

Детская психофармакология: СЛИШКОМ МНОГО ИЛИ СЛИШКОМ МАЛО?

Judith L. Rapoport

Child Psychiatry Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD, USA

Перевод: Бакунина Н.С.

Редактура: Буховец И.И.

В этой статье представлен избирательный обзор прошлого, настоящего и будущего детской психофармакологии. В детской психиатрии использование медикаментов было основано на результатах двойных слепых плацебо контролируемых исследований, подтверждающих эффективность фармакологического лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности, энуреза, депрессии, тревожных расстройств и психозов. После успешного этапа последовал ряд различных препятствий, таких как нарастающая осведомленность об отсроченных побочных эффектах лекарств и отсутствии длительного наблюдения за препаратом. На сегодняшний день уделяется большое внимание вопросу применения необоснованно высоких доз препаратов у детей, особенно в США. Следующим шагом в детской психофармакологии может стать переосмысление огромного количества медицинской информации, включающей данные фармакологии, психиатрии и результаты преклинических трансляционных исследований, таких как использование плюрипотентных стволовых клеток, что может привести к пересмотру показаний к применению препаратов.

Ключевые слова: Детская психофармакология, стимулирующие препараты, детская психиатрия, синдром дефицита внимания и гиперактивности, обсессивно-компульсивное расстройство, токсичность препарата.

Наблюдение за развитием детской психофармакологии на протяжении последних четырех десятилетий и преодоление череды вызовов, которые бросает данная область изучения – это чрезвычайный личный и профессиональный опыт.

Первоначально, общественное мнение было настроено против использования лекарств у детей с психическими расстройствами. Заинтересованные в фармакологических исследованиях психиатры и психологи в США сформировали небольшую группу, которая несомненно была вне «мейнстрима». Как правило, предпочтительным лечением для детей и подростков была психоаналитически-ориентированная психотерапия.

Недоверие к препаратам было преодолено благодаря фокусированию общественного внимания на двойных слепых исследованиях с подтвержденными клиническими измерениями. Большая, сравнительно гомогенная выборка популяций для упомянутых исследований оказалась выраженный общий эффект на изучаемую область, обуславливая возможность разнообразных клинических испытаний. Окончательное одобрение использования препаратов в детской психиатрии было основано на накоплении доказательств эффективности терапии лекарственными средствами с большим эффектом в отношении расстройств, которые оставались резистентными к психологическому лечению.

За успешным этапом последовал ряд сложностей. Признание фармакотерапии прошло без должной критики, последовал колоссальный рост полипрагмазии. Нарастала осведомленность об отсроченных побочных эффектах медикаментов. Стало ясно, что период наблюдения за действием препаратов недостаточен. В США с переходом медицинской помощи под управление организаций здравоохранения медикаментозное лечение также стало частью бизнес-модели. В виду того, что оплата специалистов немедицинского профиля обходится дешевле, психиатры в большинстве программ страхования были приписаны исключительно к медицинским поликлиникам. Это могло повысить вероятность того, что они будут прописывать детям лекарства.

Также в нарастающем неприятии средствами массовой информации психических расстройств отмеча-

лась соответствующая отрицательная реакция в отношении использования препаратов у детей. Не только лекарства характеризовались как ненужные, но и сами диагнозы, такие как синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) иногда воспринимались как ненаучные и даже вредные.

Наконец, известно, что большинство наших современных препаратов по-прежнему влияют на моноаминовые и глутаматэргические мишени, известные на протяжении вот уже нескольких десятилетий. Так как современные медикаменты достигают лишь частичного успеха, и 40-50% пациентов не полностью отвечают на терапию и/или у них выявляется непереносимость препарата, то путь к совершенству все еще далек. Кроме того, сложность поиска новых мишеней заставила множество фармакологических компаний покинуть данную отрасль.

В этой статье представлен избирательный обзор прошлого, настоящего и будущего детской психофармакологии.

