

## Резюмета на научни публикации

Г7.1

Под печат. Българско списание за психиатрия, бр. 2/2023 год.

### **Хранителни разстройства и несуицидно самонараняващо поведение в юношеска възраст.**

Петър Петров<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицински Университет „П.Стоянов“ – Варна и Университетска болница „Света Марина“ - Варна

Резюме: Юношеството е уязвим период свързан със значими и неконтролируеми промени във формата и визията на тялото. Самонараняващото поведение сред страдащите от хранителни разстройства пациенти е реалност. Честотата на самонараняващо поведение сред пациентите с хранителни разстройства варира между 25 и 50%. Честота на хранителни разстройства сред самонараняващи се индивиди е описана между 54% и 61%. Съществува пряка връзка между НССП и суицидното поведение при пациентите с хранително разстройство в детско-юношеска възраст. Социо-културалните фактори и медиите играят значима роля при формиране и поддържане и на двата типа поведение. Почти всички проведени проучвания са ретроспективни и не могат да дадат ясна картина за модела на връзка между хранителните разстройства и несуицидното самонараняване. През последните години търсенето на специализирана помощ от деца и юноши с хранителни разстройства нараства, а възрастта на пациентите намалява. Това налага познаване на всички аспекти на тези разстройства, включително рискови фактори, коморбидност, суицидалност и др.

Ключови думи: анорексия нервоза, несуицидно самонараняващо поведение, суицид

### **Eating disorders and non-suicidal self-injury behaviour in adolescence.**

Petar Petrov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical University „P.Stoyanov“ – Varna and University Hospital „St. Marina“ - Varna

Resume: Adolescence represents a vulnerable period of development, associated with significant and uncontrollable changes in the body shape and perception. Non-suicidal self-injurious behaviour (NSSI) amongst individuals suffering from eating disorders is a real and serious concern. The incidence of NSSI in this population can vary from 25% to 50%. The incidence of eating disorders in patients with NSSI is described to vary between 54% and 61%. There is a direct connection between non-suicidal self-injurious behaviours and suicidal behaviour in children and adolescents with eating disorders. Socio-cultural factors and the media play a significant role in the formation and maintenance of both types of behaviours. Almost all studies on the topic are retrospective and are unable to fully assess the nature of connection between eating disorders and non-suicidal self-injury. The last few years we have seen an increase in the seeking of specialized care for children and adolescent with eating disorders, while the patient age is getting younger. This emphasises the need all aspects of these disorders to be recognized, including risk factors, comorbidity, suicidality, etc.

Key words: anorexia nervosa, non-suicidal self-injury, suicide

# БЪЛГАРСКО СПИСАНИЕ ЗА ПСИХИАТРИЯ

Том 7 / Бр. 4 / 2022 г.

## КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТКА НА 16-ГОДИШНА ВЪЗРАСТ С АНОРЕКСИЯ НЕРВОЗА И ЕКСТРЕМНО НИСЪК ИНДЕКС НА ТЕЛЕСНА МАСА

**Габриела Гачева, Петър Петров**

Медицински университет „П. Стоянов“ – Варна, и Университетска болница „Света Марина“ – Варна

**Резюме:** Анорексия нервоза е хранително разстройство, което се характеризира с ограничаване на приема на храна, загуба на тегло, нарушено възприятие за формата на собственото тяло, страх от напълняване и стремеж към слаба фигура. Дебютът по правило е в юношеска възраст, а през последните години нередко и в детска възраст. Поради отричане от страна на родителите и стигма по отношение на психичните разстройства специализирана помощ се търси късно. Представеният случай е на 16-годишна девойка с анорексия нервоза, индекс на телесна маса 10.4, нужда от лечение в условия на реанимация и сърдечни усложнения. Сърдечно-съдовите усложнения при заболяването са чести, разнообразни и потенциално фатални, и изискват насочено карди-ологично мониториране и лечение. Лечението на пациенти с анорексия нервоза, особено при наличие на усложнения, от мултидисциплинарен екип специалисти и задължителното включване на разширеното семейство в терапевтичния процес позволяват пълноценното възстановяване. Възможността за проследяване на пациентите в периода след хоспитализацията също е от ключово значение.

**Ключови думи:** анорексия нервоза, сърдечни усложнения

## CASE REPORT FOR 16 YEARS OLD GIRL WITH ANOREXIA NERVOSA AND EXTREME LOW BODY MASS INDEX

**Gabriela Gacheva, Petar Petrov**

Medical University „P. Stoyanov“ – Varna, and University Hospital „Sv. Marina“ – Varna

**Abstract:** Anorexia nervosa is an eating disorder characterized by food restriction, low weight, body image disturbance, fear of gaining weight, and desire to be thin. The debut of the disorder is usually in adolescence, but in last years even in childhood. Due to denial from the parents and stigma as regards to all psychiatric diseases, specialized care seeking is usually late in the development of the disorder. The case presented here is of a 16 years old girl with

anorexia nervosa, BMI – 10.4, need of treatment in intensive care unit and cardiovascular complications. Cardiovascular complications in anorexia nervosa are common, various and potentially fatal, therefore require targeted cardiac monitoring and treatment. Treatment of patients with anorexia nervosa, especially when complications are present, from multidisciplinary team of specialists and mandatory participation of extended family members in the process, allows full recovery. The ability to follow up patients after the in-patient hospitalization period is also key.

***Key words:*** *anorexia nervosa, cardiovascular complications*



# РЕВМАТОЛОГИЯ (БЪЛГАРИЯ)

# RHEUMATOLOGY (BULGARIA)

Год. XXX ► 2022 ◀ Бр. 4

## ТИПОВЕ БОЛКА ПРИ COVID-19 И ОСОБЕНОСТИ НА ПАТОГЕНЕТИЧНИТЕ МОЛЕКУЛНИ МЕХАНИЗМИ

С. Богданова-Петрова<sup>1</sup>, Т. Шивачева<sup>1</sup>, Цв. Георгиев<sup>1</sup>, П. Петров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Първа катедра по вътрешни болести, Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна

<sup>2</sup>Катедра по психиатрия и медицинска психология, Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна

