

ÇOCUK VE ERGENLERDE BİPOLAR BOZUKLUK TEDAVİSİ

105.

BÖLÜM

Semiha CÖMERTOĞLU ARSLAN¹

GİRİŞ

Çocuklarda ve ergenlerde bipolar bozukluk (ÇEBB) tedavisi, yetişkinlere göre bozukluğun daha ciddi semptomlar ile seyretmesi ve daha kötü prognoz göstermesi nedeniyle daha zordur. ÇEBB'nin tedavisi, psikofarmakolojik ve psikososyal müdahalelerin kombinasyonunu içermektedir (1). Farmakoterapinin amacı çocuğun ve ergenin duygudurum semptomlarını azaltarak, genel işlevselliğini artırmak ve premorbid hâline döndürebilmektir. Premorbid durumunun tanımlanmasının zor olduğu vakalarda amaç, en az olumsuz etkiyle en iyi işlevselliğe ulaşmaktır. ÇEBB'nin doğru tanı ve tedavisi, prognoz açısından büyük önem taşımaktadır (2). Bu bölümde, son güncel tedavi çalışmalarının ışığında ÇEBB tedavisinin ele alınması amaçlanmıştır.

TEDAVİ ÖN DEĞERLENDİRMESİ

Farmakoterapiye başlamadan önce, tedavi planını belirlemek için değerlendirme yapılmalıdır. İşlevsellikte bozan hedef semptomları belirlemek tedavinin önemli bir basamağıdır.

Tedavi öncesi ön değerlendirme kapsamında dikkat edilmesi gereken durumlar;

- Mevcut dönem özellikleri, belirtilerin şiddeti, ek tanıları
- Önceki hastalık dönemleri, tedavi öyküsü ve etkileri
- Tehlikeli davranışlar, intihar düşünceleri, varsa önceki intihar girişim öyküsü

- Ailede psikiyatrik öyküsü ve varsa kullanılan ilaçların faydalanımı/yan etkisi
- Planlanan tedaviyle etkileşime girebilecek ya da duygudurum stabilizasyonunu bozabilecek geçmiş psikotropik ilaç öyküsü
- İlaç yan etkileriyle karışmaması için somatik, bilişsel semptomlar
- Farmakolojik tedavilerin potansiyel yarar ve riskleri
- Hastalar ve ebeveynlerin ilaçlarla ilgili korku, ön yargı ve yanlış inançlar gibi ilaç uyumunu bozabilecek faktörler ve tedaviyi etkileyen bireysel özellikler
- Genel tıbbi geçmiş ve fizik muayene
- Bazal kan basıncı, nabız, boy, kilo, vücut kitle indeksi ve bel çevresi
- Ailede kalp iletim sorunları (özellikle ani ölüm), endokrin ve metabolik hastalıklar
- İlaça özgü yan etkiler için kan tetkiki (2, 3)

Değerlendirme kapsamında önemli olan bir diğer konu da tedavi yerinin belirlenmesidir. İşlevsellikte önemli düzeyde bozulma, tedavi uyumunu bozacak herhangi bir durum, yüksek intihar veya tehlikeli davranış riski varsa yataklı serviste izlem tercih edilmektedir (3).

ÇEBB'NİN PSİKOFARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

ÇEBB'in tedavisine, hastanın tedavi uyumunu kolaylaştırmak ve maliyeti en aza indirmek için monoterapi ile başlanması önerilmektedir. Özellikle

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, drsemihacrs@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-2296-5853

veya plaseboyla sürdürüm tedavi almıştır. Yetmiş iki haftalık izlem sonucunda yeni bir duygudurum dönemi geçirme süresi açısından aripiprazol plaseboya üstün bulunmuştur (82).

