

Улучшение исхода первого психотического эпизода: обзор

Paolo Fusar-Poli^{1,2}, Patrick D. McGorry³, John M. Kane⁴

¹Early Psychosis: Interventions and Clinical Detection Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK, ²OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK, ³Orygen, the National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Parkville, Australia; Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia, ⁴Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, USA; Departments of Psychiatry and Molecular Medicine, Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, NY, USA

Перевод: Пикиреня Л.Ю., Пикиреня В., г. Минск; Магомедова Г.Ш., г. Москва
Редактура: к.м.н. Захарова Н.В., г. Москва.

Исход психического заболевания связан сотяаженностью семейного, социального, клинического и личностного анамнеза. Достижение благоприятного исхода – задача не только клиническая, но и социальная. Недавние успехи в научных исследованиях открывают новые возможности для улучшения исхода заболеваний, диагностированных на ранних стадиях развития. В этой статье подробно анализируются такие возможности, обобщаются современные данные с упором на современные достижения и перспективные направления клиники первого эпизода. Обсуждаются меры первичной универсальной профилактики психоза на уровне всего населения. Представлены данные исследований первичной частичной профилактики в бессимптомных подгруппах (этап 0). Подведены итоги частичной первичной профилактики у лиц с высоким риском развития психоза (этап 1), а также проблемы и ограничения ее применения в клинической практике. Обсуждаются стратегии раннего вмешательства и вторичной частичной профилактики при первом психотическом эпизоде, (этап 2) с упором на минимизацию продолжительности нелеченного психоза, улучшение ответа на лечение, повышение удовлетворенности пациентов лечением, лечение коморбидной зависимости от психоактивных веществ и предотвращение рецидивов. Стратегии раннего вмешательства и третичной профилактики во время неполного выздоровления (этап 3) дополнительно обсуждаются, в частности, в отношении преодоления резистентности к лечению, повышению уровня социального благополучия с уменьшением бремени на семью, лечения сопутствующей зависимости от психоактивных веществ, предотвращение множественных рецидивов и прогрессирования заболевания. В заключение, для улучшения исхода сложного гетерогенного психотического синдрома, необходимы комплексные модели, интегрирующие схему стадирования и скоординированные программы специализированного ухода, которые предлагают превентивные вмешательства в группах высокого риска. Только систематическое внедрение этих моделей медицинской помощи в национальные системы здравоохранения сделает эти стратегии доступными для 23 миллионов человек во всем мире, страдающих от самых тяжелых психических расстройств.

Ключевые слова: психоз, шизофрения, риск психоза, клинический высокий риск, первый психотический эпизод, универсальная профилактика, избирательная профилактика, профилактика по показаниям, исходы, клиническое стадирование

(World Psychiatry 2017;16:251–265)

Психотические расстройства, такие как шизофрения, распространены во всем мире и насчитывают более 23,6 миллионов случаев по данным на 2013 год¹. Каждый второй человек, живущий с шизофренией, не получает должной помощи². Такие показатели, как малый процент выздоровления (один из семи³), частая инвалидизация (11-я причина инвалидности во всем мире на 2013 год¹) после первого психотического эпизода, не улучшались за последние семьдесят лет в рамках оказания стандартной клинической помощи^{1,3}. Несмотря на то, что существующие психофармакологические методы лечения могут уменьшить проявление некоторых симптомов, они все же мало влияют на исход болезни⁴.

Ежегодные национальные расходы на население, страдающего шизофренией, колеблются от 94 млн. долларов до 102 млрд. долларов по всему миру, что составляет до 1,65% от валового внутреннего продукта⁵. Кроме того, риск смертности от различных причин выше в два раза у людей с психотическими расстройствами по сравнению с общим уровнем в популяции (коэффициент риска 2,54)⁶. Таким образом, очевидно, есть четкая клиническая и социальная потребность в улучшении результатов психоза.

Современные достижения научных исследований открывают новые возможности оказания помощи для улучшения исхода, особенно, в критический период первого психотического эпизода (около 2 лет до 7 и 3 года после начала психоза⁸). Далее будут подробно рассмотрены эти возможности, обобщены современные данные, с упором на последние открытия и перспективные направления исследований клиники первого эпизода.

В качестве основной концепции мы примем пересмотренный вариант схемы клинического стадирования⁹ (таблица 1). В основном рассмотрение будет проходить на примере неаффективных психозов, хотя некоторые моменты могут также применяться к другим видам психозов.

ПЕРВИЧНЫЕ ПРЕВЕНТИВНЫЕ МЕРЫ

Меры, применяемые в области психического здоровья, направленные на увеличение психологического благополучия, компетентности и устойчивости населения в целом, а также создание благоприятных условий жизни и комфортной атмосферы рассматриваться в настоящей статье не будут.

Первичная профилактика направлена на снижение частоты симптомов и, в конечном счете, предотвращении развития и прогрессирования психических расстройств¹⁰. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила три категории первичной профилактики¹¹: универсальная профилактика, ориентированная на население в целом или на те группы людей, в которых не было обнаружено индивидуального риска; частичная профилактика, ориентированная на отдельных лиц или группы населения с повышенным риском развития психического расстройства; и профилактика по показаниям, нацеленная на людей с высоким риском развития психического расстройства, у которых можно обнаружить минимальные признаки или симптомы – предвестники психического расстройства.

Универсальная профилактика психоза

Общая первичная профилактика должна осуществляться в форме проведения безопасных, охватывающих все насе-

Клиническая стадия	Определение	Цели профилактической работы	Мероприятие
0	Асимптоматический генетический риск	Преморбидная	Селективная первичная профилактика Улучшение грамотности в области психического здоровья Семейное психообразование
1a	Негативные и когнитивные симптомы	CHR-P	Показанная первичная профилактика Формальная грамотность в области психического здоровья Семейное психообразование Активное сокращение злоупотребления веществами
1b	Малые психотические симптомы	CHR-P	Показанная первичная профилактика Семейное и индивидуальное психообразование Активное сокращение злоупотребления веществами Профессиональная поддержка Психотерапия
1c	Непродолжительные ремитирующие психотические эпизоды	CHR-P	Показана первичная профилактика То же, что и для 1b Активное наблюдение
2	Развернутый FEP	Раннее полное восстановление	Раннее вмешательство и вторичная профилактика Семейное и индивидуальное психообразование Психотерапия Активное сокращение злоупотребления веществами Атипичные антипсихотики и другие препараты Профессиональная реабилитация
3a	Одиночный рецидив психотического расстройства	Позднее / неполное восстановление	Раннее вмешательство и третичная профилактика То же, что и для 2, но с акцентом на профилактику рецидивов и признаки раннего предупреждения
3b	Множественные рецидивы	Позднее / неполное восстановление	Раннее вмешательство и третичная профилактика То же, что и для 2, но с акцентом на долгосрочную стабилизацию
3c	Неполное восстановление после первого эпизода	Позднее / неполное восстановление	Раннее вмешательство и третичная профилактика То же, что и для 3a; применение клозапина в случае резистентности к лечению
4	Тяжелое, стойкое или ремитирующее заболевание	хроническое состояние	Сопровождающие процедуры То же, что и для 3a-c, но с акцентом на социальное участие, несмотря на существующую несостоятельность

CHR-P – clinical high risk for psychosis – высокий риск развития психоза

Мероприятия	Подтверждающие данные	Мишень/объект изучения
Применение фосфатидилхолина в перинатальный период	Рандомизированное контролируемое исследование ¹³	Электрофизиологические биомаркеры развития новорожденных
Мероприятия, проводимые на уровне школы	Рандомизированные контролируемые исследования ^{14,15}	Враждебное отношение, виктимизация, наличие предубеждений, отношение к жертвам буллинга, проявление сочувствия по отношению к жертвам буллинга
Применение N-ацетилцистеина в фетальный и неонатальный периоды	Рандомизированное контролируемое исследование ¹⁶	Биомаркеры нейровоспаления и нейропротекции
Применение N-3 полиненасыщенных жирных кислот	Обзор ¹⁷	Биомаркеры нейровоспаления
Применение витаминов группы А, D, В, фолиевой кислоты	Оригинальное исследование, метаанализ ^{18, 19}	Биомаркеры нейровоспаления
Использование сульфорафана	Обзор ²⁰	Биомаркеры оксидантного стресса
Пребиотики	Обзор ²¹	Дисбиоз микробиоты
Мероприятия, проводимые на уровне школы	Рандомизированное контролируемое исследование, обзор ^{22, 23}	Злоупотребление психоактивными веществами
Физические упражнения	Оригинальные исследования ²⁴⁻²⁷	Мозговые пластичность, структура, связность, когнитивное функционирование

ление, мероприятий, способствующие нормальному развитию. Исследования в этой области все еще находятся в зачаточном состоянии, поскольку не были выявлены точные патофизиологические механизмы, на которые они должны быть направлены¹².

Недавно провели передовое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование диетических фосфатидилхолиновых добавок, где принимали участие здоровые беременные женщины, начиная со второго три-

местра срока и до третьего месяца послеродового периода включительно¹³. Интервенции были направлены на коррекцию задержек развития головного мозга, которые могут развиваться перинатально, и которые были выявлены с помощью электрофизиологических биомаркеров. Данные процедуры проходили без значительных побочных эффектов и доказали эффективность этого подхода.

Хотя для подтверждения этих первоначальных результатов необходимо провести более крупные исследования,

Таблица 3. Наиболее значимые факторы риска окружающей среды, подтвержденные данными метаанализа ряда литературных источников

Тип внешнего фактора риска	Мета-анализ связи с психозом	Тип связи: значение (95% CI)
Наследственные факторы риска	Наследственная отягощенность психозами ²⁹	RR: 7,87 (4,14-14,94)
	Наследственная отягощенность аффективными расстройствами ²⁹	RR: 6,42 (2,20-18,78)
	Преклонный отцовский возраст ³⁰	RR: 2,22 (1,46-3,37) ^a
Перинатальные факторы риска	Осложнения беременности ³¹⁻³³	OR: 2,44 (1,13-5,26) ^b
	Аномальный рост и развитие плода ^{31,32}	OR: 3,89 (1,40-10,84) ^c
	Осложнения при родах ^{31,32}	OR: 2,21 (1,38-3,54) ^d
	Грипп при беременности ³³	RR: 1,56 (1,05-2,32)
	Время года рождения ³⁴	OR: 1,07 (1,05, 1,08)
Социальные факторы риска	Этническое меньшинство ³⁵⁻³⁷	RR: 4,7 (3,3-6,8) ^e
	Статус иммигрантов первого и второго поколений ³⁸	IRR: 2,3 (2,0-2,7) ^f
	Урбанизация ³⁹	OR: 2,37 (2,01-2,81)
Поздние факторы риска	Инфекции ⁴⁰⁻⁴²	OR: 2,70 (1,34-4,42) ^g
	Травма головного мозга ⁴³	OR: 1,65 (1,17-2,32)
	Дефицит витамина D ⁴⁴	OR: 2,16 (1,32-3,56)
	Ежедневное употребление табака ⁴⁵	OR: 2,18 (1,23-3,85)
	Злоупотребление коноплей ⁴⁶	OR: 3,90 (2,84-5,34)
	Детская травма и неблагоприятные факторы ⁴⁷	OR: 2,75 (2,17-3,47)
	События из взрослой жизни ⁴⁸	OR: 3,19 (2,15-4,75)
	Преморбидный IQ ^{49,50}	OR: 4,78 (3,19-7,13) ^h

RR – соотношение рисков, OR – соотношение шансов, IRR – коэффициент заболеваемости
^aвозраст > 55, ^bгестационный возраст <37 недель, ^cмасса тела при рождении <2000g, ^dиспользование инкубатора или реанимационного аппарата, ^eЧернокожий африканец vs Белый британец, ^fмигранты первого поколения, ^gтоксоплазма гонди, ^hIQ <70. Некоторые из этих факторов риска могут также включать генетический компонент.