Волнения открытий

Как и во взрослой психофармакологии, некоторые открытия психотропных препаратов для использования у детей были сделаны по счастливой случайности. Это были случаи с применением стимуляторов при «минимальной мозговой дисфункции» (1) и антидепрессантов при энурезе (2). Финансирование систематического поиска кандидатов для клинических испытаний препаратов стало причиной серьезных изменений в области детской психиатрии, в виду увеличения масштаба наблюдений.

Стимуляторы ознаменовали непосредственное «начало» детской психофармакологии, так как пациентами, вызывающими наибольший интерес, были дети с СДВГ – одного из наиболее часто встречающихся расстройств в детстве – и назначивали практически половину детей предпоздноктового возраста. Результаты исследований препаратов были потрясающие. Отмечался немедленный и очевидный положительный эффект для ребенка и семьи, который был особенно желанным при СДВГ, так как это расстройство не достаточно отвечало на традиционную психотерапию.

Множество различных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований продемонстрировало, что стимуляторы улучшают целенаправленное поведение как у здоровых, так и у гиперактивных детей (3,4). Стимуляторы не просто заставляли гиперактивных детей двигаться меньше (3). Например, во время спортивных мероприятий, таких, как игра в баскетбол или футбол, гиперактивные дети, принимающие стимуляторы, на самом деле двигались больше, потому что их внимание было сосредоточено на текущем задании, которое заключалось в том, чтобы играть в активную игру (5). Когда это было спокойное задание, такое, как обучение в классе, стимуляторы уменьшали моторную активность (5).

В виду того, что эффекты стимуляторов проявляются в течение 15-20 минут, и отмечается поразительный эффект у гиперактивных детей, ряд исследований смогли сравнить поведение родителей и учителей в периоды, когда дети принимали плацебо или стимуляторы (6,7). В период приема детьми плацебо родители оказывались существенно более критичными и контролирующими по сравнению с тем периодом, когда дети принимали стимуляторы (8). Учителя отмечали более высокие «уровни обучения», когда их гиперактивные ученики получали стимуляторы – по сравнению с плацебо (9).

В последнее время развитие пролонгированных форм препаратов обеспечило более удобный режим приема лекарств в течение дня, избегая участия в этом школы. Длительные проспективные исследования с законченным периодом наблюдения за детьми с зарегистрированным СДВГ показали, что у существенной группы пациентов продолжались симптомы, а у 40% была достигнута полная ремиссия (10, 11). Это привело к исследованиям СДВГ во взрослом возрасте и дискуссиям о лечении этого расстройства стимуляторами у взрослых, а также о сложных клинических случаях манифеста СДВГ у взрослых (12). Об этом по сей день ведутся активные споры.

Сначала лечение антидепрессантами изучалось на детях с энурезом (13), но позже распространилось и на детей с депрессией и тревожными расстройствами (14). Развились значительные споры относительно того, как диагностировать депрессию в детском возрасте. Многие клиницисты считали, что в основе некоторых симптомов, таких, как поведенческие нарушения, тревога и энурез, лежит депрессия (15). Для клинических испытаний препаратов было необходимо большее количество операциональных определений. В эксперименте сравнивали различные дефиниции в отношении к семейному анамнезу, ответу на терапию, длительности наблюдения, и т.д. (16). Результат оказался неоднозначным, т.к. неконтролируемое поведение с хронической раздражительностью на самом деле было предвестником депрессии в последующем (17, 18). Основная группа составляла около 1% детей предпубертатного возраста с симптомами депрессии похожими на те, которые определяются во взрослом возрасте, и такие дети не отвечали на лечение (19, 20), хотя уровень эффективности широко варьировал в разных исследованиях.

Более поздние исследования антидепрессантов распространились на тревожные расстройства в детском возрасте (21, 22). Сегодня это признанное медикаментозное лечение с зарегистрированной эффективностью детского генерализованного тревожного расстройства, тревожного расстройства, социофобии и панического расстройства (23, 24).