ÇEBB sürdürüm tedavisinde lamotrijinin etkinliği iki çalışmada değerlendirilmiştir. Açık etiketli bir çalışmada, manik/karma veya hipomanik dönemde 14 hafta lamotrijin ile sürdürüm tedavisine yüksek remisyon oranları bildirilmiştir (62). Sürdürüm tedavisi olarak lamotrijin ve plasebonun karşılaştırıldığı 36 haftalık RKÇ'de yeni bir duygudurum dönemine kadar geçen ötimik ruh hâli süresi açısından gruplar arasında farklılık gösterilememiştir. Ancak bu sürenin 13-17 yaş alt grubunda anlamlı olarak daha uzun olduğu bildirilmiştir. Lamotrijin, ötimik ruh hâlinin korunmasında, 10-17 yaş arasındaki ergenlerde plasebo ile benzer etkili olsa da, 13-17 yaş arasındaki ergenlerde plasebodan daha etkili bulunmuştur (83).

ÇEBB açık uçlu bir çalışma sonucu, ketiapisinin sürdürüm tedavisinde etkin ve güvenilir olabileceğini bildirmiştir (84).

Elli iki haftalık bir sürdürüm RKÇ'de manik dönem iyileşme kriterlerini karşılayan 372 hasta da, psikotrop ilaçlar kesilerek DVPX, lityum veya plasebo ile sürdürüm tedavisine devam edilmiştir. Sürdürüm tedavisinde herhangi bir duygudurum döneminin nüsu için geçen sürede önemli bir farklılık saptanmamıştır (85). Yine başka bir lityum sürdürüm çalışmasında lityum tedavisine akut dönemde yanıt veren olgular rastgele lityum veya plasebo grubu olarak sürdürüme devam ettiklerinde 2 hafta sonra semptom alevlenme oranları arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (32). Yetmiş altı haftalık RKÇ, başlangıçta lityum ve DVPX (n=60) kombinasyonu kullanan çocuklarda ve ergenlerde sürdürüm tedavi olarak DVPX monoterapisi ile lityum monoterapisini karşılaştırılmıştır. Lityum ve DVPX etkisi benzer bulunmuştur (86). Lityumun erişkinlerde sürdürüm ve korumada güçlü kanıtları göz önünde bulundurulduğunda; ergenlerde DVPX'e tercihen lityumun kullanılması önerilmektedir (57).

Bir vaka serisinde başlangıçta oral risperidona cevap veren ve ardından risperidon uzun etkili enjeksiyonla sürdürüm tedavisi başarıyla devam eden edilen üç hasta bildirilmiştir (87).

Yazında herhangi bir ilacın ÇEBB sürdürüm tedavisi için üstün olduğuna dair herhangi bir gösterge bulunamamıştır. Plasebo-kontrollü RKÇ'lerde, aripiprazol ile pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Lityum ve DVPX umut verici ilaçlardır ancak uzun vadeli etkinliği değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Lamotrijinin, 13-17 yaş ergenlerde daha etkili olabileceği gösterilmiş olup daha küçük çocuklarda etkinliği gösterilememiştir (1).

SONUÇ

ÇEBB, birey ve aile için aşırı sosyal yüke ve ekonomik maliyetlere neden olan ruhsal bir hastalık olduğundan tedavisi büyük önem arz etmektedir. Farmakolojik tedavi ve psikoterapi ÇEBB tedavisinin iki önemli ayağını oluşturmaktadır. ÇEBB tedavisine ilginin yönelmesi ve bu konuda artan çalışmalara rağmen, klinisyenleri uygun ilaç yönetimi hakkında bilgilendirmek için hâlâ veri eksikliği bulunmaktadır. Ayrıca yazında ÇEBB riski yüksek olguların tespiti ve erken müdahalesi konusunda da çelişkiler bulunmaktadır. ÇEBB erken tespit ve tedavi seçenekleri konusunda yapılacak ileri çalışmalar hastalığın prognozu açısından büyük önem taşımaktadır (1,2).

