

# Сравнение увеличения срока службы ранних интервенций на три года и стандартной помощи в следующие после двух лет применения ранних интервенций при лечении первого психотического эпизода: рандомизированное одиночное слепое исследование

Ashok Malla<sup>1,2</sup>, Ridha Joobar<sup>1,2</sup>, Srividya Iyer<sup>1,2</sup>, Ross Norman<sup>3</sup>, Norbert Schmitz<sup>1,4</sup>, Thomas Brown<sup>1,4</sup>, Danyael Lutgens<sup>1,2</sup>, Eric Jarvis<sup>1,5</sup>, Howard C. Margolese<sup>1,6</sup>, Nicola Casacalenda<sup>1,5</sup>, Amal Abdel-Baki<sup>7</sup>, Eric Latimer<sup>1,4</sup>, Sally Mustafa<sup>2</sup>, Sherezad Abadi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, QC, Canada;

<sup>2</sup> Douglas Mental Health University Institute, Montreal, QC, Canada;

<sup>3</sup> Departments of Psychiatry and Epidemiology and Biostatistics, University of Western Ontario, and London Health Sciences Centre, London, ON, Canada;

<sup>4</sup> Douglas Hospital Research Centre, Montreal, QC, Canada;

<sup>5</sup> Jewish General Hospital, Montreal, QC, Canada;

<sup>6</sup> McGill University Health Centre, Montreal, QC, Canada;

<sup>7</sup> University of Montreal Hospital Centre, Montreal, QC, Canada

Перевод: Буховец И.И.

Редактура: к.м.н. Северова Е.А. (Смоленск)

## Резюме

Целью настоящего исследования было установить, дает ли увеличение длительности ранних интервенций на три дополнительных года после двух лет лечения первого психотического эпизода более высокие результаты по сравнению с передачей пациентов на лечение после двух лет применения ранних интервенций в обычных условиях. Мы провели рандомизированное простое слепое клиническое исследование с применением рандомизации типа «урна», сбалансированной по полу и злоупотреблению ПАВ. Набор участников осуществлялся через службу ранних интервенций города Монреаль. Пациенты в возрасте от 18 до 35 лет ( $n=220$ ) посредством рандомизации были распределены на две группы ( $n=110$  в каждой группе): группа пролонгированных ранних интервенций (ПРИ) и лечение стандартным способом. ПРИ включало комплексный подход к лечению ("case management" – «ведение случая», подразумевающее активное участие пациента в дискуссии и включающее в себя оценку потребностей, планирование, уведомление о доступных вариантах помощи с целью достижения экономически эффективного результата, отвечающего комплексным нуждам пользователя – прим.перев.), семейные интервенции, когнитивно-поведенческую терапию, кризисные интервенции. Лечение стандартным способом подразумевало передачу пациента в первичную сеть (амбулаторная общемедицинская и социальная службы, а также служба семейных врачей) и во вторичную специализированную службу (амбулаторная психиатрическая служба). Кумулятивная продолжительность ремиссии позитивных и негативных симптомов являлась основным критерием эффективности. У пациентов из группы ПРИ наблюдалась значительно большая средняя продолжительность ремиссии позитивных симптомов (92,5 недель против 63,6 недель,  $t=4,47$ ;  $p<0,001$ ), ремиссия негативных симптомов (73,4 против 59,6 недель,  $t=2,84$ ;  $p=0,005$ ), а также позитивных и негативных симптомов вместе (66,5 против 56,7 недель,  $t=2,25$ ;  $p=0,03$ ) – по сравнению с пациентами, получившими лечение стандартным способом. Пациенты из группы ПРИ дольше сохраняли приверженность лечению (средняя продолжительность лечения 131,7 недель по сравнению со 105,3 недели,  $t=3,98$ ;  $p<0,001$  при наблюдении врачом общей практики;  $134,8\pm 37,7$  недель по сравнению с  $89,8\pm 55,2$  недели,  $t=6,45$ ;  $p<0,0001$  при наблюдении другими специалистами сферы здравоохранения), а также получили больше условных единиц терапевтических интервенций (в среднем, 74,9 по сравнению с 39,9;  $t=4,21$ ;  $p<0,001$  при взаимодействии с врачом общей практики, и 57,3 по сравнению с 28,2;  $t=4,08$ ;  $p<0,001$  при взаимодействии с другими специалистами сферы здравоохранения). Длительность лечения независимо влияла на длительность ремиссии позитивных симптомов ( $t=2,62$ ;  $p=0,009$ ). В то же время, количество условных единиц терапевтических интервенций, назначенных любым специалистом сферы здравоохранения, влияло на длительность ремиссии как негативных симптомов ( $t=-2,70$ ;  $p=0,008$ ), так и позитивных и негативных симптомов ( $t=-2,40$ ;  $p=0,02$ ). Ретроспективный анализ показал, что пациенты, распределенные в первичную медицинскую сеть на основании лучшего клинического состояния на момент рандомизации, сохранили к концу исследования лучшие результаты, в особенности, в отношении ремиссии негативных симптомов. Полученные данные свидетельствуют о том, что продление ранних интервенций на три дополнительных года имело положительное влияние на длительность ремиссии позитивных и негативных симптомов, по сравнению с лечением стандартным способом. Этот вывод может способствовать тому, что текущая практика будет изменена и ранние интервенции начнут применяться дольше, чем в течение первых двух лет после первого психотического эпизода.

**Ключевые слова:** первый психотический эпизод, продление периода применения ранних интервенций, лечение стандартным способом, позитивные симптомы, негативные симптомы, исход, ремиссия

(World Psychiatry 2017;16:278–286)

Средний уровень распространенности психотических расстройств, включающих, преимущественно, расстройство шизофренического спектра и аффективные психозы,

в течение жизни составляет 4%<sup>1,2</sup>. Эти расстройства имеют выраженные негативные последствия личного, социального и экономического характера<sup>3,4</sup>.

Исход заболевания и траектория его развития, как правило, определяются в течение «критического периода» (т.е. в течение первых лет после начала заболевания)<sup>5-7</sup>. Этот факт способствовал созданию специализированных служб ранних интервенций во многих странах мира<sup>8,9</sup>. Эти службы характеризуются всеобъемлющим, мультимодальным, фазоспецифическим подходом к лечению пациентов с первым психотическим эпизодом. Этот подход, как правило, подразумевает активное ведение каждого случая с предоставлением доступа к многочисленным психосоциальным службам в дополнение к лечению медикаментами<sup>9</sup> и, в некоторых случаях, активные усилия по сокращению задержек во времени до начала лечения<sup>10</sup>.

