

소아청소년정신과 영역에서의 항우울제

양수진¹⁾²⁾ · 김재민¹⁾²⁾ · 윤진상¹⁾²⁾ · 김선영¹⁾
전남대병원 정신과,¹⁾ 전남대병원 우울증 임상연구센터²⁾

Antidepressants in Child and Adolescent Psychiatry

Su-Jin Yang, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Jae-Min Kim, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾,
Jin-Sang Yoon, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾ and Sun-Young Kim, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Psychiatry, ²⁾Depression Clinical Research Center, Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea

Antidepressants, in particular selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), are one of the most commonly used classes of psychotropic drugs for treating children and adolescents. The US Food and Drug Administration has issued a black box warning concerning the increased risks of suicidal ideation and behavior associated with antidepressant treatment in children and adolescents. The aim of this review is to assess the risks and benefits of antidepressants in the treatment of child and adolescent psychiatric disorders.

KEY WORDS : Antidepressant · Child · Adolescent · Selective Serotonin Reuptake Inhibitors.

서 론

항우울제는 우울 장애 치료에 효과적인 화학 물질을 말하며 개발 시기와 약제의 특성에 따라 고전적 항우울제의 제 1세대, 선택적 항우울제의 제 2세대, 이중 작용 항우울제의 제 3세대로 나눌 수 있다. 미국 식품의약안전청(US Food and Drug Administration, US FDA)은 1987년 fluoxetine을 주요우울장애의 치료에 승인을 한 후, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)는 주요우울장애 치료의 일차 선택약으로 자리를 잡았다. SSRI는 전 세계에서 가장 광범위하게 처방되는 약품군이 되었으며 성인뿐만 아니라 소아청소년 우울장애, 불안 장애에서도 가장 많이 처방되고 있다.¹⁾ 그러나 최근 몇 년간 자살이나 자살 행동이 SSRI와 연관이 있다고 대중매체를 통해 보도되었고, 2004년 10월 US FDA의 자문위원회는 SSRI가 어린이나 청소년에게 자살 사고와 자살 행동을 증

가시킬 위험이 있으니 주의하라는 권고문을 SSRI의 약품 설명서에 검은 테두리의 상자(black box warning)로 표기하도록 채택하였다.²⁾ 저자는 현재까지 발표된 항우울제 연구 결과를 토대로 소아청소년에서 항우울제 사용의 이득과 위험성에 대해 논하고자 한다.

본 론

1. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor)

SSRI는 시냅스전 뉴론으로의 세로토닌 재흡수를 억제하는 화학 물질을 말하며, 현재 시판되고 있는 SSRI는 fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, citalopram, escitalopram이다.³⁾ 소아에서는 fluoxetine이 우울장애에,⁴⁾ fluvoxamine과 sertraline이 외상후 스트레스 장애에 사용이 승인되었다.⁵⁾

1) 우울 장애

최소 한 개 이상의 무작위 임상 시험(randomized clinical trial, RCT)에서 주 효과가 증명된 SSRI는 fluoxetine,⁶⁻⁸⁾ sertraline,^{9,10)} citalopram¹¹⁾이다. 소아청소년 우울증의 치료에서 fluoxetine의 효과가 가장 지지를 받고 있다.^{6-8,12)}

다른 SSRI 항우울제 효과에 대한 몇 가지 연구가 있으나 결과가 일정하지 않다. Paroxetine의 급성기 연구는 일차

접수완료 : 2008년 1월 15일 / 심사완료 : 2008년 2월 28일

Address for correspondence : Su-Jin Yang, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Chonnam National University Hospital, 8 Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea

Tel : +82.62-220-6144, Fax : +82.62-225-2351

E-mail : sjyang@chonnam.ac.kr

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제번호: A050047).