KAYNAKÇA

1. Stepanova E, Findling RL. Psychopharmacology of bipolar disorders in children and adolescents. *Pediatric Clinics*.2017;64(6):1209-22.
2. Axelson D. (2019). Pediatric bipolar disorder and pharmacotherapy: General principles.UpToDate.2019.
3. Axelson D. (2019) Pediatric bipolar disorder: Overview of choosing treatment. UpToDate 2019.
4. Emiroğlu Nİ, Diler RS. (2016). Çocukluk Çağı Bipolar Bozukluğu. Akay AP, Ercan ES (Ed.), Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları içinde (s. 167-185). Ankara: HYB Basım Yayın.
5. Findling RL, Stepanova E, Youngstrom EA, Young AS. Progress in diagnosis and treatment of bipolar disorder among children and adolescents: an international perspective. *Evidence-based mental health*. 2018;21(4):177-81.
6. Axelson D. (2019). Pediatric mania and second-generation antipsychotics:Efficacy, administration, and side effects. UpToDate. 2019.
7. Haas M, DelBello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, et al. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar disorders*. 2009;11(7):687-700.

8. Pavuluri MN, Henry DB, Findling RL, Parnes S, Carbray JA, Mohammed T, et al. Double-blind randomized trial of risperidone versus divalproex in pediatric bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2010;12(6):593-605.
9. Geller B, Luby JL, Joshi P, Wagner KD, Emslie G, Walkup JT, et al. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Archives of general psychiatry*. 2012;69(5):515-28.
10. Walkup JT, Wagner KD, Miller L, Yenokyan G, Luby JL, Joshi PT, et al. Treatment of early-age mania: outcomes for partial and nonresponders to initial treatment. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2015;54(12):1008-19.
11. Kowatch RA, Scheffer RE, Monroe E, Delgado S, Altaye M, Lagory D. Placebo-controlled trial of valproic acid versus risperidone in children 3–7 years of age with bipolar I disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2015;25(4):306-13.
12. Pılan BŞ, Demirgören BS. (2014) Çocuk ve Ergende Bipolar Bozukluğun Manik Dönem Tedavisi. Emiroğlu Nİ (Ed.), Çocuk ve Ergende Duygudurum Bozukluklarının Tedavisi içinde (s. 129-141). Ankara: Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Yayınları.
13. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, DelBello M, Wozniak J, Kowatch R, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *American Journal of Psychiatry*. 2007;164(10):1547-56.
14. Chang KD, Ketter TA. Mood stabilizer augmentation with olanzapine in acutely manic children. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2000;10(1):45-9.
15. Frazier JA, Biederman J, Tohen M, Feldman PD, Jacobs TG, Toma V, et al. A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2001;11(3):239-50.
16. Pathak S, Findling RL, Earley WR, Acevedo LD, Stanowski J, DelBello MP. Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2013;74(1):e100-9.
17. DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, et al. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2006;45(3):305-13.
18. Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2002;41(10):1216-23.
19. Findling RL, Kauffman RE, Sallee FR, Carson WH, Nyilas M, Mallikaarjun S, et al. Tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole in children and adolescents with psychiatric disorders: an open-label, dose-escalation study. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2008;28(4):441-6.
20. Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, McQuade RD, Jin N, Iwamoto T, et al. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2009;70(10):1441-51.
21. Findling RL, Correll CU, Nyilas M, Forbes RA, McQuade RD, Jin N, et al. Aripiprazole for the treatment of pediatric bipolar I disorder: a 30-week, randomized, placebo-controlled study. *Bipolar disorders*. 2013;15(2):138-49.
22. Tramontina S, Zeni CP, Ketzer CR, Pheula GF, Narvaez J, Rohde LA. Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2009;70(5):756-64.
23. Biederman J, Mick E, Spencer T, Dougherty M, Aleardi M, Wozniak J. A prospective open-label treatment trial of ziprasidone monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2007;9(8):888-94.
24. Findling RL, Çavuş I, Pappadopulos E, Vanderburg DG, Schwartz JH, Gundapaneni BK, et al. Efficacy, long-term safety, and tolerability of ziprasidone in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2013;23(8):545-57.
25. Atkin T, Nunez N, Gobbi G. Practitioner Review: The effects of atypical antipsychotics and mood stabilisers in the treatment of depressive symptoms in paediatric bipolar disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2017;58(8):865-79.
26. Findling RL, Landbloom RL, Szegedi A, Koppenhaver J, Braat S, Zhu Q, et al. Asenapine for the acute treatment of pediatric manic or mixed episode of bipolar I disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2015;54(12):1032-41.
27. Grant B, Salpekar J. Using lithium in children and adolescents with bipolar disorder: efficacy, tolerability, and practical considerations. *Pediatric Drugs*. 2018;20(4):303-14.
28. Findling RL, Frazier JA, Kafantaris V, Kowatch R, McClellan J, Pavuluri M, et al. The Collaborative Lithium Trials (CoLT): specific aims, methods, and implementation. *Child and adolescent psychiatry and mental health*. 2008;2(1):21.
29. Findling RL, Kafantaris V, Pavuluri M, McNamara NK, Frazier JA, Sikich L, et al. Post-acute effectiveness of lithium in pediatric bipolar I disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2013;23(2):80-90.
30. Findling RL, Robb A, McNamara NK, Pavuluri MN, Kafantaris V, Scheffer R, et al. Lithium in the acute treatment of bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics*. 2015;136(5):885-94.
31. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Kane JM. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a large open trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2003;42(9):1038-45.
32. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Pleak RR, Alvir MJ. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a placebo-controlled discontinuation study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2004;43(8):984-93.

