and self-inflicted injury in children and adolescents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(2):208–14. DOI: 10.1002/pds.3713.
43. Olfson M, Marcus SC. A case-control study of antidepressants and attempted suicide during early phase treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(3):425–32. DOI: 10.4088/jcp.v69n0313.
44. Olfson M, Marcus SC, Shaffer D. Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults: A case-control study. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):865–72. DOI: 10.1001/archpsyc.63.8.865.
45. Cheung K, Aarts N, Noordam R, van Blijderveen JC, Sturkenboom MC, Ruiters R, et al. Antidepressant use and the risk of suicide: a population-based cohort study. *J Affect Disord*. 2015;174:479–84. DOI: 10.1016/j.jad.2014.12.032.
46. Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ. The relationship between antidepressant prescription rates and rate of early adolescent suicide. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1898–904. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.11.1898.
47. Cougnard A, Verdoux H, Grolleau A, Moride Y, Begaud B, Tournier M. Impact of antidepressants on the risk of suicide in patients with depression in real-life conditions: a decision analysis model. *Psychol Med*. 2009;39(8):1307–15. DOI: 10.1017/S003329170800473x.
48. Becker M, Correll CU. Suicidality in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(15):261–7. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0261.
49. Button KS, Ioannidis JP, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ES, et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(5):365–76. DOI: 10.1038/nrn3475.

# ANTIDEPRESSANT PRESCRIBING IN CHILDREN AND ADOLESCENTS AND THE DILEMMA OF POTENTIALLY INCREASING SUICIDE RISK: A REVIEW OF THE LITERATURE

**Odeta Aliukonytė<sup>1</sup>, Sigita Lesinskiene<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Vilnius University,

<sup>2</sup>Psychiatric Clinic of the Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University

## SUMMARY

**Objective.** To collect the scientific literature and conduct a review on the risk of antidepressants for suicide-related behaviour or ideation among children and adolescents.

**Methodology.** A review of scientific publications in PubMed, Lancet, Elsevier, and Sciencedirect databases was performed using the keywords "antidepressants" AND "medications" AND "children" AND "adolescence" AND "suicide" AND "suicide" AND "suicide attempt" AND "suicidal ideation". The search for publications was carried out from 1963 to 2024. This review examined case-control, cohort, clinical randomized, meta-analysis studies with subjects aged up to 18 years. The paper presents the results of the analysis of the scientific articles in summary.

**Results.** The results show that antidepressant use among children and adolescents has increased over the last decade, but the impact on suicide risk remains controversial. Many studies suggest that antidepressants may increase the risk of suicide in young people (5-24 years), but there is also evidence to suggest that the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) may reduce the suicide rate among depressed children and adolescents. Longer treatment may reduce the risk of suicide, but taking multiple antidepressants may increase the risk. The use of antidepressants in

children and adolescents is controversial, but most studies recommend continuous monitoring of patients. The ambiguity of the results is due to methodological weaknesses, study design errors, ethical issues and small sample sizes. To date, uncertainties and differing opinions remain, requiring further research and clinical case reports.

**Conclusions.** The review of the literature shows that antidepressants may have different effects on suicide risk in adolescents and that it is important to personalise treatment according to the patient's condition, age and duration of treatment. It is recommended that children and adolescents are closely monitored during antidepressant treatment and that their risk of suicide is regularly assessed.

**Keywords:** antidepressants, medications, children, adolescents, suicide, suicide attempt, suicidal ideation.

**Correspondence to** Sigita Lesinskiene  
Vilnius University, Faculty of Medicine  
M. K. Čiurlionio str. 21/27  
LT-03101 Vilnius, Lithuania,  
E-mail: sigita.lesinskiene@mf.vu.lt

Received 5 September 2024, accepted 17 October 2024