측정 도구에서 효과가 증명되지 않았으나, 이차 측정 도구에서는 효과가 있었다.¹³⁾ 그러나 다른 연구에서는 효과가 증명되지 않았고, 다른 SSRI에 비해 짧은 반감기로 인한 초조 증상 등의 부작용이 사춘기 전 청소년에서 많이 보고 되었으며, 자살 위험도 증가에 대한 우려로 소아에서 사용이 제한되는 추세이다.¹⁴⁻¹⁸⁾ Citalopram의 13~18세 소아청소년을 대상으로 한 이중맹검 연구와¹⁹⁾ escitalopram의 6~17세 소아청소년을 대상으로 한 이중맹검 연구에서 의미 있는 차이는 발견되지 않았으나 청소년에서는 위약보다 나은 반응을 보인 것으로 분석되었다.²⁰⁾

현재까지 소아청소년 우울증에서 가장 대규모로 진행된 연구는 Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS)이다.^{8,21-23)} 치료 효과는 치료 기간이 길수록 큰 것으로 나타나, 치료 반응률이 12주째 병합치료 73%, fluoxetine치료 69%, 인지행동치료 49%를 보이다가 36주째 병합치료 86%, fluoxetine치료 81%, 인지행동치료 81%로 각각 증가 하였다. 자살 관련 사건은 fluoxetine 치료군이 14.7%로 나타나 병합치료 8.4%, 인지행동치료 6.3% 보다 좀 더 많이 발생하였다.²³⁾

2) 강박 장애

Sertraline, fluvoxamine, paroxetine, fluoxetine에 대한 무작위배정 이중맹검 연구가 시행되었으며 위약에 비해 강박 증상 감소 효과가 증명되었다.²⁴⁻²⁸⁾ Citalopram은 개방표지 시험(open-label trial)에서 긍정적인 결과를 보였다.²⁹⁾ 전반적으로 SSRI가 강박장애 치료에 효과적이거나 메타 분석 결과 효과 정도는 크지 않다고 보고하였고,³⁰⁾ SSRI 단독 치료 보다는 인지행동치료와 병합 하거나 인지행동 치료를 먼저 적용하도록 권유한 연구 결과도 있으므로³¹⁾ 임상가는 강박 장애 치료에서 SSRI에 대한 비합리적인 기대감을 환자와 보호자에게 주지 않도록 주의해야 한다.

3) 기타 불안 장애

소아청소년에서 불안장애에 대한 연구는 fluvoxamine이 가장 많이 연구되어 있으며, 범불안장애, 사회공포증, 분리 불안 장애에서 효과를 보였다.³²⁾ 범불안장애에 대한 fluoxetine과 sertraline의 치료효과와³³⁻³⁵⁾ 사회불안장애에 대한 paroxetine의 치료효과가 이중맹검 위약연구에서 증명되었다.³⁶⁾

2. 삼환계 항우울제와 기타 항우울제

Tricyclic antidepressant(TCA)에 대한 1966년부터 2000년까지의 13개 임상연구 대상인 전체 506명 소아청소년 우울증환자에게서 삼환계 항우울제는 위약에 비하여 근소한 효과의 차이가 있을 뿐이었고 특히 소아에게는 효과가 전혀

없었다는 메타 분석 연구와³⁷⁾ 심장 독성 등의 부작용이 보고되었다.³⁸⁾ 그러나 이 메타 분석은 작은 수의 대상자를 대상으로 한 연구에 바탕을 두고 있으므로 그 결과 해석에 유의해야 하며, 소아청소년에게 삼환계 항우울제의 치료 효과가 없었던 이유로 위약 반응효과가 크고 적은 표본수 때문으로 고찰한 견해도 있다.^{39,40)}

소아청소년 주요우울장애 환자에서 venlafaxine에 대한 위약대조연구와⁴¹⁾ mirtazapine에 대한 개방 표지 시험이⁴²⁾ 시행되어 청소년에서의 치료 효과가 보고되었다. 그러나 venlafaxine은 자살 행동의 위험도가 통계적으로 유의하게 증가된 항우울제이므로 처방에 주의가 필요하다.⁴³⁾ Duloxetine, Nefazodone에 대한 소아청소년 우울증 연구에서의 결과는 없다.

Bupropion에 대한 주의력 결핍과잉행동장애와 우울증이 공존된 소아청소년환자의 개방 표지 시험에서 87.5%의 환자들이 우울증에 반응이 있었다.⁴⁴⁾ 그렇지만 소아청소년 우울장애에 대한 대규모 연구는 시행되지 않았다.

3. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제와 자살

SSRI가 자살과 연관될 수 있다는 논란의 시작은 1990년 Teicher 등이 보고한 6명의 증례보고에서부터 시작되었으며,⁴⁵⁾ 초기에는 자살 사고 발생의 원인을 SSRI로 발생한 좌불안증으로 추정하기도 하였다.⁴⁶⁾ 현재까지 SSRI와 자살과 관련된 연구를 정리하였다.