Исследования манифестации обсессивно-компульсивного расстройства в детском возрасте (25) в некоторых странах привели к развитию специализированных клиник для таких детей и к обнаружению тесной связи этого расстройства с синдромом Туретта (26). Вновь потребовалась большая когорта детей для двойных слепых плаце-

бо-контролируемых испытаний препаратов. Было отмечено, что обсессивно-компульсивное расстройство лучше всего может быть диагностировано и оценено, когда сам ребенок является информатором (27).

В виду того, что у подгруппы пациентов дебютировал ряд тяжелых расстройств крайне внезапно (напр., моторные тики, СДВГ), и прослеживалась связь со стрептококковой инфекцией, начали применять инновационные виды лечения, такие как плазмаферез или внутривенный гамма-глобулин (28). Основанный на этих исследованиях высокий интерес к инфекционной природе острых психических расстройств сохраняется по сей день. Это может быть важным направлением будущего изучения.

Базовой терапией лечения дебюта психоза у детей, подростков и взрослых были антипсихотики (29). В детской психиатрии очень часто используются малые дозы антипсихотических препаратов для лечения синдрома Туретта и стереотипно повторяющегося моторного поведения (30). Клинические показания для антипсихотиков были расширены и стали включать в себя расстройства поведения, хотя и с умеренным уровнем эффективности (31, 32).

Публикации клинических испытаний в области детской психофармакологии совпали с общим воодушевлением по поводу расширения возможностей лечения в общей клинической практике. Молодые врачи начала привлекать психиатрия в связи с достигнутыми успехами в лечении. Использование балльных шкал и внедрение двойных слепых исследований привнесли подход доказательной медицины, который изменил эту область навсегда. Затем первоначальное исследование, сравнивающее поведенческую терапию и медикаментозное лечение, выявило, что самой эффективной терапией депрессии, тревоги и обсессивно-компульсивного расстройства в детском возрасте является сочетание препаратов и немедикаментозного лечения (пр., 33). Это привело к росту использования и признания комбинированного подхода.

Детская психофармакология: слишком много?

На сегодняшний день очень большой проблемой является чрезмерное использование медикаментов среди детей, особенно в США. Быстрый переход медицинской помощи под контроль организаций управления здравоохранением привел к расколу психиатрической помощи. Из-за высокой стоимости психиатрической помощи оказывается в основном на базе поликлиник. Немедикаментозное лечение главным образом осуществляется психологами, социальными работниками и консультантами. Возможно, и мне кажется, что очень вероятно, вне зависимости от желания клиницистов рост использования лекарственных средств был полезен, учитывая недостаточную гибкость в отношении оказания альтернативной помощи.

Уровень роста назначения детских психотропных препаратов в США вызывает тревогу (30, 34). Лечение комбинациями психотропных препаратов также стало встречаться все чаще. Очень широко применяются атипичные антипсихотики среди детей без психоза. Сообщается о росте назначений антидепрессантов, особенно селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), в частности при СДВГ. Продолжительность лечения стимуляторами также значительно выросла (34-36). Особенно вызывает беспокойство тенденция назначения препаратов (в частности, стимуляторов) детям дошкольного возраста. Другая проблема – это дети в интернатах или в приемных семьях, которые получают куда более высокие дозы и большее количество наименований препаратов одновременно (35).

Очевидно, что применение стимуляторов выходит за рамки точно диагностированного СДВГ (38-39). Т.к. стимуляторы улучшают когнитивные функции независимо от диагноза (4), вероятно, что дети, испытываю-

щие симптомы, но не удовлетворяющие критериям СДВГ, получают лечение стимуляторами. Этот вопрос вызывает очень много дискуссий.

Лечение стимуляторами СДВГ в детском возрасте не повышает уровень злоупотребления ПАВ во взрослом возрасте (40). Но так же является фактом то, что более длительное лечение этого расстройства встречается сегодня более часто. В связи с этим возник ряд комплексных клинических и этических вопросов (12). Если назначение стимуляторов на короткий срок и с перерывами приема не имело отсроченного влияния на рост, то более длительное и непрерывное использование этих препаратов заставило еще раз обратиться к этой проблеме (41). Диагностика и лечение СДВГ у взрослых, особенно у тех, у кого отсутствовал объективный анамнез детства, вызвали новые противоречия; в США это остается клинической дилеммой, которую необходимо разрешить (42). Но есть одна хорошая новость: вероятно, длительно действующие стимуляторы, широко применяемые сегодня, вызывают меньшую зависимость (43).