Преимущества, получаемые в краткосрочной перспективе в результате применения ранних интервенций в отношении пациентов с первым психотическим эпизодом по сравнению с лечением стандартным способом, подтверждены в нескольких исследованиях, оценивавших синдромальный и функциональный исходы, злоупотребление психоактивными веществами, уровень агрессии и/или суицидальное поведение, частоту повторных госпитализаций и экономическую эффективность<sup>10-13</sup>. Хотя результаты этих исследований выглядят многообещающе, эффект ранних интервенций не всегда удается сохранить при передаче пациентов в стандартные условия после двух лет их применения, как показало исследование OPUS I<sup>15</sup>.

Другое неконтролируемое исследование, в котором в течение двух лет применялись значительно менее интенсивные интервенции, показало более обнадеживающие результаты. В этом исследовании была зафиксирована более высокая частота ремиссии позитивных симптомов после двух лет применения ранних интервенций при последующем пятилетнем периоде наблюдения, чем в исследовании OPUS I (54,3% и 41,3%, соответственно)<sup>16</sup>.

В двух наиболее поздних исследованиях были получены неоднозначные результаты. Исследование, проведенное в Гонконге, продемонстрировало положительные результаты продления ранних интервенций на третий год<sup>17</sup>. Другое недавно опубликованное рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в Дании (OPUS II) использовало в качестве основного критерия эффективности выраженность негативных симптомов, не выявило преимуществ в результате продления ранних интервенций с двух до пяти лет при сравнении двух летними ранними интервенциями и дальнейшем ведением пациента стандартным способом в течение последующих трех лет<sup>18</sup>.

По аналогии с только что опубликованным исследованием OPUS II, целью настоящего исследования с рандомизированным контролируемым простым слепым дизайном было установить, дает ли продление лечения пациента в службе ранних интервенций на весь «критический» пятилетний период лучшие результаты по сравнению с двумя годами ранних интервенций и последующим ведением пациента стандартным способом.

## МЕТОД

### Дизайн и участники

Основная гипотеза, тестируемая в настоящем исследовании, заключалась в том, что экспериментальная группа, т.е. участники, в отношении которых ранние интервенции применялись в течение пяти лет, должна продемонстрировать значительно более длительную ремиссию позитивных и негативных симптомов по сравнению с контрольной группой (участниками, прошедшими лечение в службе ранних интервенций в течение двух лет и наблюдавшимися стандартным способом в течение трех последующих лет).

Исследование проводилось с 2008-го по 2015-й год. Мы использовали открытый рандомизированный контролируемый дизайн. До рандомизации все пациенты с первым пси-

хотическим эпизодом в течение двух лет проходили лечение в одной из служб ранних интервенций, входящих в структуру Университета Мак Гилл. Эти службы в своей работе руководствуются методическими рекомендациями, основанными на модифицированной модели активного ведения пациента, а также на использовании наименьших эффективных доз лекарственных препаратов и на применении кризисных вмешательств, семейных интервенций, сфокусированных на выздоровлении групповых методов, когнитивно-поведенческой терапии по показаниям<sup>9,19,20</sup>.

В исследование были включены пациенты, способные дать информированное согласие, отвечающие критериям диагноза психотического расстройства по DSM-IV (психозы шизофренического спектра или аффективные психозы), подтвержденного с помощью Структурированного клинического интервью для диагностики расстройств оси I в DSM-IV (Издание для пациентов<sup>21</sup>), и прошедшие 24 (+/-3) месяца лечения в одной из вышеупомянутых служб ранних интервенций. Включение пациентов в исследование осуществлялось независимо от того, находились они в ремиссии или нет, а также независимо от наличия или отсутствия сопутствующего наркологического диагноза. К критериям исключения относились неспособность дать информированное согласие и бегло говорить по-английски или по-французски, а также IQ ниже 70 по результатам применения краткой версии теста Векслера для взрослых<sup>22</sup>.

### Рандомизация и распределение пациентов

Всем пациентам с первым психотическим эпизодом, проходившим лечение в службе ранних интервенций Университета Мак Гилл, было предложено принять участие в исследовании. Как правило, это предложение делалось после 18-ти месяцев наблюдения. На отметке 24 (±3) месяцев пациенты, отвечавшие критериям включения и исключения и давшие письменное информированное согласие, были распределены в экспериментальную или в контрольную группу статистиком, не имевшим отношения ни к одной из структур, задействованных в исследовании. Распределение осуществлялось с помощью компьютеризированного протокола рандомизации типа «урна»<sup>23</sup>. Эта процедура улучшает случайное распределение посредством корректировки вероятностей на основании ключевых входных параметров (пол и сопутствующий диагноз злоупотребления психоактивными веществами), которые были способны влиять на исход. Результаты распределения в группы были помещены в непрозрачные конверты, которые затем заклеивались.

Пациенты уведомлялись о результатах рандомизации, и, в том случае, если они попадали в группу ведения стандартным способом, процесс передачи начинался в течение двух недель. Базовое оценивание проводилось координатором исследования до рандомизации. Оценка исходов лечения по окончании исследования осуществлялась квалифицированным исследователем, не участвовавшим в лечении пациентов и не имевшим доступа к их историям болезни, и проводилась с помощью слепого в отношении терапевтических интервенций метода и в условиях, отличных от клинических. Пациенты получали инструкцию и напоминания о том, что им не следует раскрывать характер лечения, имя и место работы лечащего врача. В дополнение к этому данные, полученные из каждой истории болезни, были перекодированы координатором проекта, и вся информация, связанная с характером лечения, была удалена.

### Основные показатели эффективности

Клиническая ремиссия является одним из наиболее желательных исходов. Кроме того, она тесно связана с восстановлением уровня функционирования<sup>24-26</sup>. В соответствии с дизайном исследования, длительность ремиссии позитив-

ных или негативных симптомов, а также и тех и других (полная ремиссия), являлась основным показателем эффективности. В дополнение к этому, мы также указывали процент пациентов, находившихся в ремиссии по крайней мере три месяца в течение периода осуществления наблюдения. Ремиссия оценивалась с помощью Шкалы оценки позитивных симптомов, ШОПС (Scale for Assessment of Positive Symptoms, SAPS)<sup>27</sup> и Шкалы оценки негативных симптомов, ШОНС (Scale for Assessment of Negative Symptoms, SANS)<sup>28</sup> каждые три месяца. Считалось, что пациенты, набравшие два или менее балла по всем глобальным показателям (дополнительным субшкалам) любой из шкал, находятся в ремиссии по соответствующей шкале, а пациенты, набравшие два или менее балла по всем глобальным показателям обеих шкал, находятся в полной ремиссии.