**Резюме:** Въпреки че минаха почти три години от обявяването на пандемия от Световната здравна организация (СЗО), COVID-19 все още предизвиква научен интерес. Заболяването има хетерогенна клинична картина с множество прояви от различни органи и системи. Понастоящем COVID-19 се възприема като полисиндромно възпалително заболяване, ангажиращо не само дихателната система, но и опорно-двигателния апарат, сърдечно-съдовата система, кожата, отделителната и нервната система, съпроводено е от редица хематологични, гастрохепатоентерологични и ендокринни нарушения. В клиниката на заболяването фигурират и различни болкови феномени, често като единична проява или в комбинация със симптоми от различни органи и системи. Патогенезата на болката е сложна и все още няма единно мнение за точния механизъм, по който се осъществява. Патолофизиологичните механизми включват няколко различни сигнални пътя, за които се предполага, че участват в генерирането на болковите импулси. Те са различни за различните типове болка. На този етап се обсъжда ролята на ангиотензин-конвертиращия ензим-2 (АСЕ), системата ренин-ангиотензин (РАС), ангиотензин-2-рецепторите (АТ2R), директната невронална инвазия на вируса, участието на проинфламаторните цитокини, хипоксията, участието на макрофагите, както и ролята на свръхактивността на имунната система, т.нар. “цитокинова буря“. Болката е резултат от сложни биохимични процеси и се повлиява в различна степен от биологични, физиологични и социални фактори. Познанията ни на този етап остават недостатъчни и са предмет на много изследвания, включващи основните патолофизиологични и патогенетични механизми. Целта на настоящия обзор е да опише известните механизми за възникване и персистиране на болката при пациенти с COVID-19, както и да класифицира болковите феномени и да представи най-честите нейни локализации. Диагностиката и лечението на COVID-19 и асоциираната болка

следва да се провеждат от мултидисциплинарен екип от специалисти, предвид хетерогенната клинична изява на заболяването.

**Ключови думи:** COVID-19, болка, патогенетични механизми

## **PAIN IN COVID-19 AND FEATURES OF PATHOGENETIC MOLECULAR MECHANISMS**

**S. Bogdanova-Petrova<sup>1</sup>, T. Shivacheva<sup>1</sup>, Ts. Georgiev<sup>1</sup>, P. Petrov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>First Department of Internal Medicine, Medical University Prof. Dr. P. Stoyanov – Varna








<sup>2</sup>Department of Psychiatry and Medical Psychology, Medical University Prof. Dr. P. Stoyanov – Varna

**Abstract:** Although it has been almost three years since the World Health Organization (WHO) declared a pandemic, COVID-19 is still an unsolved problem, thereby attracting great scientific interest. The disease has a heterogeneous clinical picture with multiple manifestations from different organs and systems. Currently, COVID-19 is perceived as a polysyndromic inflammatory disease involving not only the respiratory system, but also the musculoskeletal system, the cardiovascular system, the skin, the excretory and the nervous system, and is accompanied by a number of hematological, gastrohepatoenterological and endocrine disorders. Various pain phenomena also appear in the clinical presentation of the disease, often as a single manifestation or in combination with symptoms from different organs and systems. The pathogenesis of pain is complex and there is still no consensus on the exact driving mechanisms. Several different signaling pathways play an important role in the generation of pain impulses and perception. They are different for different types of pain. At this stage, the role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE), the renin-angiotensin system (RAC), angiotensin 2 receptors (AT2R), direct neuronal invasion of the virus, the involvement of pro-inflammatory cytokines, hypoxia, the involvement of macrophages, is discussed, as well as the role of overactivity of the immune system, causing the so-called “cytokine storm”. Pain is the result of complex biochemical processes influenced to varying degrees by biological, physiological and social factors. Our knowledge at this stage remains scarce and is the subject of many studies on the key pathogenic mechanisms. Therefore, the purpose of this review is to describe the known mechanisms for the occurrence and persistence of pain in patients with COVID-19, as well as to classify the pain phenomena and present its most common localizations. The diagnosis and treatment of COVID-19 and associated pain should be carried out by a multidisciplinary team of specialists, given the heterogeneous clinical presentation of the disease.

**Key words:** COVID-19, pain, pathogenetic mechanisms



## External locus-of-control partially mediates the association between cumulative trauma exposure and posttraumatic stress symptoms among adolescents from diverse background

Olayinka Atilola <sup>a</sup>, Dejan Stevanovic <sup>b</sup>, Paulo Moreira <sup>c</sup>, Katarina Dodig-Ćurković<sup>d</sup>, Tomislav Franic <sup>e</sup>, Ana Djoric<sup>f</sup>, Nikolina Davidovic<sup>e</sup>, Mohamad Avicenna<sup>g</sup>, Isa Multazam Noor <sup>h</sup>, Antonio Luis Monteiro<sup>i</sup>, Adriana Ribas<sup>j</sup>, Dusko Stupar<sup>b</sup>, Azra Deljkovic<sup>k</sup>, Laura Nussbaum <sup>l</sup>, Abdelazeez Thabet<sup>m</sup>, Dino Ubalde<sup>n</sup>, Petar Petrov<sup>o</sup>, Panos Vostanis<sup>p</sup> and Rajna Knez <sup>q</sup>

<sup>a</sup>Department of Behavioural Medicine, Lagos State University College of Medicine Ikeja, Lagos, Nigeria; <sup>b</sup>Clinic for Neurology and Psychiatry for Children and Youth, Belgrade, Serbia; <sup>c</sup>University Lusíada North (Porto), CIPD; CLISSIS, Lisboa, Portugal; <sup>d</sup>Medical faculty Osijek, University Health Center Osijek, Osijek, Croatia; <sup>e</sup>Child and Adolescent Psychiatry, School of Medicine, University of Split, Split, Croatia; <sup>f</sup>Department of psychology, Faculty of Humanities and Social Sciences, Rijeka, Croatia; <sup>g</sup>Faculty of Psychology, State Islamic University Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia; <sup>h</sup>Dr Soeharto Heerdjan Mental Hospital, Jakarta, Indonesia; <sup>i</sup>Department of Psychology, Universidade Estacio de Sá, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>j</sup>Institute of Psychology, Federal University, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>k</sup>Mental Health Center Pljevlja, Kotor, Montenegro; <sup>l</sup>Department of Department of Neurosciences, “Victor Babes” University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania; <sup>m</sup>School of Public Health, Al Quds University, Jerusalem, Palestine; <sup>n</sup>Department of Psychology, St. Dominic College of Asia, City of Bacoor, Philippines; <sup>o</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, University Hospital St. Marina, Varna, Bulgaria; <sup>p</sup>School of Psychology, Leicester University, Leicester, UK; <sup>q</sup>Medical school, University of Rijeka, Rijeka, Croatia

**Abstract:** Background and Objectives: Locus of control (LOC) is a modifiable mediator of symptoms of posttraumatic stress disorder (PTSD) among traumatized individuals and a potential target of intervention. Compared with studies involving adults, the potential mediation effect of LOC on PTSD symptoms among trauma-exposed children and adolescents is relatively under-explored. This study, therefore, assessed the mediation effects of LOC on the association between lifetime cumulative trauma and PTSD symptoms among a large cohort of adolescents from different cultural background.

Design: Cross-sectional study.

Methods: LOC was determined using the Multi-Dimension Locus of Control Scale; Posttraumatic stress symptoms using the UCLA PTSD Reaction Index; and other significant negative life events using the Life Events Checklist.