1) 무작위 임상 시험(randomized clinical trial) 메타분석 결과

소아청소년을 대상으로 한 23개의 무작위 임상시험 연구들을 모아 메타분석 한 Hammad에 따르면 SSRI를 복용한 청소년에서 자살 사고의 발생률이 위약을 복용한 청소년에 비해 유의하게 높았다(RR=1.66, CI=1.02~2.68). 소아 항우울제의 RCT를 재분석했을 때 자살 사고와 행동의 발생은 항우울제 약 4%, 위약 2%이었으며 어떠한 자살 성공도 보고되지 않았다.⁴⁷⁾ FDA에서 RCT의 메타 분석 결과 항우울제 치료 과정 중 자살 관련 위험도가 위약보다 25세까지는 높았으나 그 이후에는 위약 복용 때보다 항우울제 복용군에서 자살 관련 위험이 감소하였다.^{48,49)}

Fergusson 등의 720개 연구의 총 87,000명의 자료를 메타 분석한 결과 SSRI와 자살 사망과는 연관이 없었으나 위약과 비교했을 때 자살 시도에 대해서는 SSRI 복용 환자가 유의하게 연관이 높았다고 보고하였다(OR=2.28, CI=1.14~4.55). 그러나 SSRI를 삼환계 항우울제와 비교했을 때는 차이가 없었다.⁵⁰⁾

Bridge 등은 19세 미만을 대상으로 한 1998년에서 2006년까지의 RCT 연구에 대한 메타 분석을 통해 항우울제는

주요우울 장애, 강박 장애, 불안 장애에 효과가 있었다고 보고하였다.⁵¹⁾ 그 효과는 불안 장애, 강박 장애, 주요우울 장애 순이었으며 치료필요수(number needed to treatment, NNT)는 각각 3, 6, 10이었다. 반면에 모든 적응증에서 자살 사고와 시도에 대한 위험률에 대한 위험필요수(number needed to harm, NNH)은 143이었으며, 자살 성공은 없었다. 연령군으로 나누었을 때 12세 미만의 주요 우울장애에서는 fluoxetine만이 위약에 비해 치료 효과를 보였다. 연구자는 적응증, 나이, 만성도, 연구 조건에 따라 다르지만 모든 적응증에서 항우울제의 효과가 자살 사고 및 시도보다 더 큰 것으로 보인다고 하였다.

RCT는 많은 연구비가 필요하여 대상자 수가 적고 관찰 기간이 짧으며, 윤리적인 문제 때문에 고위험군 환자들은 배제되는 경향이 있고 연구 디자인이 잘 짜여진 통제된 상황이므로 실제 현실을 반영하기 어렵다는 약점이 있다. 따라서 자살과 같이 빈도가 낮은 현상의 변화를 관찰할 때 한계로 작용하여 RCT에서 자살 평가 시 인과 관계를 결정 내리는 데 한계가 있다.⁵²⁾

2) FDA 권고 이후 변화

2004년 FDA의 경고가 알려진 이후 SSRI의 처방률이 25% 감소하였다는 연구가 있다.^{53,54)} 항우울제 처방률 감소뿐만 아니라 소아 및 성인에서 주요 우울 장애를 진단 내리는 비율도 의미 있게 감소하였다.⁵⁵⁾

또한 한 연구에 의하면 5세에서 19세 사이의 소아청소년 자살률이 FDA의 권고문 전인 2003년과 이후인 2004년도를 비교하였을 때 14%나 증가하였다는 보고가 있다.⁵⁶⁾

소아 자살에 대한 FDA의 결과와 반대로 SSRI 항우울제의 처방률과 지역내 자살률과는 반대 양상을 보였다.⁵⁷⁻⁶⁰⁾

3) 부검 연구

13~21세의 청소년 자살 사망자에 대한 부검연구에서 정신과 약물을 복용했던 근거는 찾지 못하였으며 대부분의 십대 특히 항우울제를 처방 받은 십대에서도 자살 전에 항우울제를 복용하지 않았다.⁶¹⁾ 오히려 정신질환에 대한 낙인이 치료의 방해 요소라고 하였다.⁶²⁾