В момент рандомизации демографические и клинические данные извлекались из базы данных и проходили процесс подтверждения каждым пациентом во время первого интервью. Терапевтический контакт определялся как профессиональная интервенция, осуществленная в личном присутствии пациента специалистом, являющимся врачом или иным специалистом службы охраны здоровья (например, куратор случая – как правило, социальный работник – прим.перев.). Во всех без исключения случаях применялись антипсихотические препараты второго поколения, а их дозы выражались в эквивалентной дозе хлорпромазина<sup>29</sup>. Комплаенс оценивался самими пациентами, не проверялся никакими анализами и не подтверждался лечащими врачами, чтобы избежать демаскирования ослепления. По возможности предпринимались попытки проверок на уровне аптек, выдающих препараты пациентам.

Исследование получило одобрение Этического комитета Университета Мак Гилл. Всем пациентам выплачивалась компенсация транспортных расходов в размере 20 американских долларов при каждом освидетельствовании в процессе исследования. Размер выборки был рассчитан на основании результатов, полученных в предыдущем неконтролируемом исследовании продления ранних интервенций<sup>16</sup> на время ремиссии позитивных симптомов. Учитывая отсев пациентов с течением времени, мы рассчитали, что выборка из 220 пациентов, распределенных на две терапевтические группы, и 167 пациентов, прошедших итоговое освидетельствование, будут достаточными для того, чтобы обеспечить исследованию мощность, способную зарегистрировать существенные различия между группами в отношении основных показателей эффективности.

## Интервенции

### *Интервенция в экспериментальной группе*

Интервенция в экспериментальной группе представляла собой продление ранних интервенций (ПРИ) на три дополнительных года после первых двух и включала описанные ниже элементы.

Модифицированное активное ведение случая, учитывающее нужды первичных пациентов на ранних стадиях болезни<sup>9</sup>, применялось в качестве основного подхода. Нагрузка каждого куратора составляла 20–22 пациента. В фазе продления ранних интервенций куратор постоянно концентрировал внимание на адекватных терапевтических целях, таких как соблюдение предписанного режима лечения, возвращение к работе и/или учебе, повышение осведомленности пациента о его болезни, снижение госпитализма, предоставление кризисных интервенций и поощрение независимости.

Куратор пациента способствовал поддержанию у опекаемого состояния ремиссии преимущественно тем, что помогал соблюдать режим лечения, контролировал употребление психоактивных веществ/алкоголя, обучал выявлять ранние признаки обострения. Для каждого паци-

ента был создан индивидуальный список ранних признаков обострения. Этот список составлялся на основе совокупности продромальных симптомов, отмечавшихся до начала первого эпизода заболевания и симптомов, наблюдавшихся в течение первых 24 месяцев лечения. Во время каждого контакта куратор оценивал ранние признаки обострения и обучал пациента следить за ними самостоятельно с целью предотвращения последующих обострений. Применение превентивной стратегии в отношении ранних признаков обострения непрерывно отслеживалось во время ежемесячных встреч кураторов с исследовательской командой.

Семьям пациентов из группы ПРИ предлагалось пройти серию структурированных обучающих встреч, кроме того, им предлагались различные групповые семейные интервенции<sup>31</sup>. Во время исследования функционировала группа семейной взаимопомощи.

Когнитивно-поведенческая терапия предоставлялась на основании тех же критериев, которые использовались до рандомизации (большое депрессивное расстройство, тревожное расстройство, резидуальные психотические и/или негативные симптомы). Психотерапевты получали еженедельные супервизии от коллег. Записи психотерапевтических сессий подвергались проверке на предмет соответствия требуемого качества. Объемы употребления алкоголя и психоактивных веществ за предшествующие шесть месяцев оценивались с помощью метода ретроспективной хронологической оценки (“time-line follow-back”, “TLFB”), и при необходимости проводились краткосрочные интервенции, направленные на снижение злоупотребления указанными веществами<sup>32</sup>. Интервенции длились до 20 минут и основывались на принципах мотивационного интервью. Кураторы проходили обучение и получали супервизии от одного из исследователей.

### *Интервенция в контрольной группе*

Интервенция в контрольной группе заключалась в том, что пациенты получали лечение в службе ранних интервенций в течение двух лет, после чего получали лечение стандартным способом в течение последующих трех лет. Процесс происходил следующим образом: пациенты, рандомизированные в группу, получавшую лечение стандартным способом, передавались в общемедицинскую сеть или в общепсихиатрическую сеть – т.е. получали лечение, которое было бы доступно им в случае, если бы они не участвовали в исследовании. При этом передача осуществлялась на один из двух уровней: в «первичную» сеть (в Квебеке в нее входят семейные врачи, амбулаторная и социальная служба с разной степенью поддержки со стороны психиатрической службы) или в специализированную сеть (амбулаторная служба, существующая при больницах, в которых прием ведется, в основном, психиатрами, однако в работе принимают участие также специалисты другого профиля и медсестры).

До проведения рандомизации специалисты, совместно с пациентами и их семьями, принимали решение о том, какой вариант больше подходил пациенту в рамках доступного лечения стандартным способом, с учетом степени сложности его проблем, определяемой в течение первых двух лет лечения в службе ранних интервенций. В более сложных случаях рекомендовалось наблюдение в специализированной службе. В случае, если состояние пациента было стабильным в течение продолжительного времени, рекомендовалось передавать его под наблюдение в первичную сеть. Каждый пациент, который в результате рандомизации должен был получать лечение стандартным способом, переходил под наблюдение в новое место после встречи, в которой принимали участие новый врач и куратор пациента из службы ранних интервенций. Встреча сопровождалась составлением и передачей соответствующей документации.

## Анализ данных

Мы оценивали продолжительность времени, в течение которого пациенты получали лечение в соответствии со своим распределением. Мы также сравнивали количество терапевтических контактов, осуществленных пациентами в обеих группах. Анализ данных осуществлялся, в основном, с помощью метода множественной регрессии. Длительность ремиссии позитивных, негативных, а также тех и других симптомов вместе была переменной, представлявшей основной интерес. Место и число (а также продолжительность) терапевтических контактов, осуществленных любым специалистом в рамках исследования, рассматривались в качестве независимых переменных и вводились в анализ в порядке перечисления. Вследствие наличия высокой линейной зависимости между числом и продолжительностью терапевтических контактов, эти переменные вводились поочередно.

Указанные переменные были выбраны вследствие их потенциала искажать результаты, связанные с первичным итоговым результатом исследования. Например, ожидалось, что в группе ПРИ будет большая частота терапевтических контактов вследствие того, что минимальная частота встреч куратора и пациента должна была быть не реже одного раза в месяц. При этом средняя частота встреч составляла один раз в две недели и могла увеличиваться, если того требовало состояние пациента. Таким образом, частота терапевтических контактов может влиять на результат, независимо от модели лечения. Важно было также выяснить, оказывала ли длительность лечения независимое влияние на результаты, учитывая разницу в длительности участия в исследовании между двумя группами.