Results: Among 3826 adolescents who completed the study, external LOC explained 24% of variance ( $R^2=.24$ ;  $F_{2,3823}=619.01$ ;  $p<.01$ ) in PTSD symptoms and had significant indirect effect on the relationship between self-reported cumulative traumatic event exposure and PTSD symptoms ( $\beta=.14$ ; 95% BC CI [.10, .20]). Moderated mediation results showed significant potentiation of the moderation effects among older adolescents; boys; and those from more affluent families.

Conclusions: The study further strengthened the hitherto limited evidence that external LOC partially mediate the relationship between cumulative trauma exposure and PTSD symptoms among adolescents.

**Резюме:** Предистория и цели: Локусът на контрол (LOC) е модифицируем медиатор на симптомите на посттравматично стресово разстройство (PTSD) сред травмирани лица и потенциална цел за интервенция. В сравнение с проучвания, включващи възрастни, потенциалният медиационен ефект на LOC върху симптомите на посттравматично стресово разстройство сред деца и юноши, изложени на травма, е

относително недостатъчно проучен. Следователно това проучване оценява медиационните ефекти на LOC върху връзката между кумулативната травма през целия живот и симптомите на ПТСР сред голяма група юноши от различен културен произход. Дизайн: Напречно изследване.

Методи: LOC се определя с помощта на скалата за мултидименсионален локус на контрола; Симптоми на посттравматичен стрес с помощта на индекса на PTSD реакция на UCLA; и други значими негативни житейски събития с помощта на контролния списък за житейски събития.

Резултати: Сред 3826 юноши, които са завършили проучването, външният LOC обяснява 24% от дисперсията ( $R^2=.24$ ;  $F_{2,3823}=619.01$ ;  $p<.01$ ) в симптомите на посттравматично стресово разстройство и има значителен индиректен ефект върху връзката между самооценените кумулативни излагания на травматично събитие и симптоми на ПТСР ( $\beta=.14$ ; 95% BC CI [.10, .20]). Резултатите от модерираната медиация показват значително потенциране на ефектите на умереност сред по-големите юноши; момчета; и тези от по-заможни семейства.

Заключения: Проучването допълнително засили ограничените до момента доказателства, че външният LOC частично медира връзката между кумулативната експозиция на травма и симптомите на ПТСР сред подрастващите.

## RESEARCH ARTICLE

## Open Access



# Posttraumatic stress disorder symptoms among trauma-exposed adolescents from low- and middle-income countries

Dusko Stupar<sup>1</sup>, Dejan Stevanovic<sup>1</sup>, Panos Vostanis<sup>2</sup>, Olayinka Atilola<sup>3</sup>, Paulo Moreira<sup>4,5</sup>, Katarina Dodig-Curkovic<sup>6</sup>, Tomislav Franic<sup>7</sup>, Ana Doric<sup>8</sup>, Nikolina Davidovic<sup>7</sup>, Mohamad Avicenna<sup>9</sup>, Isa Noor Multazam<sup>10</sup>, Laura Nussbaum<sup>11</sup>, Abdul Aziz Thabet<sup>12</sup>, Dino Ubalde<sup>13</sup>, Petar Petrov<sup>14</sup>, Azra Deljkovic<sup>15</sup>, Antonio Luis Monteiro<sup>16</sup>, Adriana Ribas<sup>17</sup>, Mirjana Jovanovic<sup>18</sup>, Oliveira Joana<sup>19</sup> and Rajna Knez<sup>20,21\*</sup>

## Abstract:

**Background:** Exposure to traumatic events in childhood is associated with the development and maintenance of various psychiatric disorders, but most frequently with posttraumatic stress disorder (PTSD). The aim of this study was to evaluate the types of traumatic events experienced and the presence and predictors of PTSD symptoms among adolescents from the general population from ten low- and middle-income countries (LMICs).

**Methods:** Data were simultaneously collected from 3370 trauma-exposed adolescents (mean age=15.41[SD = 1.65] years, range 12–18; 1465 (43.5%) males and 1905 (56.5%) females) in Brazil, Bulgaria, Croatia, Indonesia, Montenegro, Nigeria, the Palestinian Territories, the Philippines, Romania, and Serbia, with Portugal, a high-income country, as a reference point. The UCLA PTSD Reaction Index for the DSM-5 (PTSD-RI-5) was used for the assessment of traumatic events and PTSD symptoms.

**Results:** The most frequently reported traumatic events were death of a close person (69.7%), witnessing violence other than domestic (40.5%), being in a natural disaster (34.4%) and witnessing violent death or serious injury of a close person (33.9%). In total, 28.5% adolescents endorsed two to three DSM-5 PTSD criteria symptoms. The rates of adolescents with symptoms from all four DSM-5 criteria for PTSD were 6.2–8.1% in Indonesia, Serbia, Bulgaria, and Montenegro, and 9.2–10.5% in Philippines, Croatia and Brazil. From Portugal, 10.7% adolescents fall into this category, while 13.2% and 15.3% for the Palestinian Territories and Nigeria, respectively. A logistic regression model showed that younger age, experiencing war, being forced to have sex, and greater severity of symptoms (persistent avoidance, negative alterations in cognitions and mood, and alterations in arousal and reactivity) were significant predictors of fulfilling full PTSD criteria.

**Conclusions:** Nearly every third adolescent living in LMICs might have some PTSD symptoms after experiencing a traumatic event, while nearly one in ten might have sufficient symptoms for full DSM-5 PTSD diagnosis. The findings can inform the generation of PTSD burden estimates, allocation of health resources, and designing and implementing psychosocial interventions for PTSD in LMICs.

**Keywords:** Traumatic events, Prevalence, Culture, PTSD-RI-5, UCLA PTSD index

## Резюме:

**Предистория:** Излагането на траматични събития в детството е свързано с развитието и поддържането на различни психиатрични разстройства, но най-често с посттравматично



стресово разстройство (ПТСР). Целта на това проучване беше да се оценят видовете преживени травматични събития и наличието и предикторите на симптомите на ПТСР сред юноши в общата популация от десет страни с ниски и средни доходи (LMIC).

Методи: Данните са събрани едновременно от 3370 юноши, изложени на травма (средна възраст = 15,41[SD = 1,65] години, диапазон 12–18; 1465 (43,5%) мъже и 1905 (56,5%) жени) в Бразилия, България, Хърватия, Индонезия, Черна гора, Нигерия, Палестинските територии, Филипините, Румъния и Сърбия, с Португалия, страна с високи доходи, като отправна точка. UCLA PTSD Reaction Index за DSM-5 (PTSD-RI-5) беше използван за оценка на травматични събития и симптоми на ПТСР.