스웨덴에서 1992년부터 2000년까지 사망자의 독성학 검사를 통하여 자살로 사망한 14,857명과 자살이 아닌 사망자 26,422명을 비교한 결과 SSRI의 검출율이 삼환계 항우울제의 검출율과 차이가 없었다. 위험성이 더 제기되고 있는 19세 미만의 자살 청소년에서도 SSRI의 검출율은 높지 않았다.⁶³⁾ 15~19세 청소년의 자살 부검 연구 자료 결과 SSRI의 상대 위험도가 비 SSRI군에 비해 오히려 적었다.⁶⁴⁾

4) 우울증 치료와 자살

Bridge 등의 연구에서 항우울제를 전혀 복용하지 않고 우울장애의 정신치료만을 받은 청소년 88명 중 10명에서 자살 사고가 생겼고, 1명이 자살 시도를 하여 정신치료 후 자살 위험성이 항우울제 치료 후 자살 위험성과 비슷한 결과를 보였다.⁶⁵⁾

일부 연구자들은 SSRI의 투여 초기에 자살 위험성이 유의하게 높아지기 때문에 SSRI의 사용을 엄격하게 관리해야 한다고 주장한다.⁶⁶⁾ 항우울제 투여를 시작하기 바로 전 달에 자살 위험성이 가장 크며 투여를 시작한 이후에는 자살 위험성이 감소한다.⁶⁷⁾

대규모 의료 소송 관련 자료에서는 항우울제 사용자에서 더 높은 자살률이 보고되었다는 연구가 있으나,⁶⁸⁾ 자살 위험을 증가시키는 요소를 통제 후 SSRI와 자살과의 관계를 발견할 수 없었다는 연구도 있다.^{69,70)}

현재까지는 소아청소년 우울증 약물 연구에서 자살에 대한 체계적인 평가가 시행된 것은 없으므로 향후 이에 대한 연구가 필요한 실정이다.⁷¹⁾

결론

항우울제, 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 소아청소년 정신과 영역에서 가장 흔히 사용되는 약물의 하나이다. 미국 식품의약안전청이 소아청소년에서 항우울제 치료와 관련하여 자살과 자살 행동의 위험성에 대한 권고문을 발표한 이후 항우울제 사용에 대한 우려가 증가하고 있다. 저자는 소아청소년 정신과영역에서 항우울제 사용의 효과와 위험성에 관련된 최근의 연구들을 검토하였다.

연구 자료를 바탕으로 보면 소아청소년 우울장애 치료 분야에서 선택적 세로토닌 재흡수 억제제의 주의 깊은 사용과 함께 부작용 관찰을 통해서 우울장애의 성공적인 치료는 물론 자살율을 낮추는 시도를 해야 할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 항우울제 · 소아 · 청소년 · 선택적 세로토닌 재흡수 억제제.

References

- 1) McConvillie BJ, Chaney RO, Browne KL, Friedman L, Cottingham E, Nelson D. Newer antidepressants. Beyond selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Pediatr Clin North Am* 1998;45:1157-1171.
- 2) Food and Drug Administration Public Health Advisory. Suicidality in children and adolescents being treated with antide-