Кроме того, мы сравнили долю пациентов, находившихся в ремиссии в течение как минимум трех месяцев (за один период освидетельствования) в любой момент исследования в каждой из групп. В описанный анализ были включены все пациенты, которые прошли хотя бы одно освидетельствование после рандомизации.

В случае, если данные о первичном исходном результате отсутствовали вследствие того, что пациенты пропускали некоторые освидетельствования, информация дополнялась клиническими данными, взятыми из историй болезни и записей, сделанных во всех службах в рамках ПРИ и лечения стандартным способом. Опытный ассистент, принимавший участие в исследовании, был обучен реконструкции ремиссии позитивных и негативных симптомов на основании историй болезни. Полученные результаты проверялись координатором проекта, после чего данные, собранные до момента завершения исследования или выхода из исследования, включались в анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Процесс набора участников, рандомизации и распределения по группам описан в статье, содержащей протокол исследования<sup>33</sup>. Обновленная схема исследования CONSORT (Рис.1) иллюстрирует процесс распределения пациентов в момент рандомизации, число пациентов, получавших лечение в соответствии с распределением (ПРИ или лечение стандартным способом), число пациентов, выбывших из исследования и число пациентов, включенных в анализ. Таблица 1 показывает, что существенных различий между двумя группами – ПРИ (N=110) и лечение стандартным способом (N=110) – ни по одному из демографических или клинических параметров, включая состояние ремиссии, на момент рандомизации отмечено не было. Число пациентов, распределенных в группу, получавшую лечение стандартным способом, и переданных в первичную (N=51; 46,4%) и специализированную (N=48; 43,6%) сети, было практически равным. При этом 11% пациентов выбы-

ло из исследования после рандомизации и до передачи в вышеописанные условия. Процесс передачи пациентов в службу, предоставлявшую лечение стандартным способом, начинался в течение двух недель после рандомизации, однако зависел от возможностей и политики принимающей службы и зачастую существенно затягивался (среднее значение составило 25,7±16,1 недель). Пациенты в группе ПРИ продолжали контакт со своими кураторами и психиатрами в условиях той же службы ранних интервенций, что и до рандомизации.

В период проведения исследования один пациент умер по неустановленной причине (на 30-й неделе), один пациент, рандомизированный в группу ПРИ, был депортирован (через 23,2 недели), и четыре пациента (три в группе лечения стандартным способом – через 84,0, 139,2 и 91,5 недели, а также один в группе ПРИ – через 50,7 недели) уехали из города. Ни в одной из групп не было суицидов. Данные, касающиеся этих пациентов, и собранные до момента выбытия их из исследования, были включены в анализ. Средняя доза антипсихотических препаратов была сопоставима в обеих группах (299,9±350,1 и 329,7±342,9 мг/день в хлорпромазиновом эквиваленте в группе ПРИ и в группе лечения стандартным способом, соответственно). За время проведения исследования в группе ПРИ клозапин получали девять пациентов, в группе лечения стандартным способом – семь. Доля пациентов, соблюдающих терапевтические рекомендации, в соответствии с данными самоотчетов, была очень высока: 103 (95%) пациента в группе ПРИ и 73 пациента (93%) в группе лечения стандартным способом.

В конце исследования статус 49 пациентов был раскрыт. Большинство из этих пациентов (N=40) входили в группу ПРИ и практически все они непреднамеренно упомянули место прохождения лечения или имя куратора во время освидетельствования, проводимого исследователями. Считалось, что пациент выбывает из исследования, если он пропускал 3 последовательных визита-освидетельствования. Число пациентов, завершивших все 36 месяцев исследования в соответствии с условиями протокола, в группе ПРИ было существенно выше, чем в группе лечения стандартным способом (N=87; 79,1% и N=53; 48,2%, соответственно;  $\chi^2=22,7$ ;  $p<0,001$ ). Продолжительность участия в исследовании (время до выбытия из исследования) была существенно выше в группе ПРИ (среднее значение 133,2±43,4 недели), по сравнению с группой лечения стандартным способом (среднее значение 101,7±53,9 недель;  $t=4,76$ ;  $df=218$ ;  $p<0,001$ ). Полный объем данных для оценки первичной конечной точки (ремиссии) от момента рандомизации до завершения исследования (или выбытия из исследования) в отношении ремиссии позитивных симптомов имелся у 98 (89,1%) пациентов, в отношении ремиссии как позитивных, так и негативных симптомов – у 82 (74,5%) пациентов из группы ПРИ. В группе лечения стандартным способом цифры составили 96 (87,2%) и 72 (65,5%) пациента, соответственно.

Из Табл.2 видно, что пациенты из группы ПРИ оставались в лечебной программе намного дольше, чем пациенты из группы, получавшей лечение стандартным способом (131,7±37,4 против 105,3±51,5 недель при наблюдении врачом;  $t=3,98$ ;  $p<0,001$ ; 134,8±37,7 против 89,8±55,2 недель при наблюдении другими сотрудниками сферы здравоохранения;  $t=6,45$ ;  $p<0,0001$ ). Пациенты из группы ПРИ получили существенно большее число интервенций, произведенных врачом или другими специалистами сферы здравоохранения по сравнению с пациентами из группы лечения стандартным способом (74,9±43,6 против 39,9±69,1;  $t=4,21$ ;  $p<0,001$ ; и 57,3±37,3 против 28,2±59,6;  $t=4,08$ ;  $p<0,001$ , соответственно).