Резултати: Най-често съобщаваните травматични събития са смърт на близък човек (69,7%), свидетел на насилие, различно от домашно (40,5%), попадане в природно бедствие (34,4%) и свидетел на насилствена смърт или сериозно нараняване на близък човек (33,9%). Общо 28,5% юноши потвърждават два до три симптома на DSM-5 критерия за ПТСР. Процентът на юношите със симптоми от четирите DSM-5 критерия за ПТСР е 6,2–8,1% в Индонезия, Сърбия, България и Черна гора и 9,2–10,5% във Филипините, Хърватия и Бразилия. От Португалия 10,7% юноши попадат в тази категория, докато 13,2% и 15,3% съответно за Палестинските територии и Нигерия. Логистичен регресионен модел показва, че по-младата възраст, преживяването на война, принуждаването да правят секс и по-голямата тежест на симптомите (постоянно избягване, негативни промени в когнитивните способности и настроението и промени в възбудата и реактивността) са значими предиктори за изпълнение на пълните критерии за ПТСР.

Закljučения: Почти всеки трети юноша, живеещ в страни с ниски и средни доходи, може да има някои симптоми на посттравматично стресово разстройство след преживяване на травматично събитие, докато почти един на всеки десет може да има достатъчни симптоми за пълна диагностика на посттравматично стресово разстройство по DSM-5. Констатациите могат да служат за генерирането на оценки на тежестта на ПТСР, разпределението на здравни ресурси и проектирането и прилагането на психосоциални интервенции за ПТСР в страни с ниски и средни доходи.

**Ключови думи:** травматични събития, разпространение, култура, PTSD-RI-5, UCLA PTSD индекс



Contents lists available at ScienceDirect

## Personality and Individual Differences

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/paid](http://www.elsevier.com/locate/paid)

## Locus of control, negative life events and psychopathological symptoms in collectivist adolescents



Paulo Moreira<sup>a,\*</sup>, João Machado Vaz<sup>b</sup>, Dejan Stevanovic<sup>c</sup>, Olayinka Atilola<sup>d</sup>, Katarina Dodig-Ćurković<sup>e</sup>, Tomislav Franic<sup>f</sup>, Ana Djoric<sup>g</sup>, Nikolina Davidovic<sup>f</sup>, Mohamad Avicenna<sup>i</sup>, Isa Multazam Noor<sup>j</sup>, Monteiro Luis Antonio Campos<sup>k</sup>, Adriana Ribas<sup>l</sup>, Dusko Stupar<sup>c</sup>, Azra Deljkovic<sup>m</sup>, Laura Nussbaum<sup>n</sup>, Abdelaziz Thabet<sup>n</sup>, Dino Ubalde<sup>o</sup>, Petar Petrov<sup>p</sup>, Panos Vostanis<sup>q</sup>, Rajna Knez<sup>h</sup>, The International Child Mental Health Study Group (Olayinka Atilola<sup>1</sup>, Dejan Stevanovic<sup>2</sup>, Mohamad Avicenna<sup>3</sup>, Yatan Pal Singh Balhara<sup>4</sup>, Tomislav Franic<sup>5</sup>, Rajna Knez<sup>6</sup>, Panos Vostanis<sup>7</sup>, Katarina Dodig-Ćurković<sup>8</sup>, Nikolina Davidovic<sup>9</sup>, Nikšić Ana<sup>10</sup>, Moreira Paulo<sup>11</sup>, Isa Multazam Noor<sup>12</sup>, Luis Antonio Monteiro<sup>13</sup>, Adriana Ribas<sup>14</sup>, Dusko Stupar<sup>15</sup>, Azra Deljkovic<sup>16</sup>, Laura Nussbaum<sup>17</sup>, Abdelaziz Thabet<sup>18</sup>, Dino Ubalde<sup>19</sup>, Petar Petrov<sup>20</sup>, Oladimeji Olanrewaju<sup>21</sup>, Lotsu Bolanle<sup>22</sup>)

<sup>a</sup> Universidade Luslada Norte (Porto), Porto, CIPD, Porto, CLISSIS, Lisbon, Portugal

<sup>b</sup> CIPD, Porto, Centro Hospital de Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal

<sup>c</sup> Clinic for Neurology and Psychiatry for Children and Youth, Belgrade, Serbia

<sup>d</sup> Department of Behavioural Medicine, Lagos State University College of Medicine Ikeja, Lagos, Nigeria

<sup>e</sup> Medical faculty Osijek, University Health Center Osijek, Croatia

<sup>f</sup> Child and Adolescent Psychiatry, School of Medicine, University of Split, Split, Croatia

<sup>g</sup> Department of Psychology, Faculty of Humanities and Social Sciences in Rijeka, Croatia

<sup>h</sup> Medical School, University of Rijeka, Croatia

<sup>i</sup> Faculty of Psychology, State Islamic University Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia

<sup>j</sup> Dr Soeharto Heerdjan Mental Hospital Jakarta, Indonesia

<sup>k</sup> Universidade Estacio de Sá in Rio de Janeiro, Brazil

<sup>l</sup> Federal University of Rio de Janeiro, Brazil

<sup>m</sup> Mental Health Center Pljevlja, Montenegro

**Abstract:** A current research trend is the identification of psychosocial variables that moderate and/or mediate the association between stressors and psychopathological symptoms. Research has shown Locus of Control (LoC) is a key cognitive component of this psychological process in adolescents from individualist cultures. It is unclear whether this finding can be generalized to collectivist adolescents given that LoC is argued to be a culturally relative construct. The study examined the moderating and mediating effects of LoC on the relationship between negative events and psychopathological symptoms (anxiety and depressive symptoms) in adolescents from collectivist countries (n = 2800). Consistent with prior research, negative life events and external LoC were associated with more psychopathological symptoms. Unlike past studies with samples from individualist countries, the study did not produce clear evidence that LoC moderated or mediated this relationship. Results are discussed in terms of cultural differences in the (un)desirability of external control.

**Keywords:** Locus of control Symptoms Negative events Collectivism Adolescents

**Резюме:** Изследователска тенденция е идентифицирането на психосоциални променливи, които модерират и/или медираат връзката между стресори и психопатологични симптоми. Изследванията показват, че локусът на контрол (LoC) е ключов когнитивен компонент на този психологически процес при юноши от индивидуалистични култури. Не е ясно дали тази констатация може да се обобщи за юношите колективисти, като се има предвид, че LoC се счита за културно относителна конструкция. Проучването изследва модериращите и медиращите ефекти на LoC върху

връзката между негативните събития и психопатологичните симптоми (симптоми на тревожност и депресия) при юноши от колективистични страни ( $n = 2800$ ). В съответствие с предишни изследвания, негативните житейски събития и външната LoC са свързани с повече психопатологични симптоми. За разлика от минали проучвания с проби от индивидуалистични страни, проучването не даде ясни доказателства, че LoC модерира или медира тази връзка. Резултатите се обсъждат от гледна точка на културните различия в (не)желателността на външния контрол.