Антипсихотики первого поколения имеют высокий риск возникновения поздней дискинезии при длительном применении (44). Это было важной проблемой среди пациентов интернатов. В нескольких штатах Америки законодательно установлена необходимость ежегодных перерывов в приеме препаратов («лекарственные каникулы») и наблюдения за моторными расстройствами.

Сегодня высокий уровень использования атипичных антипсихотиков среди детей и подростков также является большой проблемой. Изначально предполагалось, что они более безопасны вследствие меньшего риска возникновения поздней дискинезии, но теперь известно, что при их приеме повышается риск возникновения кардиометаболического синдрома, особенно у подростков (45). Как бы то ни было, именно эти препараты, в частности, клозапин, имеют наибольшее значение в лечении психозов детского возраста, являются самыми эффективными (и токсичными). (46, 47). Однако клиницисту необходимо взвешивать меньший риск акатизии и поздней дискинезии и больший риск ожирения и кардиометаболического синдрома. Исследования шизофрении в детском возрасте показали, что увеличение массы тела при применении клозапина находится на высоком уровне, и, вероятно, на более высоком, чем у пациентов с дебютом во взрослом возрасте (48).

Низкие дозы антипсихотических препаратов широко применяются в детской психиатрии для лечения расстройств поведения, а также в качестве дополнительной к СИОЗС усиливающей терапии при лечении синдрома Туретта, моторных тиков, обсессивно-компульсивных расстройств детского возраста (29). Эти случаи в совокупности встречаются чаще, чем психоз в детском возрасте, и проблемы ожирения и кардиометаболического синдрома вызывают все большее беспокойство. Один из наиболее волнующих вопросов ожирения у детей, связанного с лекарствами, заключается в том, что после прекращения приема препарата снижение массы тела происходит медленно и все не достигает нормальных цифр.

Лечение детей антидепрессантами также претерпело критику (49). Первые испытания трициклических антидепрессантов не повторялись (50). Результаты двойных слепых исследований СИОЗС оказались более многообещающими среди подростков (51), но эффективность варьировала в широких пределах с лучшим ответом на терапию, вероятно, при лечении флуоксетином (52).

В 2004 году после публикации Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) предупреждения остро встал вопрос суицидальности детей, принимающих антиде-

прессанты (53). В связи с этими разногласиями возник вопрос о том, что, может быть, эти эффективные вещества не стоит назначать детям с тяжелой депрессией (54). Действия FDA отразились на обществе, подпитали его недоверие и усугубили отрицательный настрой в отношении детской психофармакологии. Отчасти беда заключалась в неправильном разграничении суицидальности и реальных аутоагрессивных действий, но все, кто был вовлечен в эту проблему, согласились, что текущее постмаркетинговое наблюдение за препаратами неадекватно (55).

Детская психофармакология: каково будущее?

В истории нашей области открытия, происходившие по случайной случайности, повлекли за собой испытания препаратов, сопровождавшиеся большим эффектом. Дальнейшим шагом в психофармакологии может стать переосмысление огромного объема медицинской информации, накопленной как в области фармакологии, так и психиатрии. Это может привести к пересмотру показаний к применению лекарств. Не исключены, также, новые открытия, т.к. лекарства, предназначенные для лечения других заболеваний, могут влиять на течение психических расстройств. Эта форма «психофармакологической эпидемиологии» не была систематически исследована в отношении эффективности лечения психических расстройств у детей или взрослых, хотя в изучении побочных эффектов препаратов эпидемиология была важнейшим направлением.