дальнейшее изучение этой области является целесообразным в ближайшие десятилетия. Возможные варианты для проведения исследования по общей профилактике психоза и собранные данные, ожидающие подтверждения в будущем, перечислены в таблице 2.

Бессимптомный (асимптоматический) генетический риск (стадия 0)

Клиническое стадирование (таблица 1) обеспечивает основу для исследований ранних преморбидных вмешательств с перспективой изменения течения развития болезни после первого психотического эпизода. Вмешательства на данном этапе могут быть нацелены на ранние факторы риска, такие как родительские, перинатальные, социальные, или более поздние факторы риска, действующие до манифестации симптомов и обращения пациента за помощью²⁸, более подробно факторы риска перечислены в таблице 3.

В настоящее время не существуют надежных и эффективных превентивных мер для снижения риска психоза у здоровых людей, подверженных воздействию окружающей среды⁵¹. Основной жизнеспособной стратегией является наблюдение и помощь детям, рожденным в семьях пациентов с шизофренией, но по данным наблюдений, психоз развивается лишь у 10% лиц из этих семей⁵¹. Повышение уровня грамотности в области психического здоровья в указанных группах риска может быть наиболее эффективной стратегией вмешательства, направленной на предотвращение или облегчение психоза (таблица 1).

Группа повышенного риска развития психоза (CHR-P, Clinical high risk for psychosis этап 1a-c)

Современные данные

Введение около двух десятилетий назад⁵⁵ в практику полустандартизированных интервью, выявляющих признаки и симптомы-маркеры повышенного риска развития психоза⁵²⁻⁵⁴, позволило выявлять группу населения с клинически значимым высоким риском развития заболевания, до манифестации психотического заболевания (CHR-P)⁵⁶. Эти

люди, по сравнению с участниками контрольной группы, изначально имеют функциональные нарушения⁵⁷ и у них есть 20% риск (95% CI: 17% -25%) развития психоза в течение 2 лет⁵⁸. Наиболее высокий риск приходится на первые два года инициального этапа⁵⁹ и является характерным для развития психотических расстройств, но не для возникающих спонтанно заболеваний непсихотического типа^{60,61}. Тем не менее, меньше половины тех, у кого не развивается психоз, в конечном итоге перейдут в полную ремиссию (35% в общей когорте)⁶², однако при последующем наблюдении у них проявляются сопутствующие заболевания (которые уже присутствовали изначально⁶³⁻⁶⁵) и функциональные нарушения⁶⁴. Клинические мероприятия, проводимые CHR-P были признаны важными для вмешательства в развитие психоза на ранней стадии⁶⁶⁻⁶⁸ – как, например, указано в руководящих принципах UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁶⁹, а также стандартных программах Access and Waiting Time (AWT) Национальной службы здравоохранения Великобритании⁶⁷.

Концептуально, хотя большинство индивидов CHR-P (73%) изначально имели сопутствующее заболевание по DSM-IV^{63,70}, проводимые процедуры все равно считаются профилактическими⁷¹ (показанными), поскольку эти люди были отобраны по принципу наличия ранних признаков или симптомов риска развития психоза.

Проводимые профилактические процедуры среди людей CHR-P могут улучшить исход первого эпизода психоза посредством следующих механизмов: а) отсрочить или предотвратить начало первого эпизода; б) улучшить схему получения услуг и снизить сопутствующие патологии; в) сократить время течения нелеченного психоза (DUP); и д) улучшить схему раннего выявления и снизить интенсивность/смягчить тяжесть случаев первого эпизода (вторичная профилактика).

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с CHR-P позволяет предположить, что краткосрочные (6-12 месяцев) психологические вмешательства могут вдвое снизить риск наступления заболевания на протяжении 12 месяцев⁷². Однако профилактические

ский эффект не распространяется на более длительный период (24 месяца и более); поэтому данные выводы следует интерпретировать с осторожностью, так как они могут указывать скорее на отсрочку наступления психоза, а не на предотвращение его возникновения. В испытаниях не было исследовано, может ли долгосрочное обеспечение целенаправленных вмешательств привести к стойкому положительному результату. Более того, три крупнейших исследования превентивных вмешательств у лиц с высоким уровнем риска развития психоза, дали отрицательные результаты, возможно, из-за низкой мощности⁷³⁻⁷⁵. В настоящее время нет одобренных превентивных мер, которые бы достоверно влияли на развитие и течение заболевания в долгосрочной перспективе¹².

Организация групп CHR-P значительно повышает уровень доверия и взаимодействия⁷⁶, что полностью удовлетворяет ее участников. Кроме того, большинство людей из CHR-P имеют коморбидные расстройства, которые сами по себе не являются поводом для обращения к специалистам общего психиатрического профиля, но формирование CHR-P групп предполагает обеспечение профессиональной помощи и поддержки как самих пациентов, так и их семей, что также улучшает течение и прогноз подобных сопутствующих заболеваний.

У пациентов, состоящих в группе CHR-P, и у которых впоследствии развивается расстройство, значительно снижена продолжительность психотического эпизода (в среднем 11 дней) по сравнению с пациентами, которые не обращались в клинику до появления первого приступа (длительность наблюдения составила приблизительно 1 год)⁷⁷. По сравнению с пациентами, обращающимися к специалистам при первом эпизоде, пациенты, наблюдавшиеся на стадии CHR-P, реже нуждаются в госпитализации после наступления психоза (46% против 68%) и с меньшей вероятностью будут недобровольно госпитализированы в краткосрочной перспективе (30% против 62%)⁷⁷.

Наконец, организация CHR-P групп может быть полезной для выявления случаев первого эпизода и для оказания вторичной профилактики. Фактически, треть пациентов, состоявших в CHR-P, уже обнаруживали некоторые психотические расстройства при первичном обследовании⁷⁸. Пациенты с первым эпизодом, наблюдающиеся в рамках группы CHR-P, меньше по времени находились в больнице (менее 17), были быстрее диагностированы (-74,5 дней), реже госпитализировались (коэффициент заболеваемости = 0.49), и реже были принудительно госпитализированы (коэффициент риска = 0.52) по сравнению с пациентами, впервые обратившимися за помощью при возникновении первого эпизода⁷⁸. Однако эти выводы могут подвергаться сомнению из-за наличия возможной систематической ошибки выборки, что обсуждается ниже.

Проблемы и перспективы решения

Даже если предположить, что эффективное профилактическое лечение, положительно влияющее на течение болезни, может быть обнаружено в следующем поколении интервенционных исследований, влияние лечения пациентов в стадии CHR-P на исход первого психотического эпизода все еще неоднозначно. Это в основном связано с тем, что потенциальные преимущества первичной профилактики на стадии CHR-P на практике ограничены сложностью выявления и лечения всех лиц, подверженных риску развития расстройства.

Как выявить CHR-P лиц из числа пациентов, получающих вторичную психиатрическую помощь?

Настоящие руководства рекомендуют, чтобы оценка CHR-P была в первую очередь предложена лицам, которые «уже страдают от психических проблем и обращаются по

поводу них за помощью»⁷⁹. Эти люди представляют собой исключительно плодотворную почву для возможностей профилактических вмешательств, поскольку они уже находятся в контакте со службами вторичного психиатрического обслуживания. К сожалению, только 5,19% от общего числа пациентов с первым психотическим эпизодом, обращающихся в службы вторичного психиатрического обслуживания, выявляются и курируются в дальнейшем как члены групп CHR-P соответствующей службой (CHR-P служба), которая несколько лет назад стала частью местной национальной системы здравоохранения⁸⁰.

Такие показатели неутешительны, так как, судя по ним, влияние CHR-P службы на исходы первого психотического эпизода минимально, и у 95% людей, неохваченных данной службой, в конечном итоге развивается психоз. Таким образом, очень важно увеличить процент населения, подверженного риску развития психоза, курируемого службой CHR-P. Недавно были разработаны и успешно внедрены интернет-ресурсы, направленные на борьбу с этой проблемой (www.psychosis-risk.net)⁸⁰. Поскольку подавляющее большинство (91%) пациентов, курируемых в службах первого эпизода, впервые обращались к специалистам в рамках вторичной психиатрической помощи⁸¹, использование данных ресурсов может существенно расширить возможности профилактических вмешательств для большинства лиц, подверженных риску, и повысить эффективность влияния CHR-P службы на исходы первого психотического эпизода.

Каким образом выявлять CHR-P лиц вне психиатрической службы?

Не рекомендуется использовать подход адаптированный к людям с CHR-P вне клиники или для скрининга, так как его низкое воздействие на психоз⁵² приводит к существенному ухудшению выявления риска его развития⁸², что способствует проведению маломощных клинических испытаний⁷⁵ и слабой клинической значимости профилактических мероприятий^{2,83-85}. Например, использование оценки CHR-P среди подростков, не нуждающихся в помощи, связано с риском возникновения психоза только у 2% из них в течение 2,5 лет⁸⁶.

В то же время важно и в дальнейшем изучать пользу расширенного использования оценки CHR-P для групп населения, не нуждающихся в услугах психиатрической помощи, для повышения выявления случаев риска. Возможные решения могут включать использование мета-аналитической номограммы Фагана⁵² или моделей стратификации⁸⁴, которые недавно стали использоваться для оценки степени риска для групп, проходящих анализ на CHR-P.