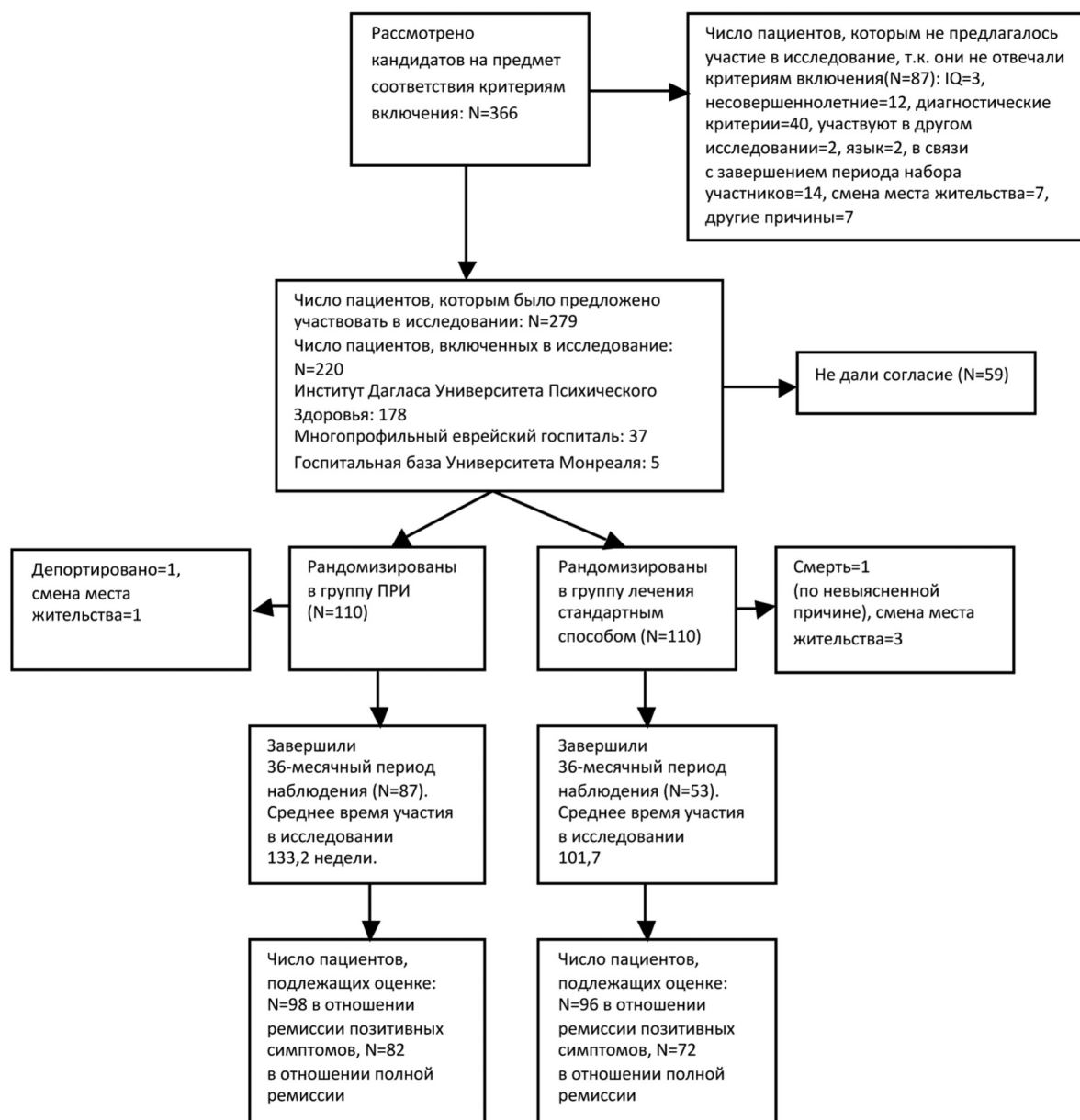


Рис.1 Схема исследования CONSORT. ПРИ – продление ранних интервенций

## Ремиссия

У пациентов в группе ПРИ ремиссия позитивных симптомов длилась гораздо дольше, чем у пациентов в группе лечения стандартным способом (средняя продолжительность 92,5±41,9 против 63,6±46,7 недель, стандартизованный бета-коэффициент=0,34;  $t=4,47$ ;  $p<0,001$ ). Ни место прохождения лечения, ни число контактов со специалистами не оказывали существенного влияния. Длительность лечения имела значительный независимый эффект на длительность ремиссии позитивных симптомов (стандартизованный бета-коэффициент=0,20;  $t=2,62$ ;  $p=0,009$ ): чем дольше пациент получал лечение, тем дольше позитивные симптомы были в ремиссии (Табл.3).

В отношении ремиссии негативных симптомов результаты были в пользу ПРИ, и влияние условий лечения было существенным (среднее значение 73,4±43,7 против 59,6±47,0 недель; стандартизованный бета-коэффициент=0,15;  $t=2,84$ ;  $p=0,005$ ). Хотя место проведения лечения не оказывало независимого влияния, было показано, что количество единиц терапевтических вмешательств, проведенных любым специалистом, производило выраженный эффект (стандартизованный бета-коэффициент=-0,25;  $t=-2,70$ ;  $p=0,008$ ): большее количество интервенций было

ассоциировано с меньшей продолжительностью ремиссии (Табл.3). Длительность лечения не оказывала никакого влияния (стандартизованный бета-коэффициент=0,12;  $t=1,46$ ;  $p=0,15$ ).

В отношении полной ремиссии (ремиссии как позитивных, так и негативных симптомов) между группами (ПРИ и лечение стандартным способом) имелось статистически значимое различие (среднее значение 66,5±41,6 против 56,7±45,0 недель; стандартизованный бета-коэффициент=0,23;  $t=2,25$ ;  $p=0,03$ ). Место лечения не оказывало влияния на исход, количество же интервенций оказывало влияние (стандартизованный бета-коэффициент=-0,25;  $t=-2,40$ ;  $p=0,02$ ): большее число терапевтических взаимодействий со специалистами сопровождалось меньшей продолжительностью полной ремиссии позитивных и негативных симптомов (Табл.3). Продолжительность лечения такого эффекта не имела (стандартизованный бета-коэффициент=-0,01;  $t=-0,12$ ;  $p=0,90$ ).

Между группами не было существенных различий в отношении доли пациентов, отвечавших критериям ремиссии негативных, позитивных симптомов или тех и других, т.е. полной ремиссии (в течение как минимум трех и более месяцев) в любой момент исследования (см. Табл.4). Важно

	<b>Всего (N=220)</b>	<b>ПРИ (N=110)</b>	<b>Лечение стандартным способом (N=110)</b>
Возраст во время первого психотического эпизода (лет ± стандартное отклонение SD)	22,4±4,4	21,9±4,1	22,96±4,7
Пол (число мужчин, %)	151 (68,6%)	75 (68,2%)	76 (69,1%)
Семейное положение (не состоят в браке, %)	200 (90,9%)	103 (93,6%)	97 (88,2%)
Образование (Общеобразовательная школа или ниже, %)	103 (46,8%)	53 (48,2%)	50 (45,4%)
Продолжительность психотического эпизода до начала лечения (недель, среднее значение ± стандартное отклонение SD)	49,3±123,6 (среднее значение = 11,6 недель)	52,4±148,8 (среднее значение = 8,3 недель)	46,3±92,7 (среднее значение = 12,7 недель)
Основной диагноз – расстройство шизофренического спектра (N,%)	143 (65,0%)	74 (67,3%)	69 (62,7%)
Сопутствующий диагноз злоупотребление психоактивными веществами или зависимость (N,%)	105 (47,7%)	52 (47,3%)	53 (48,2%)
Доза антипсихотических препаратов в хлорпромазиновом эквиваленте (мг, среднее значение ± стандартное отклонение SD)	314,6±332,6	299,9±350,1	329,7±342,9
ШОПС, общий балл (среднее значение ± стандартное отклонение SD)	6,5±9,7 (N=216)	7,1±10,4 (N=107)	6,0±8,9 (N=109)
ШОНС, общий балл (среднее значение ± стандартное отклонение SD)	13,8±11,6 (N=204)	13,6±10,4 (N=103)	14,0±12,8 (N=101)
Ремиссия позитивных симптомов (N,%)	161 (73,2%)	81 (73,6%)	80 (72,7%)
Ремиссия негативных симптомов (N,%)	107 (48,6%)	53 (48,2%)	54 (49,1%)
Полная ремиссия (N,%)	92 (41,8%)	45 (40,9%)	47 (42,7%)