Имела место клиническая заинтересованность в расширении показаний рилузола для использования в психиатрии (56). Это антагонист глутамата, одобренный для лечения бокового амиотрофического склероза (57), у которого была теоретическая база для альтернативного лечения обсессивно-компульсивного расстройства у детей и подростков. Хотя результаты пилотных исследований были многообещающими (58, 59), двойные слепые испытания не показали значительной эффективности (60).

Было обнаружено, что рапамицин, доступный на рынке иммуносупрессант, высоко эффективен в отношении лечения туберозного склероза – редкого генетического заболевания, ассоциированного с обширными мозговыми и соматическими аномалиями и с расстройствами аутистического спектра (61). Эта модель редкого заболевания ведет к потенциально новым мишеням лечения (62, 63), связанным с ролью mTOR (мишень для рапамицина у млекопитающих) в механизмах влияния на синтез белка, деление и рост клеток.

Мутация в гене FMR1 (синдром Мартина-Белл или ломкой X-хромосомы) может быть причиной когнитивного дефицита, СДВГ, аутизма и других социо-эмоциональных проблем. Исследования антагонистов метаболитного глутаматного рецептора (mGluR5) во многих животных моделях синдрома ломкой X-хромосомы продемонстрировали положительный эффект при различных нарушениях поведения (64). Было проведено несколько испытаний антагонистов mGluR5 (65). Результаты исследования этого и других редких моногенных заболеваний, вызывающих аутизм, порождают определенный оптимизм, так как выявляемые патогенез и мишени могут дать больше информации, которая поможет в разработке лечения для более широкой популяции пациентов (66).

Генетические модели аутизма, СДВГ, обсессивно-компульсивного расстройства и шизофрении на животных выявили предполагаемых кандидатов, но это не привело к успешным клиническим испытаниям. Неудача может быть объяснена сложностью заболеваний человека, и невозможностью вследствие этого достоверно смоделировать их на животных. Вероятно, что те серьезные изменения, которые являются основой эволюции человеческого мозга, делают нас уязвимыми к психическим расстройствам, специфичным для человека.

Посмертные исследования мозга могут в конечном итоге приводить к обнаружению новых мишеней, как было с посмертными исследованиями экспрессии генов мозга при аутизме, которые внесли вклад в понимание двух процессов – развития мозга и иммунного ответа (67).

Обстоятельство, ограничивающее появление новых препаратов – это наше недостаточное понимание развития мозга человека. Расширяется набор методов, которыми мы можем исследовать функционирование мозга и его связи. Лишь недавно стали доступны измеряемые мультимодальные нормативные данные о развитии мозга, полученные в результате больших проспективных исследований, продолжающихся в Роттердаме (68), Сан-Диего (69) и Филадельфии (70). Роттердамское исследование будет охватывать период от пренатального этапа до подросткового возраста (68). Очевидно, что новые лекарства появятся не скоро.

Нарастает недовольство клиницистов существующими диагностическими критериями, которые воспринимаются как слишком гетерогенные и, таким образом, бесполезные в вопросе развития препаратов (71). В DSM-5 делается акцент на психологические аспекты, и это может быть хорошим шагом вперед (72). Другие подходы в развитии лекарственной терапии основываются на промежуточных фенотипах или специфических биомаркерах, включая генетическую вариабельность, как это было в вышеупомянутых исследованиях с глутаматом. Проект под названием Research Domain Criteria project (73,74) включает в себя измерение общих психологических, нейропсихологических или нейровизуализационных маркеров, на основании которых может происходить разделение пациентов на подгруппы, либо же эти маркеры могут сами выявить мишени для лечения. Примеры этого подхода могут включать в себя фильтрацию сенсорной информации, такую как преимпульсное ингибирование или специфические когнитивные тесты, такие как Тест на устойчивость внимания или Калифорнийский тест на слухоречевую память (75). Для детей с признаками тревожного расстройства было предложено более новое лечение в зависимости от паттернов активации мозга в ответ на эмоциональный стимул, и в соответствии с когнитивными изменениями, ассоциированными с этими расстройствами (22).