Эффективный подход может основываться на использовании последовательных методов тестирования⁸⁷. Последовательное использование скрининговых инструментов и оценки CHR-P у подростков из общей когорты, не нуждающихся в помощи, могут помочь в выявлении тех, кто находится в потенциальной группе риска развития психоза в последующие годы⁸⁸. Последовательное тестирование соответствует модели клинических стадий и может быть дополнительно улучшено моделями первичной медико-санитарной помощи, разработанными для обеспечения доступа к ним молодым людям со школы и различных сообществ (см. <https://www.headspace.org.au>).

Инновационные стратегии для выявления лиц, не нуждающихся в помощи, и находящихся в группе риска развития психоза, могут также включать использование технологий интернет-здравоохранения, например, на основе семантического анализа сообщений в социальных сетях.

Возможно ли применять стратифицированные методы лечения к подгруппам CHR-P?

Успехи в этой области могут быть связаны с разработкой стратифицированных профилактических методов лечения,

направленных на различные клинические стадии CHR-P (а, b или c), которые могут иметь разные характеристики в отношении процессов и прогноза заболевания⁸⁹. С учетом возрастающего риска (клиническая стадия 1a: 3% через 2 года⁵⁸, клиническая стадия 1b: 19% в течение 2 лет⁵⁸, клиническая стадия 1c: 39% в течение 2 лет⁵⁸ и 51% в течение более 3 лет⁹⁰) и тяжести симптомов⁹¹ (индивиды в клинической стадии 1c формально соответствуют критериям МКБ острого психотического расстройства⁹²), профилактические мероприятия для клинической стадии 1a могут быть дополнены специфической психотерапией и индивидуальным психообразованием, применяемыми для клинической стадии 1b.

Эти виды лечения могут быть также дополнены более интенсивным или пристальным мониторингом для клинической стадии 1c, которая характеризуется короткими и саморедуцирующимися психотическими эпизодами, длительность которых не превышает нескольких недель (например, длится менее 4 недель)⁹⁰. В соответствии с моделью клинических стадий, стадия 1c является менее тяжелой по сравнению с клинической стадией 2, пациенты которой перенесли первый эпизод шизофрении, где без антипсихотического лечения невозможно перейти в состояние ремиссии и где существует более высокий риск развития рецидивов⁹⁰.

РАННЕЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО И ВТОРИЧНЫЕ/ТРЕТИЧНЫЕ МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Клинически завершённый первый психотический эпизод с ранним выздоровлением (стадия 2)

Современные данные

Этап 2 объединяет острую фазу или манифест психоза, с «флоридными» психотическими симптомами (позитивная симптоматика сохраняется более четырех недель, по критериям NICE Quality Standard 10293) и раннюю фазу реконвалесценции или постпсихотическую фазу, длительностью 6-12 месяцев.

Восстановлением (recovery) принято обозначать ремиссию высокого качества – с низкими показателями тяжести позитивной и негативной симптоматики (PANSS < 3, SAPS/SANS < 3, BPRS < 3), длительностью не менее 6 месяцев⁹⁴ с полным возвратом к преморбидному функционированию в основных областях повседневной жизни⁹⁵. Раннее вмешательство и вторичные профилактические мероприятия на этапе 2 могут улучшить исход первого психотического эпизода посредством следующих механизмов: а) сокращение длительности нелеченого психотического эпизода (DUP); б) улучшение ответа на лечение; в) улучшение благосостояния, функционирования и социальных навыков с уменьшением бремени семьи; г) лечение коморбидной зависимости от психоактивных веществ; д) вторичная профилактика прогрессирования заболевания.

Длительный DUP связан с плохим симптоматическим исходом, более тяжелой положительной и отрицательной симптоматикой, меньшей вероятностью ремиссии, плохим социальным функционированием и состоянием в целом, но не влияет на занятость, качество жизни или стационарное лечение⁹⁶. Метааналитические корреляции по величине малы ($r = 0,13-0,18$), но стабильны⁹⁶. Поскольку большая часть DUP связана с задержкой в получении процедур раннего вмешательства и оказанием необходимой помощи⁹⁷, в Великобритании, по крайней мере, этот фактор может изменяться даже во время клинической стадии 2. Кампании по информированию общества о психозе, включая публичное освещение и вовлечение всех его членов, включая службу направленного оказания психиатрической помощи

молодежи, могут вдвое уменьшить DUP по сравнению со стандартной процедурой выявления заболевания (в среднем 104 vs. 285 дней)⁹⁷.

Помимо воздействия на DUP, вмешательство на стадии 2 может быть связано с существенным улучшением ответа на лечение. Систематический анализ литературы, обобщающий результаты рандомизированных контролируемых исследований комплексных многокомпонентных ранних вмешательств для пациентов, перенесших первый эпизод психоза, представлен в таблице 4. Многокомпонентные вмешательства были основаны на комплексном использовании антипсихотических препаратов^{98-100,102,105-108}, психотерапевтических методов лечения^{98-100,105-108}, семейной и профессиональной поддержки^{98,99,102,105,107}. Небольшие исследования показали отсутствие или минимальный положительный эффект указанных методов на клинический исход^{99,100,110}. Крупномасштабные исследования показали значительное краткосрочное (то есть до 24 месяцев) улучшение ответа на лечение в рамках специализированных комплексных методик раннего вмешательства по сравнению со стандартной помощью на популяционном уровне. В идеале ответ на комплексные методы лечения характеризовался более низким уровнем отказа от лечения^{98,102,105}; снижением позитивных^{100,102,107}, и негативных^{100,102} и общих психопатологических¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ симптомов; сокращением срока госпитализации^{98,107}, снижением доз антипсихотических препаратов¹⁰² и улучшением функционирования¹⁰⁶.

Специализированные методы вмешательства на стадии 2 связаны с большей удовлетворенностью пациентов лечением¹⁰² и субъективной оценкой благополучия^{105,106}, повышением мотивации, любознательности и эмпатии (эмоционально-интеллекта)¹⁰⁵. Эти улучшения привели к повышению качества жизни¹⁰⁵ и к вовлеченности в учебу или работу^{105,107}, и общему снижению бремени на членов семьи¹⁰². Семейная терапия (Family interventions) для первого психотического эпизода является неотъемлемым компонентом лечения, может быть благоприятна в качестве отдельного способа специализированной помощи на протяжении более чем 12 месяцев для поддержки членов семьи¹¹¹.

Пагубное влияние наркозависимости на долгосрочный исход психоза хорошо известно, тяжесть зависит от дозы¹¹². Имеющиеся исследования подтверждают, что можно уменьшить злоупотребление наркотиками в период первого психотического эпизода со специализированной помощью при раннем обращении¹⁰². Рандомизированные контролируемые исследования рассматривают напрямую эффективность поведенческой терапии (behavioural intervention) для сокращения употребления каннабиса среди молодых людей, курируемых службой первого психиатрического звена^{113,114}. Наконец, вмешательства на данном этапе имеют решающее значение для вторичной профилактики прогрессирования болезни до стадии 3, в частности для предотвращения появления второго психотического эпизода (3a). Это важно, поскольку рецидивы мешают нормальному социальному функционированию и профессиональному развитию пациентов, страдающих от первого эпизода психоза¹¹⁵.

Проблемы и перспективы решения

Несмотря на то, что специализированные мероприятия для первого эпизода психоза могут значительно улучшить его последствия, и в целом их проведение носит рекомендательный характер¹¹⁶, все же существуют некоторые явные сложности.

Являются ли специализированные интегрированные мероприятия раннего вмешательства эффективными в предотвращении рецидивов?

Несмотря на преимущества проведения специализированных комплексных мероприятий раннего вмешательства,

Таблица 4. Рандомизированные контролируемые исследования эффективности специализированных комплексных процедур для проведения раннего вмешательства при первом эпизоде психоза

Авторы	Вмешательство	Контроль	Группа лечения (N)	Контрольная группа (N)	Время наблюдения (месяцы)	Результат
Craig et al. ⁹⁸	Специализированное интегрированное раннее вмешательство (антипсихотики, когнитивно-поведенческая терапия, семейное консультирование, профессиональная помощь)	Лечение в рамках помощи сообщества	71	73	18	Разницы в рецидиве, сокращении психиатрической госпитализации и отчужденности не обнаружено
Kuipers et al. ⁹⁹	Специализированное интегрированное раннее вмешательство (атипичные антипсихотики, когнитивно-поведенческая терапия, вмешательство в семейные взаимоотношения, профессиональная помощь)	Лечение в рамках помощи сообщества	32	27	12	Никаких существенных преимуществ, включая психиатрическую госпитализацию не было выявлено
Grawe et al. ¹⁰⁰ Sigrúnarson et al. ¹⁰¹	Специализированное интегрированное раннее вмешательство (семейное психообразование и терапия, управление кризисом в семье, когнитивная поведенческая терапия, применение антипсихотиков)	Лечение в рамках помощи сообщества	30	20	24 168	В течение 24 месяцев снижены отрицательные и положительные симптомы; преимущества относительно психиатрической госпитализации или рецидивов не были выявлены. Не обнаружено существенного долгосрочного эффекта.
Petersen et al. ¹⁰² Bertelsen et al. ¹⁰³ Secher et al. ¹⁰⁴	Специализированное интегрированное раннее вмешательство (семейное психообразование, обучение навыкам социального взаимодействия, применение антипсихотиков)	Лечение в рамках помощи сообщества	275	272	12, 24, 60, 120	В течение 12 месяцев сокращение госпитализации. В течение 24 месяцев наблюдалось улучшение в положительной и отрицательной симптоматике, уменьшение злоупотребления психоактивных веществ, улучшение реакции на лечение; требовалась более низкая дозировка антипсихотических препаратов, наблюдалась более высокая удовлетворенность пациентами от лечения, снижение нагрузки на семью; влияния на психиатрическую госпитализацию выявлено не было. Через 60 месяцев многие положительные эффекты исчезли; большее число пациентов стали жить независимо. В течение 120 месяцев большинство положительных эффектов уменьшилось или исчезло.
Kane et al. ¹⁰⁵	Специализированное интегрированное раннее вмешательство (семейное психообразование, индивидуальная терапия, ориентированная на психологическую устойчивость, поддержка занятости и образования, применение антипсихотиков)	Лечение в рамках помощи сообщества	223	131	24	Снизилось состояние отчужденности, улучшение качества жизни, благополучия и общей психопатологии, более активное вовлечение в работу и учебу, отсутствие влияния на психиатрическую госпитализацию
Ruggeri et al. ¹⁰⁶	Специализированное интегрированное раннее вмешательство (когнитивная поведенческая терапия, работа с семьей, ведение больных, применение антипсихотиков)	Лечение в рамках помощи сообщества	272	172	9	Снижение общей тяжести симптоматики, улучшение функционирования и эмоционального благополучия; влияние на психиатрическую госпитализацию или отчуждение выявлено не было
Srihari et al. ¹⁰⁷ Chang et al. ¹⁰⁸	Специализированное интегрированное раннее вмешательство (применение антипсихотиков, семейное воспитание, когнитивно-поведенческая терапия, профессиональная поддержка)	Лечение в рамках помощи сообщества	60	57	24	Снижение уровня психиатрической госпитализации, положительная и общая психотическая симптоматика, улучшение уровня профессионального вовлечения, отсутствие влияния на функционирование