**Ключови думи:** Локус на контрол Симптоми Негативни събития Колективизъм Юноши



## ТРЕВОЖНИ И ДЕПРЕСИВНИ СИМПТОМИ В ЮНОШЕСКА ВЪЗРАСТ

доц. д-р Петър Петров

Медицински Университет – Варна и УМБАЛ „Света Марина“ Варна, Клиника по детско-юношеска психиатрия

**Резюме:** Тревожните и депресивни симптоми са често срещани в юношеска възраст. Те са свързани както с периода на развитие, така и със семейни и фактори на околната среда. Връзката между тревожност и депресия в юношеството и отключване на психопатология в зряла възраст е изследвана и доказана във времето. Много често тези симптоми са подценявани от родителите. Дори когато са изразени, търсенето на специализирана помощ е рядко. Познаването им от страна на специалистите в училище – учители и училищни психолози, нерядко е ключово за оказване на навременна помощ.

**Ключови думи:** Депресивни симптоми, тревожни симптоми, юношество

## ANXIETY AND DEPRESSIVE SYMPTOMS IN ADOLESCENCE

Assoc. Prof. Petar Petrov MD, PhD

Medical University „P. Stoyanov“ – Varna and University Hospital „St. Marina“ – Varna, Child and Adolescent Psychiatric Clinic

**Abstract:** Anxiety and depressive symptoms are common during the adolescent age. They are related to the period of development, as well as family and social factors of the environment. The relationship between anxiety and depression in adolescence and psychopathology debut in adulthood has been studied and proven over time. Parents often underestimate these symptoms. Even when anxiety and depressive symptoms are present, specialized help is rarely sought. The recognition of these symptoms by professionals in schools - teachers and school counselors, is often a key aspect in the provision of timely care.

**Key words:** Depressive symptoms, Anxiety symptoms, adolescence



**СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ АНОРЕКСИЯ НЕРВОЗА –  
КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ С ПРЕХОДНА ЛЕВОКАМЕРНА ХИПЕРТРОФИЯ  
И ОБСТРУКЦИЯ В ИЗХОДНИЯ ПЪТ НА КАМЕРАТА**

*П. Шивачев<sup>1</sup>, К. Ганева<sup>1</sup>, Д. Крумова<sup>1</sup>, М. Георгиева<sup>1</sup>, П. Петров<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Катедра „Педиатрия“, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна*

*<sup>2</sup>Катедра „Психиатрия и медицинска психология“, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна*

**CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF ANOREXIA NERVOSA –  
A CLINICAL CASE WITH TRANSIENT LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY  
AND OBSTRUCTION IN THE VENTRICULAR OUTFLOW TRACT**

*P. Shivachev<sup>1</sup>, K. Ganeva<sup>1</sup>, D. Krumova<sup>1</sup>, M. Georgieva<sup>1</sup>, P. Petrov<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Department of Pediatrics, MU „Prof. Dr Paraskev Stoyanov“*

*<sup>2</sup>Department of Psychiatry and Medical Psychology, MU „Prof. Dr Paraskev Stoyanov“ – Varna*

**Резюме:** Анорексия нервоза е хранително разстройство с мултисистемен характер, засягащо предимно женския пол в юно- шеска възраст. Заболяването е потенциално фатално, като водещи са кардиологичните усложнения. Представя- ме клиничен случай на 16 годишно момиче с анорексия нервоза след психотравма, хоспитализирано в клиниката в крайно тежко, прекоматозно състояние с тегло 26 kg, BSA – 1,12 m<sup>2</sup> и BMI – 10,4. На фона на тежки отклонения в хомеостазата са регистрирани брадикардична сърдечна дейност с левокамерни екстрасистоли в бигемения и епизод на тахикардия с честота 238 уд./min. Ехокардиографски са установени намалени сърдечни размери и левокамерна мускулна маса, МИ – I+ степен и малък, апикален, перикарден излив. В хода на ехокардиографското проследяване се намери значима хипертрофия на лявата камера с обструкция в изходния и път, при редуцирани камерни размери, без съществена промяна в левокамерната мускулна маса. В резултат на проведеното продъл- жително, комплексно лечение, с участието на екип от специалисти, се постигна изграждането на истинска поведен- ческа критичност при пациентката, подобрен хранителен толеранс, увеличаване на теглото до 46 kg с BMI – 18,4 и нормализиране на сърдечната анатомия. Сърдечните усложнения при анорексия нервоза са чести, разнообразни и потенциално летални, поради което изискват насочено кардиологично мониториране и лечение. Левокамерната хипертрофия с обструкция в изходния път на камерата, описана за първи път през 2006 г., е рядко, но потенциално фатално сърдечно усложнение при пациентите с това заболяване.

**Ключови думи:** анорексия нервоза, сърдечни усложнения, левокамерна хипертрофия

**Abstract:** Anorexia nervosa is an eating disorder with a multisystemic nature, affecting female adolescents predominantly. The disease is potentially fatal with cardiac complications being the leading cause. We present a clinical case of a 16-year-old girl with anorexia nervosa after a mental trauma, hospitalized in our Clinic in an extremely severe, pre comatose state with weight 26 kg, BSA – 1.12 m<sup>2</sup> and BMI – 10.4. On the background of severe abnormalities in homeostasis, bradycardia with left ventricular extrasystoles in bigeminy and episodes of tachycardia with a frequency of 238/min. Echocardiography revealed reduce in the heart size

and the left ventricular muscle mass, MI – I + degree and a small, apical pericardial effusion. During the echocardiographic follow-up, there was significant hypertrophy of the left ventricle with obstruction in the outflow tract, with a reduction in ventricular size, without significant change in left ventricular muscle mass. As a result of long-term, comprehensive treatment, with the participation of a team of specialists, the patient achieved true behavioural criticality, improved food tolerance, weight gain up to 46 kg with BMI - 18.4 and normalization of cardiac anatomy. Cardiac complications of anorexia nervosa are common, varied, and potentially lethal and require targeted cardiac monitoring and treatment. Left ventricular hypertrophy with obstruction in the ventricular outflow tract, first described in 2006, is a rare but potentially fatal cardiac complication in patients with the disease.