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки человека были бы идеальны для изучения нарушений развития нервной системы. При использовании синдрома Ретта в качестве модели, в нейронах, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток людей с этим заболеванием, было обнаружено меньшее количество синапсов и некоторые электрофизиологические дефекты (76). В нескольких центрах исследуются определение клеточных механизмов психоза и аутизма с возможностью испытания лечения *in vitro* для нормализации паттернов развития (77).

Развитие настоящей трансляционной нейронауки могло бы дать исчерпывающие ответы на многие вопросы, но оно не решит проблему критически снизившегося количества новых лекарств, находящихся в разработке.

Выводы

Исторически детская психофармакология развивалась динамично. Воодушевление новыми возможностями лечения, такими как стимуляторы и поздние СИОЗС, не только принесло пользу пациентам, которые были резистентны к другому лечению, но также вдохновило два поколения ученых. Эти ученые перевели экспериментальное лечение на новый уровень фармакологических и клинических исследований.

Оглядываясь назад, очевидно, что имело место чрезмерное использование медикаментозного лечения, которое привело к редуционизму в биологии. Рыночные

отношения в системе здравоохранения также способствовали избыточному назначению лекарств (78). Сейчас существуют впечатляющие новые подходы к психиатрическому диагнозу (такие, как Research Domain Criteria project) и удивительные преคลินิกские трансляционные исследования (такие, как исследование с использованием индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека), но, к сожалению, до создания новых способов лечения еще остается долгий путь.

Библиография

1. Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry* 1937;94: 577-85.
2. Griffiths AO. Enuresis and tricyclic antidepressants. *Br Med J* 1979;1:1213.
3. Rapoport JL, Buchsbaum MS, Zahn TP et al. Dextroamphetamine: cognitive and behavioral effects in normal prepubertal boys. *Science* 1978;199:560-3.
4. Rapoport JL, Buchsbaum MS, Weingartner H et al. Dextroamphetamine. Its cognitive and behavioral effects in normal and hyperactive boys and normal men. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:933-43.
5. Porrino LJ, Rapoport JL, Behar D et al. A naturalistic assessment of the motor activity of hyperactive boys. II. Stimulant drug effects. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:688-93.
6. Barkley RA. Hyperactive girls and boys: stimulant drug effects on mother-child interactions. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30:379-90.
7. Wells KC, Chi TC, Hinshaw SP et al. Treatment-related changes in objectively measured parenting behaviors in the multimodal treatment study of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:649-57.
8. Johnston C, Pelham WE Jr. Maternal characteristics, ratings of child behavior, and mother-child interactions in families of children with externalizing disorders. *J Abnorm Child Psychol* 1990;18:407-17.
9. Flynn N, Rapoport J. Hyperactivity in open and traditional classroom environments. *J Spec Ed* 1976;10:286-90.
10. Hechtman L, Weiss G, Finklestein J et al. Hyperactives as young adults: preliminary report. *Can Med Assoc J* 1976;115: 625-30.
11. Mannuzza S, Klein RG, Bonagura N et al. Hyperactive boys almost grown up. II. Status of subjects without a mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45: 13-8.
12. Shaffer D. Attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 1994; 151:633-8.
13. Mikkelsen EJ, Rapoport JL. Enuresis: psychopathology, sleep stage, and drug response. *Urol Clin North Am* 1980;7: 361-77.
14. Puig-Antich JP, Perel JM, Chambers WJ. Imipramine treatment of prepubertal major depressive disorders: plasma levels and clinical response – preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1980;16: 25-7.
15. Kashani JH, Husain A, Shekim WO et al. Current perspectives on childhood depression: an overview. *Am J Psychiatry* 1981; 138:143-53.
16. Cytryn L, McKnew DH. Treatment issues in childhood depression. *Pediatr Ann* 1986; 15:856-8.
17. Copeland WE, Shanahan L, Costello EJ et al. Childhood and adolescent psychiatric disorders as predictors of young adult disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66: 764-72.
18. Stringaris A, Cohen P, Pine DS et al. Adult outcomes of youth irritability: a 20-year prospective community-based study. *Am J Psychiatry* 2009;166:1048-54.
19. Kovacs M, Feinberg TL, Crouse-Novak MA et al. Depressive disorders in childhood. I. A longitudinal prospective study of characteristics and recovery. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:229-37.
20. Rush AJ, Kovacs M, Beck AT et al. Differential effects of cognitive therapy and pharmacotherapy on depressive symptoms. *J Affect Disord* 1981;3:221-9.
21. Klein RG, Koplewicz HS, Kanner A. Imipramine treatment of children with separation anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:21-8.