Таблица 4. Рандомизированные контролируемые исследования эффективности специализированных комплексных процедур для проведения раннего вмешательства при первом эпизоде психоза (*Продолжение*)

Авторы	Вмешательство	Контроль	Группа лечения (N)	Контрольная группа (N)	Время наблюдения (месяцы)	Результат
Chang et al. ¹⁰⁹	3-летнее специализированное интегрированное раннее вмешательство (мероприятия психосоциального спектра, когнитивно-поведенческая терапия, применение антипсихотиков)	Проведение специализированных интегрированных мероприятий на ранних стадиях в течение 2 лет и постепенное (в течение 1 года) снижение оказания помощи	82	78	12	Улучшение функционирования, снижение уровня отрицательной и депрессивной симптоматики и отчуждения, отсутствие влияния на психиатрическую госпитализацию
Ando et al. ¹¹⁰	Специализированное интегрированное раннее вмешательство	Лечение в рамках помощи сообщества	34	34	9	Влияние на состояние отчуждения, функциональную ремиссию, психиатрическую госпитализацию, самоповреждения, суицидальные попытки, социальные отношения выявлено не было

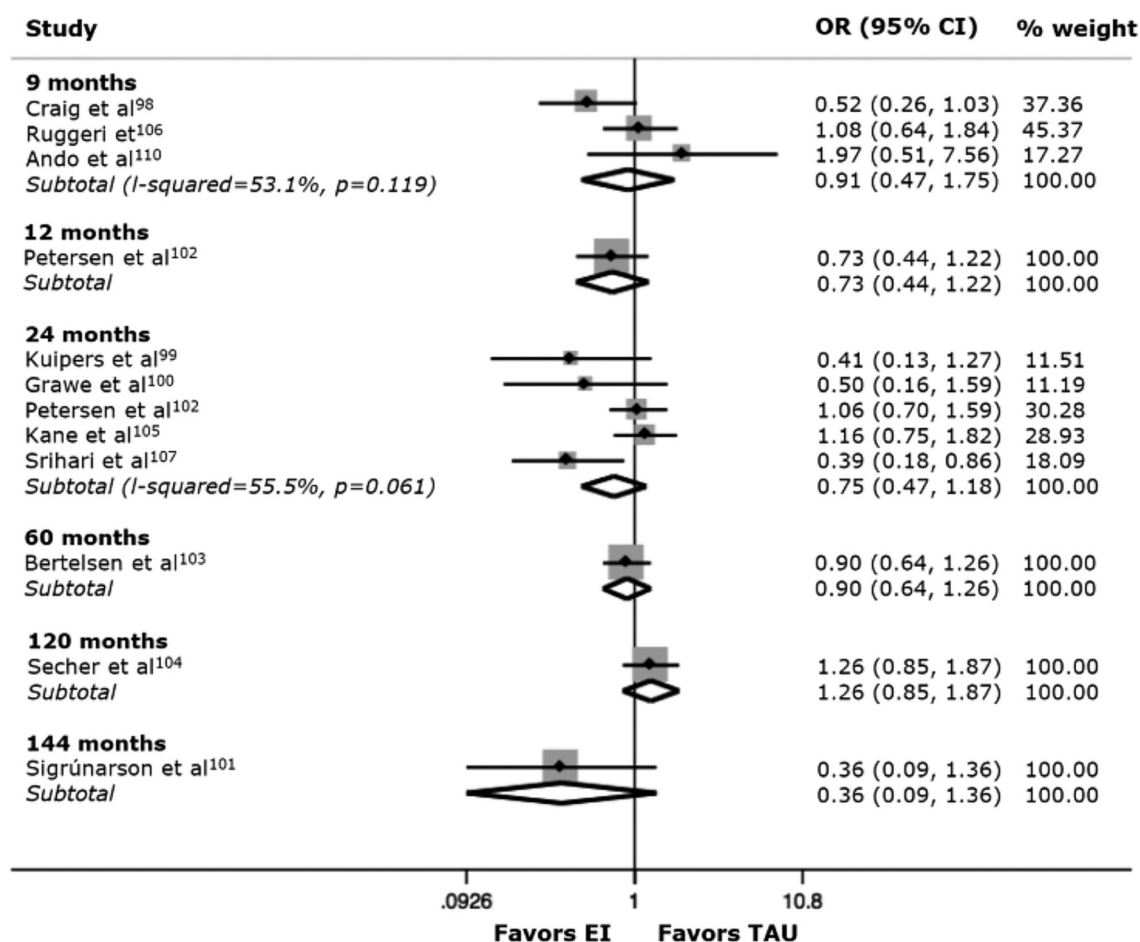


Рисунок 1. Мета-анализ риска возникновения рецидивов (повторной госпитализации) со специализированными интегрированными мероприятиями раннего вмешательства (EI) по сравнению со стандартным оказанием помощи (TAU) в сообществе. Коэффициенты относительного риска ниже 1, указывают на связь сокращенного количества рецидивов с EI, в то время как коэффициенты относительного риска выше 1 указывают на связь сокращенного количества рецидивов с TAU. Значения взяты из анализа случайных эффектов.

у многих пациентов все еще есть повышенный риск перехода ко второму эпизоду психоза, который следует после изначального выздоровления (клиническая стадия 3а). В зависимости от исследования, критерии рецидива варьируются, но наиболее распространенным в современной

литературе является повторная госпитализация в психиатрическую клинику¹¹⁷.

Поскольку рандомизированные контролируемые исследования являются самым лучшим методом оценки процедур по профилактике рецидивов, мы обновили ранее проведен-

ный метаанализ, который включал только три исследования, посвященные риску рецидива / госпитализации в психиатрическую клинику в рамках проведения специализированных мероприятий раннего вмешательства, и сравнили их эффективность с оказанием стандартной медицинской помощи¹¹⁸. В последний анализ мы включили 12 исследований, стратифицированных для разных этапов, как указано в таблице 4.

Мы выявили, что средние показатели рецидивов при обычном лечении, составили 14% (95% CI: 10-20%) в течение 9 месяцев, 49% (95% CI: 29-69%) в течение 24 месяца и 76% (95% CI: 53-90%) в течение более 10 лет, тогда как в рамках специализированных комплексных мероприятий раннего вмешательства эти показатели составили 17% (95% CI: 13-21%) в течение 9 месяцев, 38% (95% CI: 14-66%) в течение 24 месяцев и 54% (95% CI: 36-70%) в течение более 10 лет.

На рисунке 1 показано, что не было данных метаанализов касательно того, что специализированные интегрированные процедуры раннего вмешательства могли существенно улучшить соотношение шансов для рецидива по сравнению со стандартным оказанием помощи на любом этапе. Эти отрицательные результаты соответствуют натуралистическим исследованиям, которые показывают, что примерно 50% случаев рецидива первого эпизода неаффективного психоза происходят как минимум один раз (клиническая стадия 3a), а 34% имеют множественные рецидивы (клиническая стадия 3b). Комплаентность (соотношение шансов 2,9) и диагноз шизофрении (отношение шансов 2,2) были наиболее точными предикторами первого рецидива¹¹⁹.

Эти результаты также согласуются с недостаточным количеством доказательств влияния антипсихотиков на предотвращение рецидивов в долгосрочной перспективе и с данными мета-анализов, указывающих на то, что за последние десятилетия общий уровень долгосрочного восстановления после первого эпизода психоза по всему миру улучшился незначительно³. Еще многое предстоит сделать для того, чтобы разработать эффективные комплексные методы лечения третичного предотвращения рецидива при раннем психозе.

Следует ли использовать инъекции пролонгированных антипсихотических препаратов на ранних этапах?

Согласно международным принципам лечения первого эпизода психоза, для предотвращения рецидива, рекомендуется продолжать применение антипсихотических препаратов в течение как минимум 1-2 лет¹²⁰. Самый точный мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований в отношении применения антипсихотических препаратов среди пациентов с первым эпизодом показал наличие 26% риска рецидива в терапевтической группе, по сравнению с 61% риском в плацебо контролируемой группе в течение 1 года (отношение риска = 0,47)¹²¹.

Поскольку антипсихотические препараты для предотвращения рецидива эффективны в краткосрочной перспективе, а несоблюдение режима приема препаратов является устранимым фактором риска, то при лечении психоза на клинической стадии 2 раннее введение пролонгированных инъекционных антипсихотиков является целесообразным¹²². Инъекционные пролонгированные антипсихотики превосходят плацебо не только в отношении профилактики рецидива, но и для уменьшения симптоматики у остро больных пациентов с выраженным психозом¹²².

Тем не менее, согласно семи независимым мета-анализам доступных рандомизированных контролируемых исследований, включающих также данные по одному случаю психоза, диагностированного недавно (только три исследования, в которых изучались пациенты с диагнозом психоза, установленного в период 1-5 лет)¹²³, не было обнаружено

доказательств того, что инъекционные пролонги повышает эффективность профилактики рецидивов, по сравнению с пероральными антипсихотиками¹²⁴⁻¹²⁹.

Возможно, что с помощью рандомизированных контролируемых исследований изучаются пациенты, которые не являются репрезентативными для реальной клинической практики. В то же время, данные мета-анализов исследований, сравнивающих инъекционные пролонгированные антипсихотики и пероральные антипсихотики у одних и тех же пациентов, которые являются лучшим примером реальной эффективности, выявили веские доказательства превосходства инъекционных пролонгов в предотвращении случаев госпитализации (соотношение риска = 0,43)¹³⁰. Кроме того, поскольку исследования в основном проводились на пациентах с хронической формой заболевания или на пациентах, которые болеют активным психозом уже несколько лет, эффективность инъекционных пролонгов у пациентов с первым эпизодом психоза (клиническая стадия 2) пока не определена. В целом, с точки зрения профилактики рецидивов, пролонги показали такую же эффективность, как и другие способы приема препаратов¹²².

Использование пролонгированных инъекционных форм антипсихотиков у пациентов с первым эпизодом психоза с явными факторами риска развития рецидива (например, с диагнозом шизофрении, несоблюдением приема оральных антипсихотиков, сопутствующими состояниями злоупотребления наркотическими веществами и низкой самооценкой) может существенно улучшить исход первого эпизода психоза.