ПРИ – продление ранних интервенций. ШОПС – Шкала для оценки позитивных симптомов (SAPS – Scale for the Assessment of Positive Symptoms). ШОНС – Шкала для оценки негативных симптомов (SANS – Scale for the Assessment of Negative Symptoms).

	Количество интервенций (среднее значение ± стандартное отклонение SD)		Длительность лечения (недель, среднее значение ± стандартное отклонение SD)	
	ПРИ	Лечение стандартным способом	ПРИ	Лечение стандартным способом
Врачи	74,9±43,6*	39,9±69,1	131,7±37,4*	105,3±51,5
Другие специалисты сферы здравоохранения	57,3±37,3*	28,2±59,6	134,8±37,7**	89,8±55,2

ПРИ – продление ранних интервенций. \*p<0,001; \*\*p<0,0001

отметить, что на момент рандомизации (Табл.1) доля пациентов, распределенных в группу ПРИ или в группу лечения стандартным способом и находившихся в ремиссии в отношении позитивных симптомов (73,6% и 72,7%), негативных симптомов (48,2% и 49,1%), позитивных и негативных симптомов (40,9% и 42,7%), была ниже, чем в конце исследования (82,7% и 78,1%; 62,5% и 60,5%; 58,5% и 58,3%, соответственно). Однако эти различия не были статистически значимыми.

### Ретроспективный анализ

Как было сказано выше, пациенты, в результате рандомизации распределенные в группу лечения стандартным способом, были переданы в первичную сеть (N=51) или в специализированную сеть (N=48). Выбор между этими двумя вариантами осуществлялся обдуманно и основывался на стремлении привести в соответствие потребности пациентов и уровень оказываемой помощи, чтобы максимизировать пользу от лечения. На момент рандомизации пациенты, переданные в первичную сеть, имели более высокий уровень образования. Пациенты, переданные в специализированную сеть, имели более ярко выраженные позитивные и негативные симптомы, реже находились в ремиссии в отношении позитивных, негативных или и тех и других симптомов, а также чаще имели сопутствующий диагноз злоупотребления психоактивными веществами/алкоголем (Табл.5).

Других различий по иным параметрам, в том числе по продолжительности нелеченного психотического эпизода, между этими двумя группами не было. В период наблюдения пациенты, получавшие лечение в специализированной сети, получили существенно большее количество терапевтических интервенций, проведенных врачом или иными специалистами (p<0,001). Также, не было различий во времени, в течение которого пациенты оставались в лечебной программе. Однако пациенты, наблюдавшиеся в специализированной сети, получали лечение от иных специалистов дольше (средняя продолжительность 101,4±49,5 против 76,5±58,8 недель; t=-2,08; p=0,04) и более часто (среднее значение 45,5±84,0 против 12,1±13,9 недель; t=-2,48; p=0,01). Вероятно, это объясняется сочетанием более выраженных клинических потребностей и большей доступности иных специалистов в специализированной сети.

К концу периода наблюдения пациенты, получавшие лечение в первичной сети, находились в ремиссии по негативным симптомам в течение более длительного времени (p<0,01). Различия в отношении ремиссии позитивных симптомов имели схожую тенденцию, однако не достигали статистической значимости. Доля пациентов, отвечавших критериям ремиссии по негативным, позитивным или тем и другим симптомам в любой момент периода наблюдения, была существенно выше в первичной сети (p<0,001) (Табл.5).

	Бета	Среднеквадратическая ошибка (SE)	Стандартизированный бета-коэффициент	t	p
Ремиссия позитивных симптомов					
Группа	31,58	7,06	0,34	4,47	<0,001
Место лечения	-4,35	9,82	-0,03	-0,44	0,66
Длительность лечения	0,20	0,08	0,20	2,62	0,009
Ремиссия негативных симптомов					
Группа	13,79	6,98	0,15	2,84	0,005
Место лечения	-9,18	8,00	-0,08	-1,65	0,10
Количество интервенций	0,25	0,09	-0,25	-2,70	0,008
Ремиссия позитивных и негативных симптомов					
Группа	19,80	8,80	0,23	2,25	0,03
Место лечения	-10,40	11,03	-0,08	-0,94	0,35
Количество интервенций	0,28	0,12	-0,25	-2,40	0,02

	ПРИ	Лечение стандартным способом	$\chi^2$	t
Ремиссия позитивных симптомов	81/98 (82,7%)	75/96 (78,1%)	0,63	0,47
Ремиссия негативных симптомов	55/88 (62,5%)	49/81 (60,5%)	0,07	0,87
Полная ремиссия	48/82 (58,5%)	42/72 (58,3%)	0,01	1,00

ПРИ – продление ранних интервенций

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основной вывод данного исследования заключается в том, что, после первых двух лет лечения в службе ранних интервенций пациенты с первым психотическим эпизодом, продолжившие наблюдаться в той же службе (ПРИ) после рандомизации в течение последующих трех лет, находились в ремиссии по позитивным, негативным, а также по тем и другим симптомам вместе (полная ремиссия) существенно дольше, чем пациенты, распределенные в группу лечения обычным способом.

Большая продолжительность ремиссии позитивных и негативных симптомов в группе ПРИ, вероятно, объяснялась значительными усилиями кураторов. Основные усилия были направлены на то, чтобы пациенты продолжали участвовать в лечебном процессе, чтобы повторные приемы осуществлялись достаточно часто, чтобы подход к лечению оставался гибким и включал как амбулаторный прием по месту жительства, так и прием на базе больницы, чтобы пациенты были вовлечены в постоянную оценку риска обострения их заболевания, чтобы различные виды психологической помощи были своевременно доступны (например, семейная терапия, когнитивно-поведенческая терапия), чтобы проблемы злоупотребления психоактивными веществами/алкоголем оставались под контролем в рамках лечебной программы.