22. Pine DS, Helfinstein SM, Bar-Haim Y et al. Challenges in developing novel treatments for childhood disorders: lessons from research on anxiety. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:213-28.
23. de Beurs E, van Balkom AJ, Lange A et al. Treatment of panic disorder with agoraphobia: comparison of fluvoxamine, placebo, and psychological panic management combined with exposure and of exposure in vivo alone. *Am J Psychiatry* 1995;152:683-91.
24. Ballenger JC. Remission rates in patients with anxiety disorders treated with paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1696-707.
25. Flament MF, Rapoport JL, Berg CJ et al. Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. A double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:977-83.
26. Lenane MC, Swedo SE, Leonard H et al. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:407-12.
27. Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL. Childhood-onset obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992;15:767-75.
28. Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: separating fact from fiction. *Pediatrics* 2004;113:907-11.
29. Findling RL, Horwitz SM, Birmaher B et al. Clinical characteristics of children receiving antipsychotic medication. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21:311-9. 30.
30. Findling RL, McNamara NK, Gracious BL. Paediatric uses of atypical antipsychotics. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1:935-45.
31. McClellan J, Sikich L, Findling RL et al. Treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS): rationale, design, and methods. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:969-78.
32. Findling RL, Johnson JL, McClellan J et al. Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:583-94.
33. Domino ME, Burns BJ, Silva SG et al. Cost-effectiveness of treatments for adolescent depression: results from TADS. *Am J Psychiatry* 2008;165:588-96.
34. Zito JM, Safer DJ, de Jong-van den Berg LT et al. A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;2:26.
35. Zito JM, Safer DJ. Recent child pharmacoepidemiological findings. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:5-9.
36. Zito JM. Pharmacoepidemiology: recent findings and challenges for child and adolescent psychopharmacology. *J Clin Psychiatry* 2007;68:966-7.
37. Zito JM, Safer DJ, dosReis S et al. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *JAMA* 2000;283:1025-30.
38. Angold A, Erkanli A, Egger HL et al. Stimulant treatment for children: a community perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:975-84.
39. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A et al. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:837-44.
40. Mannuzza S, Klein RG, Truong NL et al. Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: prospective follow-up into adulthood. *Am J Psychiatry* 2008; 165:604-9.
41. Swanson J, Greenhill L, Wigal T et al. Stimulant-related reductions of growth rates in the PATS. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1304-13.
42. Frauger E, Pauly V, Natali F et al. Patterns of methylphenidate use and assessment of its abuse and diversion in two French administrative areas using a proxy of deviant behaviour determined from a reimbursement database: main trends from 2005 to 2008. *CNS Drugs* 2011;25:415-24.
43. Bright GM. Abuse of medications employed for the treatment of ADHD: results from a large-scale community survey. *Medscape J Med* 2008;10:111.
44. Campbell M, Rapoport JL, Simpson GM. Antipsychotics in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:537-45.
45. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;302:1765-73.
46. Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK et al. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1090-7.
47. Shaw P, Sporn A, Gogtay N et al. Childhood-onset schizophrenia: a double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:721-30.
48. Sporn AL, Vermani A, Greenstein DK et al. Clozapine treatment of childhood-onset schizophrenia: evaluation of effectiveness, adverse effects, and long-term outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1349-56.
49. Thapar A, Collishaw S, Pine DS et al. Depression in adolescence. *Lancet* 2012; 379:1056-67.
50. Keller MB, Ryan ND, Strober M et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:762-72.
51. Pine DS. Treating children and adolescents with selective serotonin reuptake inhibitors: how long is appropriate? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12:189-203.
52. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB 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;297:1683-96.
53. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:332-9.
54. Vasa RA, Carlino AR, Pine DS. Pharmacotherapy of depressed children and adolescents: current issues and potential directions. *Biol Psychiatry* 2006;59:1021-8.
55. Meyer RE, Salzman C, Youngstrom EA et al. Suicidality and risk of suicide – definition, drug safety concerns, and a necessary target for drug development: a consensus statement. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:e1-21.
56. Sanacora G, Kendell SF, Levin Y et al. Preliminary evidence of riluzole efficacy in antidepressant-treated patients with residual depressive symptoms. *Biol Psychiatry* 2007;61:822-5.
57. Festoff BW. Amyotrophic lateral sclerosis: current and future treatment strategies. *Drugs* 1996;51:28-44.
58. Grant P, Song JY, Swedo SE. Review of the use of the glutamate antagonist riluzole in psychiatric disorders and a description of recent use in childhood obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20:309-15.
59. Grant P, Lougee L, Hirschtritt M et al. An open-label trial of riluzole, a glutamate antagonist, in children with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:761-7.
60. Grant PL. Personal communication, July 2012.
61. Smalley S, Smith M, Tanguay P. Autism and psychiatric disorders in tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 615:382-3.
62. Auerbach BD, Osterweil EK, Bear MF. Mutations causing syndromic autism define an axis of synaptic pathophysiology. *Nature* 2011;480:63-8.
63. Ehninger D, Silva AJ. Rapamycin for treating tuberous sclerosis and autism spectrum disorders. *Trends Mol Med* 2011;17:78-87.
64. Bear MF. Therapeutic implications of the mGluR theory of fragile X mental retardation. *Genes Brain Behav* 2005;4:393-8.
65. Doolen G, Carpenter RL, Ocain TD et al. Mechanism-based approaches to treating fragile X. *Pharmacol Ther* 2010;127:78-93.