Как долго следует проводить мероприятия раннего вмешательства?

Что касается профилактики рецидивов, большинство исследований показывают, что эффективность от мероприятий раннего вмешательства, снижается по истечении длительного времени^{101,103,104}, например, при последующем наблюдении в течение более чем 2 лет, однако, эти данные могут быть недостаточно точными. Вероятно, положительный эффект от интенсивного лечения на раннем этапе наблюдается только в том случае, если пациенты продолжают получать специализированную помощь (хотя остается неизвестным какой интенсивности/частоты она должна быть).

В недавнем исследовании сравнивали трехлетний и двухлетний периоды предоставления пациентам специализированной помощи. Дополнительный год значимо повлиял на негативную и позитивную симптоматику, а также на функционирование¹⁰⁸. Это также согласуется с моделью клинической стадийности, в которой симптоматическая нормализация и клиническая стабилизация происходят на более ранней стадии, с последующим постепенным улучшением функциональности, которое происходит позже и для его достижения требуется значительно больше времени.

Если пациентов с первым эпизодом заболевания, которым в течение 1-2 лет оказывалась специализированная помощь в рамках раннего вмешательства, вернуть к первичной медицинской помощи или плохому психологическому сопровождению, это, вероятно, приведет к нарушению первичной эффективности и достигнутых успехов, и, таким образом, вряд ли изменит долгосрочные результаты восстановления.

В настоящее время разрабатывается комплекс процедур длительного действия, охватывающие критический 5-летний период^{8,131}. В большинстве случаев, наверняка, требуется длительное экспертное сопровождение. Что касается других вопросов относительно разнонаправленных требований и бюджетных ограничений, важно отметить, что издержки на комплексное специализированное интегрированное обслуживание, благодаря своей эффективности, превышает оказание стандартной помощи в рамках сообщества¹³²⁻¹³⁴.

Шизофренический спектр vs аффективный спектр при первом эпизоде психоза: есть ли разница?

При первоначальном применении процедур для первого эпизода психоза, формулировка диагноза с точки зрения МКБ или DSM является проблематичной, поскольку клинические признаки заболевания относительно неспецифичны. Однако, согласно рекомендации NICE 1.3.4.3, если у пациента представлен психоз аффективного спектра или психоз с компонентом шизофрении, необходимо следовать различным клиническим протоколам диагностики и фармакологического лечения (например, теми, которые подходят для биполярного расстройства или депрессии)¹²⁰.

Метаанализ, охвативший 14 484 пациентов с первым эпизодом психоза и последующим наблюдением в течение 4,5 лет, выявил высокую прогностическую диагностическую стабильность психозов с шизофренией (0,93; 95% CI: 0,89-0,97) и аффективным психозом (0,84, 95% CI: 0,79-0,89), что сопоставимо также с другими клиническими диагнозами в медицине¹³⁵. В соответствии с моделью клинической стадийности, ретроспективная диагностическая стабильность была низкой для обоих спектров (0,60), что указывает на то, что у многих пациентов с первым эпизодом психоза с пока не характерным для него спектром (например, типом психоза, который ничем больше не выделяется), в конечном итоге проявится шизофрения или аффективный психоз¹³⁵. Поэтому наличие основного диагноза касательно спектрального оттенка шизофрении или аффективного расстройства для психоза может иметь существенное клиническое значение¹³⁶.

Персистирующие симптомы шизофрении являются мощными показателями неблагоприятного исхода (например, в течение 3137 и 10 лет¹³⁸⁻¹⁴⁰) у пациентов с первым эпизодом психоза, у которых коэффициент шансов варьируется от 5,70 до 8,86140. Первоначально поставленный диагноз шизофрении был связан с более высоким риском рецидива в течение 3 лет (соотношение шансов 2.7)¹¹⁹. Худший прогноз изначально установленного диагноза шизофрении нашел подтверждение даже в современных специализированных интегрированных методах раннего вмешательства, что предлагали ультрасовременные способы лечения для улучшения последствий первого эпизода психоза^{119,140,141}. Однако, при общении с пациентами предпочтительнее использовать более широкий термин психоз, а не шизофрению, чтобы показать наличие возможности для его восстановления и различных вариантов исхода.

Как долго следует назначать антипсихотические препараты пациентам в стадии ремиссии?

Поскольку существуют убедительные доказательства эффективности применения антипсихотических препаратов в снижении краткосрочного риска рецидива, было бы разумным рекомендовать применение медикаментозного лечения для всех пациентов с первым эпизодом. Тем не менее, не до конца установлена долгосрочная эффективность лечения антипсихотиками с целью профилактики рецидивов. Кроме того, поскольку неприятие лечения обычно встречается на ранней стадии болезни и в значительной степени зависит от пациента¹⁴², следует рассмотреть более эффективные альтернативные методы¹⁴³. Наконец, причинами для беспокойства можно считать то, что кардиометаболические факторы риска и аномалии присутствуют на ранней стадии болезни и связаны как с психическим расстройством и соответствующим ему, нездоровым образом жизни, так и применением антипсихотических препаратов¹⁴⁴, а также с легкими экстрапирамидными симптомами¹⁴⁵.

Вследствие данных рассуждений, длительное применение антипсихотиков было поставлено под сомнение¹⁴⁶, а прекращение приема антипсихотических препаратов через 1-2

года частично рекомендовано некоторыми клиническими руководствами¹⁴⁷. В двух недавних исследованиях был рассмотрен этот вопрос, здесь сравнивали стратегии продолжения лечения и стратегии прекращения лечения. В краткосрочной перспективе (в течение первых 3 лет) риск рецидива был вдвое выше в группе прекращения по сравнению с группой продолжающегося лечения^{145,148}. Однако, в более долгосрочной перспективе (в течение 7 лет) риск рецидива был приблизительно одинаковый (62% в группе сокращения / прекращения лечения vs. 69% в группе сохранения)¹⁴⁵.

Несмотря на некоторые важные методологические ограничения¹³⁶, было дополнительно установлено, что показатели восстановления и функциональной ремиссии в группе прекращения были вдвое выше, чем в группе продолжения приема препаратов¹⁴⁵. Важно отметить, что пациенты, участвующие в этих исследованиях, имели клиническую или функциональную ремиссию продолжительностью в 6145 или 18148 месяцев (т.е., клиническая стадия 2). Прерывание лечения антипсихотиками до наступления ремиссии (например, для клинической стадии 3) означает, что больше времени уйдет на восстановление и что появится риск позднего рецидива^{149,150}.

В целом, приведенные данные показывают, что действие антипсихотиков в основном симптоматично и вряд ли изменит течение расстройства, и поэтому существует вероятность, что их применение может отсрочить, но не предотвратить рецидив¹². Фактически, более длительные периоды лечения антипсихотическими препаратами до их отмены не уменьшают риск развития рецидива¹⁴³, возвращая симптоматику рецидива в более тяжелую степень, характерную для первого психотического эпизода¹⁴³.

Согласно существующей противоречивой информации по рассматриваемой теме, снижение интенсивности лечения на стадии 2 может быть целесообразным только для подгруппы пациентов, которые достигли клинической ремиссии⁹⁴ и не находятся в стадии высокого риска развития рецидива. Трудность заключается в возможности выявления лиц с невысоким риском до рассмотрения вопроса о сокращении для них лечения¹⁵¹. Таким образом, для разработки более точных моделей стратификации для этих пациентов, необходимо проведение дальнейшего исследования, принимая во внимание наиболее сильные факторы риска развития рецидива: более длительная фаза нелеченого психоза, мужской пол, плохое функционирование и образование, а также диагноз шизофрении^{152,153}.

Недавно проведенный метаанализ показал, что риск рецидива у пациентов с диагнозом шизофрения, достигших клинической ремиссии, а затем прекративших прием антипсихотических препаратов, составил 78% через 24 месяца и 84% в течение более 36 месяцев⁹⁰. Соответственно, было предложено не применять стратегию прекращения приема лечения на пациентах с первым эпизодом психоза, у которых изначально была диагностирована шизофрения¹⁵².

Тем не менее, для безопасного внедрения методов прекращения приема лечения в клиническую практику, необходимо проведение последующих перекрестных и перепроверяемых исследований в будущем. Решением может стать использование психотерапии как в группах прекращения, так и продолжающегося медикаментозного лечения, что может быть более целесообразной и эффективной альтернативой для пациентов, которые решили не принимать антипсихотические препараты¹⁵⁴.

Неполная ремиссия после первого эпизода (стадия 3)

Современные данные

Критический период после начала психоза приходится на клиническую стадию 3. Существует три формы неполной ремиссии: а) рецидив после формирования стойкой ремис-

сии (клиническая стадия 3a); b) множественные рецидивы после устойчивой ремиссии (клиническая стадия 3b); c) отсутствие возврата к преморбидному функционированию и сохранение остаточной симптоматики (клиническая стадия 3c).

Ранние вмешательства и третичные профилактические процедуры на стадии 3 могут улучшить исход первого эпизода психоза посредством следующих механизмов: a) воздействие на резистентность к лечению; b) улучшение общего благополучия и социальных навыков с уменьшением нагрузки на семью; c) лечение сопутствующего злоупотребления психоактивными веществами; d) предотвращение множественных рецидивов и прогрессирования заболевания.

Отсутствие ответа на прием двух разных антипсихотических препаратов, полученных в терапевтических дозах и достаточной продолжительностью¹⁵⁵ означает, что индивид является резистентным к лечению и, таким образом, может находиться в клинической стадии 3c. Приблизительно 30% пациентов с первым эпизодом психоза проявляют слабую реакцию на антипсихотические препараты¹⁵⁶. Раннее выявление случаев резистентности к лечению и назначение клозапина¹⁵⁷ на данной стадии может иметь благотворное влияние на исход болезни, так как сохранили бы личные и социальные аспекты жизни пациентов^{114,158,159}. Мероприятия раннего вмешательства, которые могут улучшить общее благополучие, функционирование и социальные навыки с уменьшением нагрузки на семью, а также на лечение сопутствующего злоупотребления наркотических веществ, аналогичны тем, что характерны для клинической стадии 2.