Кроме того, у пациентов был прямой доступ (без предварительной записи) к врачу-психиатру, который вел их случай, и зачастую кураторы способствовали таким контактам своих пациентов. В службе ранних интервенций особое внимание уделяется оценке психосоциальных потребностей пациента, и доступность психосоциальных интервенций могла способствовать поддержанию ремиссии негативных симптомов – учитывая известное, хотя и умеренное, влияние психосоциальных интервенций на негативные симптомы<sup>34,35</sup>. Обратная зависимость между количеством терапевтических интервенций и длительностью ремиссии негативных симптомов, а также полной ремиссии, вероятнее всего, свидетельствует о том, что пациентам вне ремиссии необходимо более частые контакты с лечебной службой.

Согласно результатам исследования, среди пациентов, рандомизированных в обе группы, произошло не только

поддержание уровня ремиссии, но и увеличение числа случаев ремиссии любого типа (См. Таблицы 1 и 4). На основании этого можно сделать вывод о том, что положительные изменения, происходившие в результате лечения в службе ранних интервенций в течение первых двух лет, могут сохраняться даже у пациентов, переведенных под наблюдение в обычные условия. Однако наибольший интерес представляло то, как долго ремиссия позитивных или негативных симптомов в подобных случаях могла поддерживаться, учитывая выраженную связь между длительностью ремиссии и функциональным исходом<sup>24,25</sup>. Результаты предыдущего исследования с участием пациентов с первым психотическим эпизодом (N=159) показали, что к концу двухлетнего периода вклад длительности ремиссии позитивных и негативных симптомов составил, соответственно, 15% и 13% из 38% объяснимой вариативности функционального исхода (трудоустройство и социальные взаимоотношения)<sup>27</sup>.

Сравнение с предыдущим исследованием, проведенным с участием пациентов с первым психотическим эпизодом, получавших интенсивное лечение в службе ранних интервенций в течение двух лет и впоследствии находившихся под малоинтенсивным наблюдением в той же службе, может добавить смысла и помочь оценить актуальность приведенных здесь выводов<sup>16</sup>. Хотя итоговые результаты исследований нельзя сравнивать напрямую, исход данного исследования подтверждает превосходство ПРИ в отношении влияния на позитивные симптомы, выявленное в предыдущем исследовании<sup>16</sup>. Однако наше исследование также продемонстрировало преимущества ПРИ в отношении влияния на длительность ремиссии негативных симптомов и, как следствие, на длительность полной ремиссии позитивных и негативных симптомов. В предыдущем исследовании не было контрольной группы, получавшей альтернативное лечение. Другое исследование, проведенное недавно в Гонконге, также продемонстрировало независимое влияние продления лечения в службе ранних интервенций на дополнительный год после первых двух лет<sup>17</sup>. Однако при сравнении настоящего исследования с гонконгским необходимо учитывать существенные различия в культуре и ресурсах.

Последнее исследование, проведенное в Дании в рамках программы OPUS, не выявило существенных различий в

**Таблица 5.** Ретроспективный анализ: пациенты, переведенные под наблюдение в первичную и специализированную службы.

	Первичная сеть (N=51)	Специализированная служба (N=48)	Тест	p
Базовые характеристики				
Уровень образования выше среднего (N, %)	31 (60,8%)	18 (39,1%)	$\chi^2=4,53$	0,03
Злоупотребление ПАВ	20 (46,5%)	28 (68,3%)	$\chi^2=4,06$	0,05
ШОПС, общий балл (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение SD)	2,4 $\pm$ 3,5	9,7 $\pm$ 10,1	$z = -4,37$	<0,001
ШОНС, общий балл (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение SD)	10,7 $\pm$ 10,4	19,9 $\pm$ 14,4	$t = -3,39$	<0,001
Ремиссия позитивных симптомов (N, %)	45 (88,2%)	26 (54,2%)	$\chi^2=14,15$	<0,001
Ремиссия негативных симптомов (N, %)	32 (62,7%)	16 (33,3%)	$\chi^2=8,54$	<0,001
Полная ремиссия (N, %)	31 (60,8%)	10 (20,8%)	$\chi^2=16,26$	<0,001
Период наблюдения и исход				
Количество терапевтических интервенций (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение SD)	20,8 $\pm$ 24,8	60,1 $\pm$ 94,9	$z = 3,90$	<0,001
Длительность лечения (недель, среднее значение $\pm$ стандартное отклонение SD)	102,3655,3	107,7 $\pm$ 48,8	$t = -0,47$	0,64
Длительность ремиссии позитивных симптомов (недель, среднее значение $\pm$ стандартное отклонение SD)	75,2 $\pm$ 48,6	57,2 $\pm$ 42,2	$t = 1,90$	0,07
Длительность ремиссии негативных симптомов (недель, среднее значение $\pm$ стандартное отклонение SD)	73,9 $\pm$ 47,8	47,0 $\pm$ 41,6	$t = 2,52$	<0,01
Длительность полной ремиссии (недель, среднее значение $\pm$ стандартное отклонение SD)	66,1 $\pm$ 46,4	46,9 $\pm$ 40,6	$t = 1,66$	0,10
Число пациентов, находящихся в ремиссии по позитивным симптомам в любой момент времени (N, %)	44 (86,3%)	24 (50,0%)	$\chi^2=15,12$	<0,001
Число пациентов, находящихся в ремиссии по негативным симптомам в любой момент времени (N, %)	33 (64,7%)	11 (22,9%)	$\chi^2=17,49$	<0,001
Число пациентов, находящихся в полной ремиссии в любой момент времени (N, %)	31 (60,8%)	7 (14,6%)	$\chi^2=22,32$	<0,001
ПАВ – психоактивные вещества. ШОПС – Шкала для оценки позитивных симптомов. ШОНС – Шкала для оценки негативных симптомов.				

выраженности негативных симптомов между пациентами, изначально получавшими лечение в службе ранних интервенций в течение двух лет и впоследствии либо оставшимися под наблюдением в этой службе на три дополнительных года, либо переданными на лечение в обычные условия<sup>18</sup>. Различия между результатами нашего исследования и исследования OPUS можно объяснить с разных сторон. В исследовании OPUS оценка выраженности негативных симптомов проводилась только дважды – после рандомизации и в конце исследования. Мы же в своем исследовании оценивали негативные и позитивные симптомы каждые три месяца в течение всего исследования. Полученные различия не связаны с более высокой интенсивностью лечения в группе ПРИ в нашем исследовании, т.к. в нем соотношение числа кураторов и пациентов было 22:1, а в исследовании OPUS – 15:1. Однако, по всей видимости, между этими двумя исследованиями существуют различия в интенсивности лечения, доступного в стандартных условиях («лечение стандартным способом»): в исследовании OPUS сообщается о более высокой интенсивности лечения в стандартных условиях – например, в Дании помощь кураторов доступна на этом уровне. И последнее, но не менее важное замечание заключается в том, что длительность ремиссии, возможно, является более надежной характеристикой основного показателя эффективности из-за его прочной взаимосвязи с функциональным исходом, чем выраженность симптомов в любой момент времени.