**Key words:** anorexia nervosa, cardiac complications, left ventricular hypertrophy



## ХРАНИТЕЛНИ РАЗСТРОЙСТВА И СУИЦИДНО ПОВЕДЕНИЕ

доц. д-р Петър Петров

Медицински Университет – Варна и УМБАЛ „Света Марина“ Варна, Клиника по детско-юношеска психиатрия

**Резюме:** Анорексия и булимия нервоза, както и разстройството с пристъпно преяждане са сериозни психични разстройства. Освен наличието на значима психиатрична коморбидност, тези разстройства се асоциират и с високи нива на суицидалност. Самоубийството е втората водеща причина за смърт при пациенти с анорексия нервоза. Въпреки различията в честотата и моделите на суицидалността при отделните хранителни разстройства, има универсални рискови фактори, които повишават риска за тяхното асоцииране. В тази група влизат тежестта на хранителното разстройство, наличие на коморбидност, Алекситимия, нарушени фамилни взаимоотношения и други.

**Ключови думи:** анорексия, булимия, пристъпно преяждане, хранително разстройство, коморбидност, алекситимия.

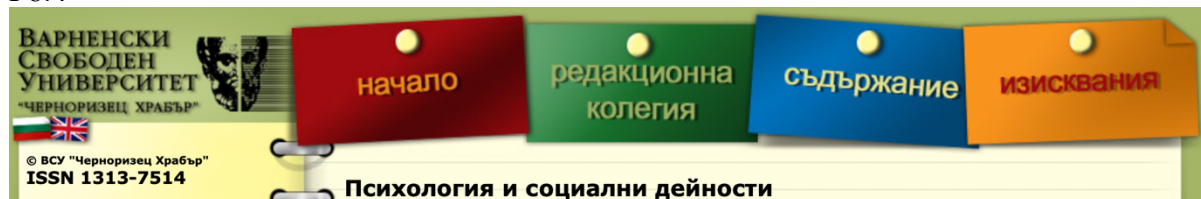
## EATING DISORDERS AND SUICIDAL BEHAVIOR

Assoc. Prof. Petar Petrov MD, PhD

Medical University „P.Stoyanov“ – Varna and University Hospital „St. Marina“ – Varna, Child and Adolescent Psychiatric Clinic

**Abstract:** Anorexia and Bulimia nervosa, as well as binge-eating disorder are serious psychiatric disorders. In addition to presence of significant psychiatric comorbidity, these disorders are associated with high levels of suicidality. Suicide is the second leading cause of death in patients with anorexia nervosa. Despite differences in frequency and models of suicidality between eating disorders, there are risk factors, which increases the risk of their association. In this group we can include severity of the eating disorder, comorbidity, Alexithymia, disturbance in family relationships etc.

**Keywords:** anorexia, bulimia, binge-eating, eating disorder, comorbidity, alexithymia.



## РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА ВЪЗНИКВАНЕ НА ХРАНИТЕЛНИ РАЗСТРОЙСТВА В ЮНОШЕСТВОТО

доц. д-р Петър Петров

Медицински Университет – Варна и УМБАЛ „Света Марина“ Варна, Клиника по детско-юношеска психиатрия

**Резюме:** Определянето на рисковите фактори за възникване на хранителни разстройства в юношеска възраст е от голямо значение. Това познание е необходимо за изграждането на стратегия и програми за тяхната превенция. Освен известните биологични фактори, които са трудни за повлияване, участие имат и широк кръг от фактори на средата, които включват перинатални усложнения, личностови характеристики, семейни взаимоотношения, социо-културални нагласи и др. Използването на информационни канали, подходящи за юношеството (интернет, социални мрежи) също може да повиши информираността по отношение на хранителните разстройства и да подпомогне търсенето на помощ.

**Ключови думи:** рискови фактори, хранителни разстройства, перинатални, превенция.

## RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF EATING DISORDERS IN ADOLESCENCE

Assoc. Prof. Petar Petrov MD, PhD

Medical University „P.Stoyanov“ – Varna and University Hospital „St. Marina“ – Varna, Child and Adolescent Psychiatric Clinic

**Abstract:** Determining the risk factors for the development of eating disorders in adolescence is of great importance. This knowledge is necessary for building a general strategy and programs for their prevention. In addition to known biological factors that are difficult to influence, a wide range of environmental factors are also involved, including perinatal complications, personality traits, family relationships, socio-cultural attitudes, etc. The use of adolescent-friendly information channels (internet, social networks) can also increase awareness of eating disorders and support help-seeking.

**Keywords:** risk factors, eating disorders, perinatal, prevention.



# БЪЛГАРСКО СПИСАНИЕ ЗА ПСИХИАТРИЯ

Том 5 / Бр. 1 / 2020 г.

## НЕСУИЦИДНО САМОНАРАНЯВАНЕ: ПРИЛОЖЕНИЕ НА ISAS И ABASI/ABUSI В НЕКЛИНИЧНА ПОПУЛАЦИЯ ОТ ЮНОШИ

Рая Димитрова<sup>1</sup>, Златислав Стоянов<sup>2</sup>, Петър Петров<sup>1</sup>, Галина Радкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра по психиатрия и медицинска психология

<sup>2</sup>Катедра по физиология и патофизиология

Медицински университет „Проф. д - р Параскев Стоянов“ - Варна

### Резюме:

**Цел:** Да се приложат два инструмента за изследване на несуицидното самонараняващо поведение в неклинична популация от юноши на възраст 14-18 години в град Варна, като се фокусира върху функции, причини и предразполагащи фактори.

**Метод:** Участниците на случаен принцип са разделени в две групи, като всяка попълва анонимно един от двата въпросника свързани с несуицидно самонараняване, ISAS или ABUSI/ABASI. Въпросниците са с фокус основен метод на самонараняване, поведение непосредствено преди него и рискови фактори за самонараняване.

**Резултати:** От общо раздадени 329 анкети са попълнени 174. Като основен метод на самонараняване участниците са посочили порязването. Мнозинството от участниците извършват самонараняващи действия поради мотиви за самонаказание. Данните за сексуално, емоционално и вербално насилие са сигнификантно асоциирани с мисли и действия на самонараняване.

**Извод:** От извършената едноетапна оценка е видно, че несуицидното самонараняване представлява проблем и в България, като тенденциите в нашата страна съвпадат с описаните в литературата. Имаме съмнение за културални различия в мотивите и причините за поддържане на несуицидното самонараняване, които трябва да се потвърдят с допълнителни бъдещи изследвания.

**Ключови думи:** несуицидно самонараняване, юноши, функции

## NON-SUICIDAL SELF-INJURY: APPLICATION OF ISAS AND ABASI/ABUSI IN A NONCLINICAL POPULATION OF BULGARIAN ADOLESCENTS

Raya Dimitrova<sup>1</sup>, Zlatislav Stoyanov<sup>2</sup>, Petar Petrov<sup>1</sup>, Galina Radkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Psychiatry and Medical Psychology

<sup>2</sup> Department of Physiology nad Pathophysiology

Medical University "Prof. Dr. P. Stoyanov" - Varna

**Abstract:**

**Aim:** To administer two new for Bulgaria instruments for the assessment of non-suicidal self-injurious behavior in a nonclinical sample of adolescents aged 14 to 18 years from Varna, with a focus on functions, motives, and predisposing factors for the behavior.