Предположения о том, что психотические обострения представляют собой активные периоды патологического процесса, который ведет к прогрессированию заболевания («нейротоксическая гипотеза психоза») не всегда верно, эмпирические данные, подтверждающие прогрессирование заболевания после каждого рецидива носят ограниченный характер¹⁴³. Механизмы токсического воздействия/негативного воздействия не были описаны¹⁶⁰, а подтверждающие данные являются противоречивыми¹⁶¹. С одной стороны, на основании ограниченных данных время ремиссии для второго и третьего эпизодов является более длительным¹⁶² прекращение лечения¹⁶³, и эффективная дозировка¹⁶⁴ выше во время последующих эпизодов по сравнению с первым (предполагая снижение эффективности антипсихотических препаратов при повторном введении после рецидива болезни); и длительность рецидива (но не частота) связаны с изменениями в сером веществе головного мозга¹⁶⁵. С другой стороны, как только возобновляется лечение антипсихотиками после рецидива, симптоматика пациентов возвращается на исходный уровень¹⁴⁸, а модель ответа на лечение после одного и нескольких эпизодов не отличается и сильно варьируется^{163,166}. Например, внезапная неэффективность лечения после рецидива проявляется в 16% случаев первого эпизода и в 14% случаев с несколькими эпизодами соответственно^{163,166}, подтверждая более ранний вывод о том, что 1 из 6 пациентов не смогли восстановиться после каждого из своих первых четырех рецидивов, независимо от того, какой характер они имели¹⁶⁷. Наконец, некоторые пациенты (23%) могут быть резистентными к лечению в начале заболевания, перед первым рецидивом¹⁶⁸.

Важно отметить, что несмотря на противоречивые утверждения в отношении прогрессирования заболевания после каждого рецидива ясно, что каждый рецидив представляет собой травматичный опыт, связанный с потенциально серьезными психосоциальными и функциональными последствиями, которые влияют на качество жизни пациента и того, кто за ним ухаживает. К сожалению, не были разработаны и утверждены точные мероприятия для третичной профилактики прогрессирования заболевания со

стадии 3a в стадию 3b (предотвращение повторения рецидивов), поскольку повторные рецидивы не всегда зависят от устранимых факторов риска, такими как несоблюдение режима лечения¹¹⁹. Также, нет одобренных методов лечения, для предотвращения прогрессирования заболевания в клиническую стадию 4. В целом, эти данные соответствуют ограниченному доказательству в отношении проактивного профилактического действия антипсихотиков на рецидивы в долгосрочной перспективе, и подчеркивают явную необходимость в дальнейших проспективных исследованиях касательно роли рецидива в прогрессировании заболевания при раннем психозе.

Проблемы и перспективы решения

Новый тест для выявления негативной реакции на антипсихотические препараты и сокращение времени задержки применения клозапина

Недавние исследования показывают, что среди резистентных к лечению пациентов с первым эпизодом шизофрении, 70% никогда не были в состоянии симптоматической ремиссии со времени первого проявления их резистентности, тогда как 30% достигли симптоматической ремиссии до развития резистентности в течение первых 5 лет болезни¹⁶⁸. Поэтому в большинстве случаев на резистентность к лечению следует начинать воздействовать с помощью клозапина еще на ранней стадии ее проявления, особенно с учетом того, что раннее лечение клозапином является эффективным¹⁵⁷, и что худший исход болезни наблюдаются при задержке его применения¹⁶⁹. В службах психического здоровья средняя задержка начала использования клозапина составляет 4 года¹⁷⁰.

Еще одной возможностью для того, чтобы ускорить прием клозапина пациентам, устойчивых к лечению, может быть использование диагностического теста для прогнозирования возможного отсутствия реакции на антипсихотические препараты. Мета-анализ 34 исследований (N = 9,460) выявил, что 20% снижение показателей PANSS или BPRS на 2 неделе антипсихотического лечения спрогнозировало отсутствие реакции в течение 12 недель с клинической диагностической величиной 86% и положительной прогностической ценностью 90%¹⁷¹. Использование этого теста для мероприятий раннего вмешательства может помочь с более ранним переходом на второй антипсихотик (в идеале на инъекционные пролонгированные антипсихотики у пациентов с факторами риска развития рецидива) и, следовательно, минимизировать задержку приема клозапина.

Также использование теста смогло бы помочь в выявлении резистентных к лечению пациентов на начальном этапе. Изучение этой области находится в зачаточном состоянии, но недавнее исследование показало, что есть возможность определить прогностические факторы шизофрении, резистентной к лечению¹⁷².

Можем ли мы предотвратить негативную симптоматику?

Наличие ярко выраженной негативной симптоматики с первых стадий заболевания является одним из самых точных показателей неблагоприятного исхода у пациентов с первым эпизодом^{173,174}. Наличие негативной симптоматики у пациента приводит к развитию резистентности к лечению в два раза чаще, чем наличие позитивной¹⁴⁰. Недавний мета-анализ показал, что доступное лечение негативной симптоматики не эффективно в аспекте достижения клинически значимой ремиссии¹⁷⁵.

Низкий уровень социального функционирования, симптомы дезорганизации и диагноз шизофрении являются основными факторами риска, которые можно использовать для выявления пациентов с первым эпизодом, у которых есть риск развития негативных симптомов¹⁴⁰. Развитие

негативной симптоматики также повышается при более длительном нелеченом психозе¹⁷⁶, поэтому предполагается, что программы, направленные на сокращение нелеченого психоза, могут снизить преобладание негативных симптомов и улучшить прогноз первого эпизода психоза¹⁷⁷.

ОГРАНИЧЕНИЯ МОДЕЛИ КЛИНИЧЕСКИХ СТАДИЙ

Стадийные модели широко используются в онкологии, поскольку стадия заболевания определяется четкими патофизиологическими границами, связанными с дискретными изменениями риска смертности и выбора соответствующего лечения^{174,178}. Напротив, на примере увеличения желудочков (мозга – прим. переводчика) подчеркивается отсутствие целесообразности современных нейробиологических измерений для прогнозирования и выбора способа лечения при психозе¹⁷⁹. Переход с клинической на патофизиологическую стадию при психозе все еще невозможен.

Вариативность тяжести рака в границах одной стадии (например, в размере опухоли или в количестве метастазов) имеет меньшее влияние на прогноз и лечение, чем колебания между самими стадиями. Этого нельзя сказать о психозе, где существенная роль на каждой стадии заболевания отводится высокой гетерогенности и изменчивости (например, на стадии 2)⁵⁸. Для того, чтобы оценить целесообразность использования предлагаемых дискретных стадий, необходимо получить убедительные доказательства их клинической пользы (например, от стадии 3 к стадии 4)^{178, 180}.

НА ПУТИ К МЕЖДУНАРОДНОЙ КООРДИНИРОВАННОЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПРОГРАММЕ ДЛЯ РАННЕГО ПСИХОЗА

В заключение мы хотим подчеркнуть, что для улучшения исхода такого сложного гетерогенного синдрома, как психоз, необходимо повсеместно внедрять комплексные модели, интегрирующие схемы клинической стадийности и координированные программы специализированной помощи¹³³, которые предлагают превентивные вмешательства для лиц, находящихся в группе высокого риска, выявленных на ранних стадиях расстройства¹⁸¹.

Возможно улучшение последствий первого эпизода психоза посредством проведения подходящих для каждой стадии мероприятий, которые должны иметь полномасштабный характер¹⁸², то есть варьироваться от универсальной профилактики психоза и стратегий преодоления резистентного к лечению психоза, до трансдиагностики, т. е. охватывать более обширный спектр клинической стадии 1 и спектр психоза на клинической стадии 2.

Несмотря на то, что мы подробно описали основные клинические стратегии для улучшения результатов на каждой клинической стадии, очевидно, что только систематическое внедрение этих экономически оправданных¹³² моделей медицинской помощи в национальных системах здравоохранения, сделает эти стратегии доступными для 23 миллионов людей во всем мире, которые страдают от самых тяжелых психических расстройств.

Библиография

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:743-800.
2. World Health Organization. Schizophrenia. www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/.
3. Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1296-306.

4. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2016;5:485-51.
5. Chong HY, Teoh SL, Wu DB et al. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:357-73.
6. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:334-41.
7. McGlashan TH. Early detection and intervention of schizophrenia: rationale and research. *Br J Psychiatry* 1998;172(Suppl. 33):3-6.
8. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry* 1998;172(Suppl. 33):53-9.
9. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR et al. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:616-22.
10. Gordon R. An operational classification of disease prevention. *Publ Health Rep* 1983;98:107-9.
11. World Health Organization. Prevention of mental disorders. Effective interventions and policy options. Geneva: World Health Organization, 2004.
12. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:485-515.
13. Ross RG, Hunter SK, McCarthy L et al. Perinatal choline effects on neonatal pathophysiology related to later schizophrenia risk. *Am J Psychiatry* 2013;170:290-8.
14. Waasdorp TE, Bradshaw CP, Leaf PJ. The impact of school-wide positive behavioral interventions and supports on bullying and peer rejection: a randomized controlled effectiveness trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:149-56.
15. Nocentini A, Menesini E. KiVa Anti-Bullying Program in Italy: evidence of effectiveness in a randomized control trial. *Prev Sci* 2016;17:1012-23.
16. Jenkins DD, Wiest DB, Mulvihill DM et al. Fetal and neonatal effects of N-acetylcysteine when used for neuroprotection in maternal chorioamnionitis. *J Pediatr* 2016;168:67-76.
17. Pusceddu MM, Kelly P, Stanton C et al. N-3 Polyunsaturated fatty acids through the lifespan: implication for psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol* (in press).
18. Dawson SL, Bowe SJ, Crowe TC. A combination of omega-3 fatty acids, folic acid and B-group vitamins is superior at lowering homocysteine than omega-3 alone: a meta-analysis. *Nutr Res* 2016;36:499-508.
19. Kurtys E, Eisel UL, Verkuyjl JM et al. The combination of vitamins and omega-3 fatty acids has an enhanced anti-inflammatory effect on microglia. *Neurochem Int* 2016;99:206-14.
20. Do KQ, Cuenod M, Hensch TK. Targeting oxidative stress and aberrant critical period plasticity in the developmental trajectory to schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:835-46.
21. Fond G, Boukouaci W, Chevalier G et al. The “psychomicro-biotic”: targeting microbiota in major psychiatric disorders: a systematic review. *Pathol Biol* 2015;63:35-42.
22. Patnode CD, O'Connor E, Rowland M et al. Primary care behavioral interventions to prevent or reduce illicit drug use and nonmedical pharmaceutical use in children and adolescents: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;160:612-20.
23. Vogl LE, Newton NC, Champion KE et al. A universal harm-minimization approach to preventing psychostimulant and cannabis use in adolescents: a cluster randomised controlled trial. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2014;9:24.
24. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002;25:295-301.
25. Draganski B, Gaser C, Busch V et al. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 2004;427:311-2.
26. Douw L, Nieboer D, van Dijk BW et al. A healthy brain in a healthy body: brain network correlates of physical and mental fitness. *PLoS One* 2014;9:e88202.
27. Lee TM, Wong ML, Lau BW et al. Aerobic exercise interacts with neurotrophic factors to predict cognitive functioning in adolescents. *Psychoneuroendocrinology* 2014;39:214-24.
28. Fusar-Poli P, Tantardini M, De Simone S et al. Deconstructing vulnerability for psychosis: meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *Eur Psychiatry* 2016;40:65-75.