- pressant medications. Available from URL: <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/SSRIPHA200410.htm>.
- 3) Jureidinin JN, Doecke CJ, Mansfield PR, Haby MM, Menkes DB, Tonkin AL. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ* 2004;328:879-883.
 - 4) Birmaher B, Brent D, AACAP work group on quality issues, Bernet W, Bukstein I, Walter H, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1503-1526.
 - 5) AACAP. Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with posttraumatic stress disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:997-1001.
 - 6) Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1031-1037.
 - 7) Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoon SL, Ernest DE, Brown E, et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1205-1215.
 - 8) 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;292:807-820.
 - 9) Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS, et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 2003;290:1033-1041.
 - 10) Keller MB, Kocsis JH, Thase ME, Gelenberg AJ, Rush AJ, Koran L, et al. Maintenance phase efficacy of sertraline for chronic depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1665-1672.
 - 11) Wagner KD, Robb AS, Findling RL, Jin J, Gutierrez MM, Heydorn WE. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2004;161:1079-1083.
 - 12) Emslie GJ, Heiligenstein JH, Hoog SL, Wagner KD, Findling RL, McCracken JT, et al. Fluoxetine treatment for prevention of relapse of depression in children and adolescents: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:1397-1405.
 - 13) Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:762-772.
 - 14) Rey-Sanchez F, Gutierrez-Casares JR. Paroxetine in children with major depressive disorder: an open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1443-1447.
 - 15) Berard R, Fong R, Carpenter DJ, Thomason C, Wilkinson C. An international, multicenter, placebo-controlled trial of paroxetine in adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:59-75.
 - 16) Emslie GJ, Wagner KD, Kutcher S, Krulewicz S, Fong R, Carpenter DJ, et al. Paroxetine treatment in children and adolescents with major depressive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:709-719.
 - 17) Cheung AH, Emslie GJ, Mayes TL. Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:735-754.
 - 18) Leon AC, Marzuk PM, Tardiff K, Teres JJ. Paroxetine, other antidepressants, and youth suicide in New York City: 1993-1998. *J Clin Psychiatry* 2004;65:915-918.
 - 19) von Knorring A, Olsson GI, Thomsen PH, Lemming OM, Hulten A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:311-315.
 - 20) Wagner KD, Jonas J, Findling RL, Ventura D, Saikali K. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:280-288.
 - 21) Curry JF, Rohde P, Simons A, Silva S, Vitiello B, Kratochvil C, et al. Predictors and moderators of acute outcome in the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1427-1439.
 - 22) Emslie GJ, Kratochvil CJ, 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;45:1440-1455.
 - 23) March JS, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. The Treatment for Adolescent with Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1132-1143.
 - 24) March JS, Biederman J, Wolkow R, Safferman A, Mardikian J, Cook EH, et al. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1752-1756.
 - 25) Riddle MA, Seahill L, King RA, Hardin MT, Anderson GM, Ort SI, et al. Double-blind, crossover trial of fluoxetine and placebo in children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:1062-1069.
 - 26) Riddle MA, Reeve EA, Yaryura-Tobia JA, Yang HM, Claghorn JL, Gaffney G, et al. Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:222-229.
 - 27) Geller DA, Wagner KD, Emslie G, Murphy T, Carpenter DJ, Wetherhold E, et al. Paroxetine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child*

- Adolesc Psychiatry 2004;43:1387-1396.
- 28) Geller DA, Hoong SL, Heiligenstein JH, Ricardi RK, Tamura Rk, Kluszynski S, et al. Fluoxetine treatment for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:773-779.
- 29) Thomsen PH. Child and adolescent obsessive-compulsive disorder treated with citalopram: findings from an open trial of 23 cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997;7:157-166.
- 30) Geller DA, Biederman J, Stewart SE, Mullin B, Martin A, Spencer T, et al. Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160:1919-1928.
- 31) Pediatric OCT Treatment Study (POTS) Team. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;15:1969-1976.
- 32) RUPP (Research Unit on Pediatric Psychopharmacology) Anxiety Study Group. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Engl J Med* 2001;344: 1279-1285.
- 33) Birmaher B, Axelson DA, Monk K, Kalas C, Clark DB, Ehmann M, et al. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42: 415-423.
- 34) Rynn MA, Siqueland L, Rickels K. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:2008-2014.
- 35) Walkup J, Labellarte M, Riddle MA, Pine DS, Greenhill L, Fairbanks J, et al. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group, Treatment of pediatric anxiety disorders: an open-label extension of the research units on pediatric psychopharmacology anxiety study. *Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:175-188.
- 36) Wagner KD, Berard R, Stein MB, Wetherhold E, Carpenter DJ, Perera P, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1153-1162.
- 37) Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4 Oxford: Update Software;2002.
- 38) Maneeton N, Srisurapanont M. Tricyclic antidepressants for depressive disorders in children and adolescents: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Med Assoc Thai* 2000;83: 1367-1374.
- 39) Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J, Dahl RE, et al. Childhood and adolescent depression: a review of past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1427-1439.
- 40) Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J. Childhood and adolescent depression: a review of past 10 years. Part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1575-1583.
- 41) 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;46:479-488.
- 42) Haapasalo-Pesu KM, Vuola T, Lahelma L, Marttunen M. Mirtazapine in the treatment of adolescents with major depression: an open-label, multicenter pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:175-184.
- 43) Mann JJ, Apter A, Bertolote J, Beautrais A, Currier D, Haas A, et al. Suicide prevention strategies: a systematic review. *JAMA* 2005;294:2064-2074.
- 44) Daviss WB, Bontivoglio P, Racusin R, Brown KM, Bostic JQ, Wiley L. Bupropion sustained release in adolescents with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:307-314.
- 45) Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1990; 147:207-210.
- 46) King RA, Riddle MA, Chappell PB, Hardin MT, Anderson GM, Lombroso P. Emergence of self-destructive phenomena in children and adolescents during fluoxetine treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:171-176.
- 47) Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:332-339.
- 48) Food and Drug Administration. Clinical review: relationship between antidepressant drugs and suicidality in adults. 2006. Available from URL:<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf>.
- 49) Stone MB. Antidepressant drugs and suicidality. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee Meeting. December 13, 2006. Available from URL:http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4272s1-03-FDA_files/frame.htm.
- 50) Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 2005;19:396-402.
- 51) 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;297:1683-1696.
- 52) Usala T, Clavenna A, Zuddas A, Bonati M. Randomised controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:62-73.
- 53) Nemeroff CB, Kalali A, Keller MB. Impact of publicity concerning pediatric suicidality data on physician practice patterns in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:455-472.
- 54) Rosaek J. New data show declines in antidepressant prescribing.