66. Zoghbi HY, Bear MF. Synaptic dysfunction in neurodevelopmental disorders associated with autism and intellectual disabilities. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4(3).
67. Voineagu I, Wang X, Johnston P et al. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature* 2011;474:380-4.
68. Jaddoe VW, van Duijn CM, van der Heijden AJ et al. The Generation R Study: design and cohort update 2010. *Eur J Epidemiol* 2010;25:823-41.
69. Center for Human Development, UC San Diego. Pediatric Longitudinal Imaging, Neurocognition, and Genetics (PLING). www.chd.ucsd.edu.
70. Gur RC, Richard J, Calkins ME et al. Age group and sex differences in performance on a computerized neurocognitive battery in children age 8-21. *Neuropsychology* 2012; 26:251-65.
71. Sanislow CA, Pine DS, Quinn KJ et al. Developing constructs for psychopathology research: Research Domain Criteria. *J Abnorm Psychol* 2010;119:631-9.
72. Regier DA, Narrow WE, Kuhl EA et al. The conceptual development of DSM-V. *Am J Psychiatry* 2009;166:645-50.
73. Insel T, Cuthbert B, Garvey M et al. Research Domain Criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010;167: 748-51.
74. Craske MG. The R-DoC initiative: science and practice. *Depress Anxiety* 2012; 29:253-6.
75. Greenwood TA, Lazzeroni LC, Murray SS et al. Analysis of 94 candidate genes and 12 endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011; 168:930-46.
76. Marchetto MC, Winner B, Gage FH. Pluripotent stem cells in neurodegenerative and neurodevelopmental diseases. *Hum Mol Genet* 2010;19:R71-6.
77. Brennand KJ, Simone A, Tran N et al. Modeling psychiatric disorders at the cellular and network levels. *Mol Psychiatry* 2012;17:1239-53.
78. Eisenberg L. Past, present, and future of psychiatry: personal reflections. *Can J Psychiatry* 1997;42:705-13.
- DOI 10.1002/wps.20028