33. Peruzzolo TL, Tramontina S, Rohde LA, Zeni CP. Pharmacotherapy of bipolar disorder in children and adolescents: an update. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2013;35(4):393-405.
34. Kowatch RA FR, Scheffer RE, Stanford KE. . Placebo-controlled trial of divalproex vs. lithium for bipolar disorder [poster]. 2007;Oct 23-26;
35. Findling RL, McNamara NK, Stansbrey R, Gracious BL, Whipkey RE, Demeter CA, et al. Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolar symptom restabilization. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2006;45(2):142-8.
36. Wagner KD, Weller EB, Carlson GA, Sachs G, Biederman J, Frazier JA, et al. An open-label trial of divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2002;41(10):1224-30.
37. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP, Hume JH, Kromelis M, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2000;39(6):713-20.
38. Wagner KD, Redden L, Kowatch RA, Wilens TE, Segal S, Chang K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of divalproex extended-release in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2009;48(5):519-32.
39. Biederman J, Joshi G, Mick E, Doyle R, Georgiopoulos A, Hammerness P, et al. A prospective open-label trial of lamotrigine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2010;16(2):91-102.
40. Findling RL, Ginsberg LD. The safety and effectiveness of open-label extended-release carbamazepine in the treatment of children and adolescents with bipolar I disorder suffering from a manic or mixed episode. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2014;10:1589.
41. Joshi G, Wozniak J, Mick E, Doyle R, Hammerness P, Georgiopoulos A, et al. A prospective open-label trial of extended-release carbamazepine monotherapy in children with bipolar disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2010;20(1):7-14.
42. Davanzo P, Nikore V, Yehya N, Stevenson L. Oxcarbazepine treatment of juvenile-onset bipolar disorder. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2004;14(3):344-5.
43. Teitelbaum M. Oxcarbazepine in bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001;40(9):993.
44. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, Findling RL, Wilens TE, McCague K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(7):1179-86.
45. Tramontina S, Zeni CP, Pheula G, Rohde LA. Topiramate in adolescents with juvenile bipolar disorder presenting weight gain due to atypical antipsychotics or mood stabilizers: an open clinical trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2007;17(1):129-34.
46. Wozniak J, Mick E, Waxmonsky J, Kotarski M, Hantsoo L, Biederman J. Comparison of open-label, 8-week trials of olanzapine monotherapy and topiramate augmentation of olanzapine for the treatment of pediatric bipolar disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2009;19(5):539-45.
47. Delbello MP, Findling RL, Kushner S, Wang D, Olson WH, Capece JA, et al. A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2005;44(6):539-47.
48. Kant R, Chalansani R, Chengappa KR, Dieringer MF. The off-label use of clozapine in adolescents with bipolar disorder, intermittent explosive disorder, or posttraumatic stress disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2004;14(1):57-63.
49. Masi G, Mucci M, Millepiedi S. Clozapine in adolescent inpatients with acute mania. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2002;12(2):93-9.
50. McClellan J, Kowatch R, Findling RL. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(1):107-25.
51. Liu HY, Potter MP, Woodworth KY, Yorks DM, Petty CR, Wozniak JR, et al. Pharmacologic treatments for pediatric bipolar disorder: a review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2011;50(8):749-62. e39.
52. Akbaş S. Çocuk ve Ergende Bipolar Bozukluğun Karma Dönem Tedavisi. Emiroğlu Nİ (Ed.), Çocuk ve Ergende Duygudurum Bozukluklarının Tedavisi içinde (s. 143-162). Ankara: Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Yayınları.
53. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *American Journal of Psychiatry*. 2009;166(7):795-804.
54. Axelson D. (2019) Pediatric bipolar major depression: Choosing treatment . UpToDate 2019.
55. Detke HC, DelBello MP, Landry J, Usher RW. Olanzapine/Fluoxetine combination in children and adolescents with bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2015;54(3):217-24.
56. Findling RL, Lingler J, Rowles BM, McNamara NK, Calabrese JR. A pilot pharmacotherapy trial for depressed youths at high genetic risk for bipolarity. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2008;18(6):615-21.
57. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. Maudsley Psikiyatri Reçeteleme Rehberi Üçok A, editor. İstanbul: EMA Tıp Kitabevi Yayıncılık 2019. 471-7 p.
58. DelBello MP, Chang K, Welge JA, Adler CM, Rana M, Howe M, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2009;11(5):483-93.
59. Findling RL, Pathak S, Earley WR, Liu S, DelBello MP. Efficacy and safety of extended-release quetiapine fumarate in adolescents with bipolar disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2010;20(1):7-14.