**Method:** Participants are randomly assigned to two groups, and each participant completes one of the two instruments, used for the assessment of non-suicidal self-injurious behavior, ISAS or ABASI/ABUSI. The instruments are designed to determine the main method of self-harm, motives for the self-harm, behaviors immediately prior self-harming, and risk factors, leading to the self-harm.

**Results:** From the 329 distributed questionnaires, 174 were fully completed. As the main method of self-harm, the participants indicated cutting. The majority of adolescents self-harm as a way to punish themselves. The sexual, emotional and verbal abuses are significantly correlated with the thoughts and actions of self-injury.

**Conclusion:** From the performed assessment is evident that non suicidal self-injury presents a problem in Bulgaria, with tendencies observed here coinciding with international literature. There are factors suggesting cultural differences in the motives and functions, which maintain non-suicidal self-injury, requiring further and future study.

**Key words:** non-suicidal self-injury, adolescents, functions



# ИЗВЕСТИЯ

на Съюза на учените - Варна

**Серия "Медицина и екология"**

**1'2019, том 24**

## **ПЪРВИ РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ISAS И ABASI/ABUSI В ПРОУЧВАНЕ НА НЕСУИЦИДНО САМОНАРАНЯВАНЕ СРЕД ВАРНЕНСКИ УЧЕНИЦИ**

**Рая Димитрова<sup>1</sup>, Галина Радкова<sup>1</sup>, Златислав Стоянов<sup>2</sup>, Петър Петров<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Катедра по психиатрия и медицинска психология, Факултет по медицина, Медицински университет - Варна

<sup>2</sup>Катедра по физиология и патофизиология, Факултет по медицина, Медицински университет - Варна

**Резюме:** Несуицидното самонараняване представлява разрастващ се феномен както в западния свят, така и в България. Пълноценното му изучаване предполага използването на високоинформативни и надеждни инструменти. Към момента обаче в България липсват национално възприети стандарти и широкообхватен инструмент на български език за оценка на несуицидното самонараняване. Настоящото пилотно проучване цели да апробира информативността на българоезичните версии на два нови за България инструмента, използвани в чужбина – Inventory of Statements About Self-Injury (ISAS) и Alexian Brothers' Assessment of Self-Injury/Alexian Brothers' Urge to Self-Injure (ABASI/ABUSI). Изследвана е неклинична популация от юноши и девойки на възраст 14-18 години от варненски средни училища. На анализ са подложени отговорите в 142 коректно попълнени въпросника. Първоначалната оценка показва, че въпросниците осигуряват надеждна информация за изясняване на: основен метод на самонараняване, причина за самонараняване, поведение непосредствено преди самонараняване, рискови фактори за самонараняване. Като преобладаващ метод на самонараняване се очертава порязването, а като преобладаващи мотиви – самонаказанието и регулацията на афекта. Набелязва се корелация между преживяно емоционално и вербално насилие и продължителни и трайни мисли и действия за самонараняване.

**Ключови думи:** несуицидно самонараняване, ISAS, ABASI/ABUSI, юноши

**FIRST RESULTS FROM THE APPLICATION OF ISAS AND ABASI/ ABUSI IN A STUDY OF NON-SUICIDAL SELF-INJURY IN HIGH SCHOOL STUDENTS FROM VARNA**

**Raya Dimitrova<sup>1</sup>, Galina Radkova<sup>1</sup>, Zlatislav Stoyanov<sup>2</sup>, Petar Petrov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Medical Psychology, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

<sup>2</sup>Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

**Abstract:** Non-suicidal self-injury (NSSI) is a growing phenomenon observed in the Western world, as well as in Bulgaria. The proper understanding and characterization of the behavior requires the use of highly informative and reliable instruments. However, at the time of the study, there are no nationally accepted standards and no available comprehensive instrument in Bulgarian for the assessment of NSSI. The current pilot study attempts to appraise the informativeness of the Bulgarian versions of two instruments new to Bulgaria, which are commonly used in other countries - Inventory of Statements About Self-injury (ISAS) and Alexian Brothers' Assessment of Self-Injury/Alexian Brothers' Urge to Self-Injure (ABASI/ABUSI). We studied a non-clinical population of high school students in Varna, aged between 14 and 18 years. A total of 142 correctly answered scales were analyzed. Preliminary assessment suggests that the scales provide valid information to characterize the main method of self-injury, reason for self-injury, behavior immediately prior to self-injury and risk factors. Cutting was suggested to be the predominant method of self-injury, while the most common reasons for self-injury were self-punishment and affect regulation. A correlation between experienced emotional and verbal abuse and enduring and long-lasting thoughts about self-injury was also noted.

**Key words:** *non-suicidal self-injury, ISAS, ABUSI, ABASI, adolescents*



# THE LANCET Psychiatry



Volume 9, Issue 2, February 2022, Pages 113-124

## Articles

# Safety and efficacy of agomelatine in children and adolescents with major depressive disorder receiving psychosocial counselling: a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial in nine countries

[Prof Celso Arango MD<sup>a</sup>](#), [Prof Jan K Buitelaar MD<sup>b c</sup>](#), [Prof Jörg M Fegert MD<sup>d</sup>](#),  
[Valérie Olivier PharmD<sup>e</sup>](#), [Pierre-François Pénélaud MD<sup>e</sup>](#), [Ute Marx MD<sup>f</sup>](#), [Damien Chimits MSc<sup>e</sup>](#),  
[Prof Bruno Falissard MD<sup>g</sup>](#)   on behalf of the  
study investigators<sup>†</sup>

[Julia Barylnik](#), [Laura Birdeanu](#), [Gert P Bosch](#), [Julia Boychevskaya](#), [Igor Boyev](#), [Enikő Bugán](#),  
[Olga Bukhanovskaya](#), [Oleg Chaban](#), [Iuliana Dobrescu](#), [Gábor Feller](#), [Halina Flisiak-Antonijczuk](#),  
[Magdolna Gácsér](#), [Elena Grigorieva](#), [Timo Holttinen](#), [Svetlana Ivanovic-Kovacevic](#),  
[Krisztina Kapornai](#), [Lala Kasimova](#), [Evgeniy Koren](#), [Igor Martsenkovsky](#), [Nataliya O Maruta](#),  
[Mirela Matican](#), [Tetiana Matkovska](#), [Ellina Melnyk](#), [Milica Pejovic Milovancevic](#), [Olha Mostova](#),  
[Peter Nagy](#), [Laura Nussbaum](#), [Petar Petrov](#), [Bozena Pietraszczyk-Kedziora](#), [Nadia Polnareva](#),  
[Elena Predescu](#), [Vladislava Razsolkova](#), [Filip Rybakowski](#), [Sofia Rymsha](#), [Juan P Schröner](#),  
[Dmitrii Shigashov](#), [Andrii Skrypnikov](#), [Miodrag Stankovic](#), [Dejan Stevanovic](#), [Markku Timonen](#),  
[Juha-Matti Väänänen](#), [Jannie van der Westhuizen](#), [Gert van Niekerk](#), [Olena Venger](#),  
[Anatolii Voloshchuk](#), [Tomasz Wolańczyk](#)

## Summary

**Background:** Major depressive disorder is a severe illness that frequently manifests before the age of 18 years, often recurring later in life. Paediatric medical treatment options are scarce. The melatonin receptor agonist and 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptor antagonist agomelatine is used to treat adults, and could offer a new therapeutic option for paediatric patients. Therefore, we aimed to investigate the short-term antidepressant efficacy and safety of agomelatine in children and adolescents with major depressive disorder.