29. Rasic D, Hajek T, Alda M et al. Risk of mental illness in off-spring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophr Bull* 2014;40:28-38.
30. Torrey EF, Buka S, Cannon TD et al. Paternal age as a risk factor for schizophrenia: how important is it? *Schizophr Res* 2009;114:1-5.
31. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-92.
32. Geddes JR, Verdoux H, Takei N et al. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999;25:413-23.
33. Cai L, Wan CL, He L et al. Gestational influenza increases the risk of psychosis in adults. *Med Chem* 2015;11:676-82.
34. Davies G, Welham J, Chant D et al. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2003;29:587-93.
35. Bosqui TJ, Hoy K, Shannon C. A systematic review and meta-analysis of the ethnic density effect in psychotic disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:519-29.
36. Tortelli A, Errazuriz A, Croudace T et al. Schizophrenia and other psychotic disorders in Caribbean-born migrants and their descendants in England: systematic review and meta-analysis of incidence rates, 1950–2013. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1039-55.
37. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950–2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One* 2012;7:e31660.
38. Bourque F, van der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol Med* 2011;41:897-910.
39. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM et al. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38: 1118-23.
40. Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C et al. Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res* 2012;139:161-8.
41. Arias I, Sorlozano A, Villegas E et al. Infectious agents associated with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2012;136:128-36.
42. Sutterland AL, Fond G, Kuin A et al. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132: 161-79.
43. Molloy C, Conroy RM, Cotter DR et al. Is traumatic brain injury a risk factor for schizophrenia? A meta-analysis of case-controlled population-based studies. *Schizophr Bull* 2011;37:1104-10.
44. Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3863-72.
45. Gurillo P, Jauhar S, Murray RM et al. Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2015;2:718-25.
46. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM et al. Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:1262-9.
47. Varese F, Smeets F, Drukker M et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull* 2012;38:661-71.
48. Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S et al. Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:740-7.
49. Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2008;165:579-87.
50. Khandaker GM, Barnett JH, White IR et al. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;132:220-7.
51. Seidman LJ, Nordentoft M. New targets for prevention of schizophrenia: is it time for interventions in the premorbid phase? *Schizophr Bull* 2015;41:795-800.
52. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. At risk or not at risk? Meta-analysis of the prognostic accuracy of psychometric interviews for psychosis prediction. *World Psychiatry* 2015;14:322-32.
53. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. Towards a standard psychometric diagnostic interview for subjects at ultra high risk of psychosis: CAARMS versus SIPS. *Psychiatry J* 2016:7146341.
54. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F. Predicting the onset of psychosis in patients at clinical high risk: practical guide to probabilistic prognostic reasoning. *Evidence-Based Mental Health* 2016;19:10-5.
55. Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA et al. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull* 1996;22: 283-303.
56. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 2013;70:107-20.
57. Fusar-Poli P, Rocchetti M, Sardella A et al. Disorder, not just a state of risk: meta-analysis of functioning and quality of life in subjects at high clinical risk for psychosis. *Br J Psychiatry* 2015;207:198-206.
58. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S et al. Heterogeneity of risk for psychosis within subjects at clinical high risk: meta-analytical stratification. *JAMA Psychiatry* 2016;73:113-20.
59. Kempton M, Bonoldi I, Valmaggia L et al. Speed of psychosis progression in people at ultra high clinical risk: a complementary meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:622-3.
60. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Long-term validity of the at risk mental state (ARMS) for predicting psychotic and non-psychotic mental disorders. *Eur Psychiatry* 2017;42:49-54.
61. Webb JR, Addington J, Perkins DO et al. Specificity of incident diagnostic outcomes in patients at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2015;41:1066-75.
62. Simon AE, Borgwardt S, Riecher-Rössler A et al. Moving beyond transition outcomes: meta-analysis of remission rates in individuals at high clinical risk for psychosis. *Psychiatry Res* 2013;209:266-72.
63. Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L et al. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophr Bull* 2014;40:120-31.
64. Rutigliano G, Valmaggia L, Landi P et al. Persistence or recurrence of non-psychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. *J Affect Disord* 2016;203:101-10.
65. Lin A, Wood SJ, Nelson B et al. Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *Am J Psychiatry* 2015;172:249-58.
66. National Health Service England. Mental health access and waiting time standards. London: National Health Service England, 2014.
67. National Health Service England. Achieving better access to mental health services by 2020. London: National Health Service England, 2014.
68. Fusar-Poli P, Carpenter WT, Woods SW et al. Attenuated psychosis syndrome: ready for DSM-5.1? *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10: 155-92.
69. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management. www.nice.org.uk.
70. Nelson B, Yuen HP, Wood SJ et al. Long-term follow-up of a group at ultra high risk (“prodromal”) for psychosis: the PACE 400 study. *JAMA Psychiatry* 2013;70:793-802.
71. O’Connell M, editor; , Boat T, editor; , Warner K, editor. (eds). Preventing mental, emotional, and behavioral disorders among young people: progress and possibilities. Washington: National Academies Press, 2009.
72. van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A et al. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res* 2013;149:56-62.
73. McGorry P, Nelson B, Markulev C et al. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders. *JAMA Psychiatry* 2017;74:19-27.
74. Morrison AP, French P, Stewart SL et al. Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis: multisite randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:e2233.
75. McFarlane WR, Levin B, Travis L et al. Clinical and functional outcomes after 2 years in the early detection and intervention for the prevention of psychosis multisite effectiveness trial. *Schizophr Bull* 2015;41:30-43.
76. Fusar-Poli P, Byrne M, Badger S et al. Outreach and support in south London (OASIS), 2001–2011: ten years of early diagnosis and treatment for young individuals at high clinical risk for psychosis. *Eur Psychiatry* 2013;28:315-26.
77. Valmaggia LR, Byrne M, Day F et al. Duration of untreated psychosis and need for admission in patients who engage with mental health services in the prodromal phase. *Br J Psychiatry* 2015;207:130-4.
78. Fusar-Poli P, Diaz-Caneja CM, Patel R et al. Services for people at high risk improve outcomes in patients with first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133:76-85.

79. Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015;30:405-16.
80. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Development and validation of a clinically based risk calculator for the transdiagnostic prediction of psychosis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:493-500.
81. Birchwood M, Connor C, Lester H et al. Reducing duration of untreated psychosis: care pathways to early intervention in psychosis services. *Br J Psychiatry* 2013;203:58-64.
82. Fusar-Poli P. Why ultra high risk criteria for psychosis prediction do not work well outside clinical samples and what to do about it. *World Psychiatry* 2017;16:212-3.
83. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F, Cappucciati M et al. The dark side of the moon: meta-analytical impact of recruitment strategies on risk enrichment in the clinical high risk state for psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:732-43.
84. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Deconstructing pretest risk enrichment to optimize prediction of psychosis in individuals at clinical high risk. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1260-7.
85. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F, Addington J. Intensive community outreach for those at ultra high risk of psychosis: dilution, not solution. *Lancet Psychiatry* 2016;3:18.
86. Michel C, Schimmelmann BG, Schultze-Lutter F. What becomes of risk symptoms in the community? 2.5 year follow-up findings of the Bern Epidemiological At-Risk (BEAR) Study. *Early Interv Psychiatry* 2016;10(S1):129.
87. Schmidt A, Cappucciati M, Radua J et al. Improving prognostic accuracy in subjects at clinical high risk for psychosis: systematic review of predictive models and meta-analytical sequential testing simulation. *Schizophr Bull* 2017;43:375-88.
88. Calkins M, Moore T, Satterthwaite T et al. Persistence of psychosis spectrum symptoms in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort: a prospective two year follow-up. *World Psychiatry* 2017;16:62-76.
89. Fusar-Poli P. The Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P), Version II. *Schizophr Bull* 2017;43:44-7.
90. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Bonoldi I et al. Prognosis of brief psychotic episodes: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:211-20.
91. Carrion R, Correll C, Auther A et al. A severity-based clinical staging model for the psychosis prodrome: longitudinal findings from New York RAP study. *Schizophr Bull* 2017;43:64-74.
92. Fusar-Poli P, Cappucciati M, De Micheli A et al. Diagnostic and prognostic significance of brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS) in individuals at ultra high risk. *Schizophr Bull* 2017;43:48-56.
93. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder, psychosis and schizophrenia in children and young people. www.nice.org.uk.
94. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162:441-9.
95. Wunderink L, Sytema S, Nienhuis FJ et al. Clinical recovery in first-episode psychosis. *Schizophr Bull* 2009;35:362-9.
96. Penttila M, Jaaskelainen E, Hirvonen N et al. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2014;205:88-94.
97. Connor C, Birchwood M, Freemantle N et al. Don't turn your back on the symptoms of psychosis: the results of a proof-of-principle, quasi-experimental intervention to reduce duration of untreated psychosis. *BMC Psychiatry* 2016;16:127.
98. Craig TK, Garety P, Power P et al. The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *BMJ* 2004;329:1067.
99. Kuipers E, Holloway F, Rabe-Hesketh S et al. An RCT of early intervention in psychosis: Croydon Outreach and Assertive Support Team (COAST). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39:358-63.
100. Grawe RW, Falloon IR, Widen JH et al. Two years of continued early treatment for recent-onset schizophrenia: a randomised controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:328-36.
101. Sigrúnarson V, Grawe RW, Morken G. Integrated treatment vs. treatment-as-usual for recent onset schizophrenia; 12 year follow-up on a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2013;13:200.
102. Petersen L, Jeppesen P, Thorup A et al. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ* 2005;331:602.
103. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L et al. Five-year follow-up of a randomized multi-center trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:762-71.
104. Secher RG, Hjorthoj CR, Austin SF et al. Ten-year follow-up of the OPUS specialized early intervention trial for patients with a first episode of psychosis. *Schizophr Bull* 2015;41:617-26.
105. Kane JM, Robinson DG, Schooler NR et al. Comprehensive versus usual community care for first-episode psychosis: 2-year outcomes from the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Am J Psychiatry* 2016;173:362-72.
106. Ruggeri M, Bonetto C, Lasalvia A et al. Feasibility and effectiveness of a multi-element psychosocial intervention for first-episode psychosis: results from the cluster-randomized controlled GET UP PIANO trial in a catchment area of 10 million inhabitants. *Schizophr Bull* 2015;41:1192-203.
107. Srihari VH, Tek C, Kucukgoncu S et al. First-episode services for psychotic disorders in the U.S. public sector: a pragmatic randomized controlled trial. *Psychiatr Serv* 2015;66:705-12.
108. Chang WC, Chan GH, Jim OT et al. Optimal duration of an early intervention programme for first-episode psychosis: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2015;206:492-500.
109. Chang WC, Kwong VW, Chan GH et al. Prediction of functional remission in first-episode psychosis: 12-month follow-up of the randomized-controlled trial on extended early intervention in Hong Kong. *Schizophr Res* 2016;173:79-83.
110. Ando S, Nishida A, Koike S et al. Comprehensive early intervention for patients with first-episode psychosis in Japan (J-CAP): nine-month follow-up of randomized controlled trial. *Early Interv Psychiatry* 2016;8(S1):1-180.
111. Chien WT, Thompson DR, Lubman DI et al. A randomized controlled trial of clinician-supported problem-solving bibliotherapy for family caregivers of people with first-episode psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:1457-66.
112. Schoeler T, Petros N, Di Forti M et al. Association between continued cannabis use and risk of relapse in first-episode psychosis: a quasi-experimental investigation within an observational study. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1173-9.
113. Johnson S, Sheridan Rains L, Marwaha S et al. A randomised controlled trial of the clinical and cost-effectiveness of a contingency management intervention compared to treatment as usual for reduction of cannabis use and of relapse in early psychosis (CIRCLE): a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016;17:515.
114. Edwards J, Elkins K, Hinton M et al. Randomized controlled trial of a cannabis-focused intervention for young people with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:109-17.
115. Penn DL, Waldheter EJ, Perkins DO et al. Psychosocial treatment for first-episode psychosis: a research update. *Am J Psychiatry* 2005;162:2220-32.
116. Nordentoft M, Rasmussen JO, Melau M et al. How successful are first episode programs? A review of the evidence for specialized assertive early intervention. *Curr Opin Psychiatry* 2014;27:167-72.
117. Gleeson JF, Alvarez-Jimenez M, Cotton SM et al. A systematic review of relapse measurement in randomized controlled trials of relapse prevention in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2010;119:79-88.
118. Alvarez-Jimenez M, Parker AG, Hetrick SE et al. Preventing the second episode: a systematic review and meta-analysis of psychosocial and pharmacological trials in first-episode psychosis. *Schizophr Bull* 2011;37:619-30.
119. Pelayo-Teran JM, Gajardo Galán VG, de la Ortiz- García de la Foz V et al. Rates and predictors of relapse in first-episode non-affective psychosis: a 3-year longitudinal study in a special-ized intervention program (PAFIP). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017;267:315-23.
120. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. www.nice.org.uk.
121. Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2063-71.
122. Correll CU, Citrome L, Haddad PM et al. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence. *J Clin Psychiatry* 2016;77(Suppl. 3):1-24.
123. Kishi T, Oya K, Iwata N. Long-acting injectable antipsychotics for the prevention of relapse in patients with recent-onset psychotic disorder.