- rate in youth with bipolar depression: an 8 week, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2014;24(6):325-35.
60. DelBello MP, Goldman R, Phillips D, Deng L, Cucchiaro J, Loebel A. Efficacy and safety of lurasidone in children and adolescents with bipolar I depression: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2017;56(12):1015-25.
 61. Chang K, Saxena K, Howe M. An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2006;45(3):298-304.
 62. Pavuluri MN, Henry DB, Moss M, Mohammed T, Carbray JA, Sweeney JA. Effectiveness of lamotrigine in maintaining symptom control in pediatric bipolar disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2009;19(1):75-82.
 63. Patel NC, Delbello MP, Bryan HS, Adler CM, Kowatch RA, Stanford K, et al. Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2006;45(3):289-97.
 64. Wozniak J, Faraone SV, Chan J, Tarko L, Hernandez M, Davis J, et al. A randomized clinical trial of high eicosapentaenoic acid omega-3 fatty acids and inositol as monotherapy and in combination in the treatment of pediatric bipolar spectrum disorders: a pilot study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2015;76(11):1548-55.
 65. Baldessarini RJ, Faedda GL, Offidani E, Vazquez GH, Marangoni C, Serra G, et al. Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: a review. *Journal of affective disorders*. 2013;148(1):129-35.
 66. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *American Journal of Psychiatry*. 2013;170(11):1249-62.
 67. Findling RL, McNamara NK, Gracious BL, Youngstrom EA, Stansbrey RJ, Reed MD, et al. Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolarity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2003;42(8):895-901.
 68. Kowatch RA, Sethuraman G, Hume JH, Kromelis M, Weinberg WA. Combination pharmacotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2003;53(11):978-84.
 69. Zeni CP, Tramontina S, Ketzer CR, Pheula GF, Rohde LA. Methylphenidate combined with aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized crossover trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2009;19(5):553-61.
 70. DelBello M, Welge J, Adler C, Beavers J, Strakowski S, Anthenelli R. Topiramate for adolescents with co-occurring cannabis use and bipolar disorders. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2011.
 71. West AE, Weinstein SM, Celio CI, Henry D, Pavuluri MN. Co-morbid disruptive behavior disorder and aggression predict functional outcomes and differential response to risperidone versus divalproex in pharmacotherapy for pediatric bipolar disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2011;21(6):545-53.
 72. Axelson D. (2019). Pediatric bipolar disorder: Efficacy and core elements of adjunctive psychotherapy. UpToDate. 2019.
 73. West AE, Weinstein SM, Peters AT, et al. Child- and family-focused cognitive-behavioral therapy for pediatric BB disorder: a randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53:1168.
 74. Miklowitz DJ, George EL, Axelson DA, Kim EY, Birmaher B, Schneck C, et al. Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2004;82:S113-S28.