**Methods:** We performed a 12 week, randomised, double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 trial in 46 specialist psychiatric units or centres in Bulgaria, Finland, Hungary, Poland, Romania, Russia, Serbia, South Africa, and Ukraine. Participants (aged 7–17 years) were eligible if they were unresponsive to psychosocial therapy during the 3-week run-in period

(Children's Depression Rating Scale–revised [CDRS-R] score of  $\geq 45$ ). Ethnicity was not recorded. We investigated short-term antidepressant efficacy of agomelatine (10 mg or 25 mg per day) versus placebo with an active control (fluoxetine 10–20 mg depending on symptom severity) after 12 weeks of treatment in children (aged 7–11 years) and adolescents (12–17 years) with major depressive disorder. Patients were randomly assigned (1:1:1:1) to agomelatine 10 mg, agomelatine 25 mg, placebo, or fluoxetine via an interactive response system with permuted-block randomisation. Standardised manualised psychosocial counselling, developed for this trial, was initiated from selection and continued throughout the study, including the open-label extension. All people involved in the conduct of the clinical trial and patients were masked to treatment allocation. Study outcomes were measured using standardised interviews at each study visit. The primary endpoint was change in CDRS-R raw score from baseline to week 12. This study is registered with EudraCT, 2015-002181-23.

**Findings:** Between Feb 23, 2016, and Jan 14, 2020, 466 individuals were assessed for eligibility and of 400 included patients, 396 (247 [62%] girls, 149 [38%] boys; mean age 13.7 years [SD 2.7]) were analysed (full analysis set). The primary objective was met; 25 mg/day agomelatine (n=94, with n=102 receiving 10 mg/day) resulted in an improvement versus placebo (n=101) in CDRS-R raw score of 4.22 (95% CI 0.63–7.82; p=0.040) at 12 weeks, with a similar effect for fluoxetine (n=99), establishing assay sensitivity. The overall effect was confirmed in adolescents (n=317), but not in children (n=79). No unexpected safety signals were observed with agomelatine, with no significant weight gain or effect on suicidal behaviours.

**Interpretation:** This first study in a paediatric population supports the efficacy of 25 mg/day agomelatine, in addition to psychosocial counselling, in treating adolescent patients with major depressive disorder, with no unexpected safety signals. This medication could provide another option in the limited psychopharmaceutical repertoire for management of major depressive disorder.

## Резюме

**Контекст:** Голямото депресивно разстройство е тежко заболяване, което често се проявява преди 18-годишна възраст, често рецидивиращо по-късно в живота. Възможностите за педиатрично психиатрично лечение са оскъдни. Агонистът на рецептора на мелатонин и антагонистът на рецептора на 5-хидрокситриптами<sub>2</sub>C агомелатин се използва за лечение на възрастни и може да предложи нова терапевтична възможност за педиатрични пациенти. Ето защо, ние имахме за цел да проучим краткосрочната антидепресивна ефикасност и безопасност на агомелатин при деца и юноши с голямо депресивно разстройство.

**Методи:** Проведохме 12-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово, многоцентрово изпитване фаза 3 в 46 специализирани психиатрични отделения или центрове в България, Финландия, Унгария, Полша, Румъния, Русия, Сърбия, Южна Африка и Украйна. Участниците (на възраст 7–17 години) отговарят на условията, ако не реагират на психосоциална терапия по време на 3-седмичния период на въвеждане (ревизирана скала за оценка на детската депресия [CDRS-R] резултат  $\geq 45$ ). Етническата принадлежност не е записана. Изследвахме краткосрочната антидепресивна ефикасност на агомелатин (10 mg или 25 mg на ден) спрямо плацебо с активна контрола (флуоксетин 10–20 mg в зависимост от тежестта на симптомите) след 12 седмици лечение при деца (на възраст 7–11 години) и юноши (12–17 години) с голямо депресивно разстройство. Пациентите са разпределени на случаен принцип (1:1:1:1) за агомелатин 10 mg, агомелатин 25 mg, плацебо или флуоксетин чрез интерактивна система за отговор с рандомизация с пермутиран блок. Стандартизираното психо-социално консултиране,

разработено за това изпитване, беше иницирано от селекцията на пациентите и продължи през цялото проучване, включително отвореното продължение. Всички хора, участващи в провеждането на клиничното изпитване, и пациентите бяха заслепени за разпределение на лечението. Резултатите от проучването бяха измерени с помощта на стандартизирани интервюта при всяко проучвателно посещение. Първичната крайна точка е промяна в CDRS-R необработения резултат от изходното ниво до седмица 12. Това проучване е регистрирано в EudraCT, 2015-002181-23.

Находки: Между 23 февруари 2016 г. и 14 януари 2020 г. 466 лица бяха оценени за допустимост и от 400 включени пациенти, 396 (247 [62%] момичета, 149 [38%] момчета; средна възраст 13,7 години [SD 2·7]) бяха анализирани (пълен набор от анализи). Основната цел беше постигната; 25 mg/ден агомелатин (n=94, с n=102, получаващи 10 mg/ден) води до подобрение спрямо плацебо (n=101) в CDRS-R суров резултат от 4,22 (95% CI 0,63–7·82; p=0·040) за 12 седмици, с подобен ефект за флуоксетин (n=99), установявайки чувствителността на анализа. Общият ефект е потвърден при юноши (n=317), но не и при деца (n=79). Не са наблюдавани неочаквани ефекти за безопасност при агомелатин, без значително наддаване на тегло или ефект върху суицидното поведение.

Интерпретация: Това първо проучване в педиатрична популация подкрепя ефикасността на 25 mg/ден агомелатин, в допълнение към психосоциалното консултиране, при лечение на юноши с голямо депресивно разстройство, без неочаквани събития за безопасност. Това лекарство може да предостави друга възможност в ограничения психофармацевтичен репертоар за лечение на голямо депресивно разстройство.