- ders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res* 2016;246:750-5
124. Ostuzzi G, Bighelli I, So R et al. Does formulation matter? A systematic review and meta-analysis of oral versus long-acting antipsychotic studies. *Schizophr Res* 2017;183:10-21.
 125. Misawa F, Kishimoto T, Hagi K et al. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: a meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res* 2016;176:220-30.
 126. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Mortality risk associated with long-acting injectable antipsychotics: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2016;42:1438-45.
 127. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 2014;40:192-213.
 128. Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2013;28:57-66.
 129. Haddad PM, Taylor M, Niaz OS. First-generation antipsychotic long-acting injections v. oral antipsychotics in schizophrenia: systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Psychiatry* 2009;195(Suppl. 52):S20-8.
 130. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 2013;74:957-65.
 131. Lutgens D, Iyer S, Joobar R et al. A five-year randomized parallel and blinded clinical trial of an extended specialized early intervention vs. regular care in the early phase of psychotic disorders: study protocol. *BMC Psychiatry* 2015;15:22.
 132. Rosenheck R, Leslie D, Sint K et al. Cost-effectiveness of comprehensive, integrated care for first episode psychosis in the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Schizophr Bull* 2016;42:896-906.
 133. Csillag C, Nordentoft M, Mizuno M et al. Early intervention services in psychosis: from evidence to wide implementation. *Early Interv Psychiatry* 2016;10:540-6.
 134. Park AL, McCrone P, Knapp M. Early intervention for first-episode psychosis: broadening the scope of economic estimates. *Early Interv Psychiatry* 2016;10:144-51.
 135. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. Diagnostic stability of ICD/DSM first episode psychosis diagnoses: meta-analysis. *Schizophr Bull* 2016;42:1395-406.
 136. Catts SV, O'Toole BI. The treatment of schizophrenia: can we raise the standard of care? *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50:1128-38.
 137. Chang WC, Lau ES, Chiu SS et al. Three-year clinical and functional outcome comparison between first-episode mania with psychotic features and first-episode schizophrenia. *J Affect Disord* 2016;200:1-5.
 138. Friis S, Melle I, Johannessen JO et al. Early predictors of ten-year course in first-episode psychosis. *Psychiatr Serv* 2016;67:438-43.
 139. Heslin M, Lappin JM, Donoghue K et al. Ten-year outcomes in first episode psychotic major depression patients compared with schizophrenia and bipolar patients. *Schizophr Res* 2016;176:417-22.
 140. Austin SF, Mors O, Budtz-Jorgensen E et al. Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: a 10 year follow-up study in the OPUS cohort. *Schizophr Res* 2015;168:84-91.
 141. Morgan C, Lappin J, Heslin M et al. Reappraising the long-term course and outcome of psychotic disorders: the AESOP-10 study. *Psychol Med* 2014;44:2713-26.
 142. Dixon LB, Holoshitz Y, Nossel I. Treatment engagement of individuals experiencing mental illness: review and update. *World Psychiatry* 2016;15:13-20.
 143. Emsley R, Chiliza B, Asmal L et al. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2013;13:50.
 144. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR et al. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1350-63.
 145. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:913-20.
 146. Murray RM, Quattrone D, Natesan S et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry* 2016;209:361-5.
 147. Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H et al. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* 2012;134:219-25.
 148. Mayoral-van Son J, de la Foz VO, Martinez-Garcia O et al. Clinical outcome after antipsychotic treatment discontinuation in functionally recovered first-episode nonaffective psychosis individuals: a 3-year naturalistic follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2016;77:492-500.
 149. Winton-Brown TT, Elanjithara T, Power P et al. Five-fold increased risk of relapse following breaks in antipsychotic treatment of first episode psychosis. *Schizophr Res* 2017;179:50-6.
 150. Karson C, Duffy RA, Eramo A et al. Long-term outcomes of antipsychotic treatment in patients with first-episode schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:57-67.
 151. McGorry P, Alvarez-Jimenez M, Killackey E. Antipsychotic medication during the critical period following remission from first-episode psychosis: less is more. *JAMA Psychiatry* 2013;70:898-900.
 152. Alvarez-Jimenez M, O'Donoghue B, Thompson A et al. Beyond clinical remission in first episode psychosis: thoughts on antipsychotic maintenance vs. guided discontinuation in the functional recovery era. *CNS Drugs* 2016;30:357-68.
 153. Di Capite S, Uptegrove R, Mallikarjun P. The relapse rate and predictors of relapse in patients with first-episode psychosis following discontinuation of antipsychotic medication. *Early Interv Psychiatry* (in press).
 154. Morrison AP, Turkington D, Pyle M et al. Cognitive therapy for people with schizophrenia spectrum disorders not taking antipsychotic drugs: a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:1395-403.
 155. Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry* 2017;174:216-29.
 156. Harvey PD, Rosenthal JB. Treatment resistant schizophrenia: course of brain structure and function. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;70:111-6.
 157. Agid O, Arenovich T, Sajeew G et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1439-44.
 158. Kreyenbuhl JA, Medoff DR, McEvoy JP et al. The RAISE Connection Program: psychopharmacological treatment of people with a first episode of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2016;67:1300-6.
 159. Williams R, Malla A, Roy M et al. What is the place of clozapine in the treatment of early psychosis in Canada? *Can J Psychiatry* 2017;62:109-14.
 160. Zipursky RB, Agid O. Recovery, not progressive deterioration, should be the expectation in schizophrenia. *World Psychiatry* 2015;14:94-6.
 161. Emsley R, Chiliza B, Asmal L. The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;148:117-21.
 162. Lieberman JA, Alvir JM, Koren A et al. Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996;14(Suppl. 3):13S-21S.
 163. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L et al. Comparison of treatment response in second-episode versus first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:80-3.
 164. McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. A controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:739-45.
 165. Andreasen NC, Liu D, Ziebell S et al. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry* 2013;170:609-15.
 166. Emsley R, Nuamah I, Hough D et al. Treatment response after relapse in a placebo-controlled maintenance trial in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;138:29-34.
 167. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ et al. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull* 1998;24:75-85.
 168. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M et al. Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychol Med* 2016;46:3231-40.

169. Uçok A, Cikrikçili U, Karabulut S et al. Delayed initiation of clozapine may be related to poor response in treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30:290-5.
170. Howes OD, Vergunst F, Gee S et al. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry* 2012;201:481-5.
171. Samara MT, Leucht C, Leeflang MM et al. Early improvement as a predictor of later response to antipsychotics in schizophrenia: a diagnostic test review. *Am J Psychiatry* 2015;172:617-29.
172. Wimberley T, Stovring H, Sorensen HJ et al. Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. *Lancet Psychiatry* 2016;3:358-66.
173. Diaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Rodriguez-Quiroga A et al. Predictors of outcome in early-onset psychosis: a systematic review. *NPJ Schizophr* 2015;1:14005.
174. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry* 2014;13:211-23.
175. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. *Schizophr Bull* 2015;41:892-9.
176. Galderisi S, Mucci A, Bitter I et al. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:196-204.
177. Melle I, Larsen TK, Haahr U et al. Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two-year effects of reducing the duration of untreated psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:634-40.
178. Matalon DH. Challenges associated with application of clinical staging models to psychotic disorders. *Biol Psychiatry* 2011;70:600-1.
179. Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Forty years of structural imaging in psychosis: promises and truth. *Acta Psychiatr Scand* 2016;134:207-24.
180. Duffy A, Malhi GS, Grof P. Do the trajectories of bipolar disorder and schizophrenia follow a universal staging model? *Can J Psychiatry* 2017;62:115-22.
181. McGorry PD. Pre-emptive intervention in psychosis: agnostic rather than diagnostic. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:515-9.
182. Leguay D. Advocacy for the establishment of a comprehensive strategy to reduce the “burden” of schizophrenic disorders. *Encephale* 2016;42:476-83.

DOI:10.1002/wps.20446