 75. Miklowitz DJ, Axelson DA, Birmaher B, George EL, Taylor DO, Schneck CD, et al. Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder: results of a 2-year randomized trial. *Archives of general psychiatry*. 2008;65(9):1053-61.
 76. Miklowitz DJ, Schneck CD, George EL, Taylor DO, Sugar CA, Birmaher B, et al. Pharmacotherapy and family-focused treatment for adolescents with bipolar I and II disorders: a 2-year randomized trial. *American Journal of Psychiatry*. 2014;171(6):658-67.
 77. Miklowitz DJ, Chang KD, Taylor DO, George EL, Singh MK, Schneck CD, et al. Early psychosocial intervention for youth at risk for bipolar I or II disorder: A one-year treatment development trial. *Bipolar Disorders*. 2011;13(1):67-75.
 78. Goldstein TR, Axelson DA, Birmaher B, Brent DA. Dialectical behavior therapy for adolescents with bipolar disorder: a 1-year open trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(7):820-30.
 79. Goldstein TR, Fersch-Podrat RK, Rivera M, Axelson DA, Merranko J, Yu H, et al. Dialectical behavior therapy for adolescents with bipolar disorder: results from a pilot randomized trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2015;25(2):140-9.
 80. Hlastala SA, Kotler JS, McClellan JM, McCauley EA. Interpersonal and social rhythm therapy for adolescents with bipolar disorder: treatment development and results from an open trial. *Depression and anxiety*. 2010;27(5):457-64.
 81. Goldstein TR, Goldstein BI, Mantz MB, Bailey B, Douaihy A. A brief motivational intervention for preventing medication-associated weight gain among youth with bipolar disorder: treatment development and case report. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2011;21(3):275-80.
 82. Findling RL, Youngstrom EA, McNamara NK, Stansbrey RJ, Wynbrandt JL, Adegbite C, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled long-term maintenance study of aripiprazole in children with bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2012;73(1):57.
 83. Findling RL, Chang K, Robb A, Foster VJ, Horrigan J, Krishen A, et al. Adjunctive maintenance lamotrigine for pediatric bipolar I disorder: a placebo-controlled, randomized withdrawal study. *Journal of the*

- American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2015;54(12):1020-31.
84. Duffy A, Milin R, Grof P. Maintenance treatment of adolescent bipolar disorder: open study of the effectiveness and tolerability of quetiapine. *BMC psychiatry*. 2009;9(1):4.
 85. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Archives of general psychiatry*. 2000;57(5):481-9.
 86. Findling RL, Mcnamara NK, Youngstrom EA, Stansberry R, Gracious BL, Reed MD, et al. Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2005;44(5):409-17.
 87. Fu L, Boarati MA, Stravogiannis A, Wang Y-P. Use of risperidone long-acting injection to support treatment adherence and mood stabilization in pediatric bipolar patients: a case series. *The Journal of clinical psychiatry*. 2009;70(4):604-6.