- Psychiatr News 2005;40:1.
- 55) Valuck RJ. SSRI antidepressant use and rates of suicide attempt among adults with MDD and an evaluation of the FDA warnings on antidepressants and suicidality on patterns of care for MDD. FDA Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee Meeting. December 13, 2006. Available from URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4272OPH1-13-valuck.ppt>.
- 56) Centers for Disease Control and Prevention. Web-based Injury Statistics Query and Reporting System. 2006. Available from URL: <http://www.cdc.gov/ncipc/wisqars>. Accessed March 30; 2008.
- 57) Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ. The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. Arch Gen Psychiatry 2005;62:165-172.
- 58) Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ. The relationship between antidepressant prescription rates and rate of early adolescent suicide. Am J Psychiatry 2006;163:1898-1904.
- 59) Olfson M, Shaffer D, Marcus SC. Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. Arch Gen Psychiatry 2003;60:978-982.
- 60) Olfson M, Gameroff MJ, Marcus SC, Greenburg T, Shaffer D. National trends in hospitalization of youth with intentional self-inflicted injuries. Am J Psychiatry 2005;162:1328-1335.
- 61) Moskos M, Olson L, Halbern S, Keller T, Gray D. Utah youth suicide study: psychological autopsy. Suicide Life threat Behav 2005;35:536-546.
- 62) Moskos M, Olson L, Halbern SR, Gray D. Utah youth suicide study: barriers to mental health treatment for adolescents. Suicide Life threat Behav 2007;37:179-186.
- 63) Isacson G, Holmgren P, Ahlner J. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of suicide: a controlled forensic database study of 14,857 suicides. Acta Psychiatr Scand 2005;111:286-290.
- 64) Isacson G, Rich CL. Antidepressant drug use and suicide prevention. Int Rev Psychiatry 2005;17:153-162.
- 65) Bridge JA, Barbe RP, Birmaher B, Kolko DJ, Brent DA. Emergent suicidality in a clinical psychotherapy trial for adolescent depression. Am J Psychiatry 2005;162:2173-2175.
- 66) Healy D, Aldred G. Antidepressant drug use and the risk of suicide. Int Rev Psychiatry 2005;17:163-172.
- 67) Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. Am J psychiatry 2006;163:41-47.
- 68) Olfson M, Marcus SC, Shaffer D. Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults. Arch Gen Psychiatry 2006;63:865-872.
- 69) Ludwig J, Marcotte DE. Anti-depressants, suicide, and drug regulation. J Policy Anal Manage 2005;24:249-272.
- 70) Valuck RJ, Libby AM, Sills MR, Giese AA, Allen RR. Antidepressant treatment risk of suicide attempt by adolescents with major depressive disorder: a propensity-adjusted retrospective study. CNS Drugs 2004;18:1119-1132.
- 71) Posner K, Oquendo MA, Gould M, Stanley B, Davies M. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. Am J Psychiatry 2007;164:1035-1043.