Одним из ограничивающих факторов исследования с длительным периодом наблюдения является коэффициент выбытия участников. Этот коэффициент в нашем исследовании в группе лечения стандартным способом (51,8%) был выше, чем в группе ПРИ (20,9%). Тринадцать этапов подорожных освидетельствований, хотя и добавляли надежности с методологической точки зрения, могли при этом спо-

собствовать потере участников из-за многочисленных повторных осмотров и потере слепого статуса с течением времени. Несмотря на это, доля участников, завершивших 3х-летний этап наблюдения после рандомизации, в нашем исследовании сопоставима с результатами OPUS (66% и 71%). Кроме того, пациенты в обеих группах продолжали участвовать в исследовании в течение достаточно продолжительного времени (в среднем, 133,2 недели в группе ПРИ и 101,7 недели в условиях лечения обычным способом). Для оценки первичного итогового результата нам были доступны данные о 65-89% пациентов, благодаря доступности дополнительной информации, содержащейся в историях болезни. Качество записей различалось в разных учреждениях и, скорее всего, было выше в службе ранних интервенций, что могло повлиять на часть результатов. Координатор проекта прилагал существенные усилия для того, чтобы проверить точность информации, извлекаемой исследовательской командой. Необходимость в получении этой дополнительной информации возникла только в трети случаев. Такой способ может быть более точным, чем восполнение пробелов, возникших в результате пропущенного освидетельствования, данными, полученными при предыдущей встрече, проведенной три месяца назад. В результате использования этого метода подстановки данных можно пропустить изменения симптомов, происходящие в течение такого продолжительного периода.

Высокий уровень вовлеченности пациента в процесс лечения является целью работы большинства служб ранних интервенций. Коэффициент выбытия участников был ниже в группе ПРИ, что может отражать лучшую вовлеченность пациентов в этой группе по сравнению с группой, получавшей лечение стандартным способом, и это достигается, по всей видимости, тем, что центральная роль отводится курации и преемственности лечебного процесса в



группе ПРИ. Для пациентов, рандомизированных в группу лечения стандартным способом, переход под наблюдение в другую службу зачастую был трудным, несмотря на активные усилия по облегчению этого процесса, предпринимаемые сотрудниками службы ранних интервенций. Стабильная вовлеченность пациента в процесс лечения может сама по себе быть важным достижением. Поэтому возможно, что непрерывность лечебного процесса стала важным фактором, обеспечившим лучшие результаты, полученные в группе ПРИ. Хотя наше исследование проводилось на базе сети, состоящей из трех идентичных служб ранних интервенций, существует вероятность, что различия в укомплектованности штата сотрудников и внутренней культуре каждой службы могли влиять на полученные результаты. В группе лечения стандартным способом пациенты находились в одинаковых условиях во всех трех клинических центрах.

Хотя результаты исследования свидетельствуют о превосходстве подхода ПРИ, выраженном в длительности ремиссии у пациентов, получавших лечение в этой группе, возможно, что продление лечения в службе ранних интервенций может особенно положительно сказываться на состоянии лишь некоторых пациентов, для всех же остальных пациентов в этом нет необходимости. Иными словами, состояние пациентов с более благоприятным прогнозом может оставаться хорошим и при переводе их в службу, предоставляющую стандартное лечение и наблюдение на уровне, адекватном их потребностям. Для более подробного изучения данной проблемы мы приводим ретроспективный анализ данных о пациентах, переведенных в стандартные условия. Результаты свидетельствуют о том, что после внимательного анализа нужд, основанного на взглядах пациента и его семьи, а также на динамике состояния пациента в течение первых двух лет лечения в службе ранних интервенций, многие пациенты продолжали чувствовать себя хорошо после перевода в первичную сеть. Эти пациенты имели более высокий уровень образования и реже имели сопутствующий диагноз злоупотребления психоактивными веществами и алкоголем, кроме того, их состояние было стабильным на момент рандомизации. Как и ожидалось, эти пациенты получали менее интенсивное лечение, чем пациенты, переведенные под наблюдение в специализированную службу и значительно чаще получавшие те или иные терапевтические интервенции от психиатров и других специалистов. Тем не менее, следует обратить внимание на тот факт, что перевод пациентов под наблюдение в другую службу с иными возможностями необходимо осуществлять под пристальным вниманием и с осмотрительностью – это требует значительных усилий со стороны сотрудников службы ранних интервенций, что было продемонстрировано в нашем исследовании.

Итак, в настоящем рандомизированном контролируемом исследовании был изучен вопрос о том, дает ли продление лечения в службе ранних интервенций после первых двух лет лучшие результаты, чем передача пациентов для наблюдения и лечения в стандартные условия. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что для всех пациентов с первым психотическим эпизодом, получавших лечение в службе ранних интервенций, продление контакта с этой службой на три дополнительных года имело положительные результаты и приводило к лучшему клиническому исходу. Однако, согласно проведенному нами ретроспективному анализу, подгруппа пациентов с благоприятным прогнозом, сформированная на момент окончания двухлетнего периода лечения в службе ранних интервенций, может показать хорошие результаты и в условиях системы с менее интенсивным лечением и наблюдением.

Результаты проведенного нами исследования потенциально могут повлиять на протоколы, регламентирующие

длительность лечения в службах ранних интервенций для пациентов с первым психотическим эпизодом, т.к. рекомендует продление такого лечения после первых двух лет. Однако эта рекомендация требует подкрепления подробными экономическими данными, которые будут проанализированы в следующей публикации.

### **Благодарности**

Данное исследование было выполнено при поддержке гранта группы Канадских Институтов Исследований в Области Здравоохранения (грант МСТ 94189, регистрационный номер CCT-NAPN-18590). А. Малла получал поддержку по Программе исследовательских кафедр Канады. Авторы выражают благодарность М.-С. Rondeau, N. Pawliuk, A. Rho and K. MacDonald, а также всем участникам исследования.

### **Библиография**

1. McGrath J, Saha S, Chant D et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67-76.
2. Proctor S, Mitford E, Paxton R. First episode psychosis: a novel methodology reveals higher than expected incidence; a reality-based population profile in Northumberland, UK. *J Eval Clin Pract* 2004;10:539-47.
3. Osby U, Correia N, Brandt L et al. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden: cohort study. *BMJ* 2000;321:483-4.
4. Rössler W, Salize HJ, van Os J et al. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:399-409.
5. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry* 1998;172(Suppl. 33):53-9.
6. Harrison G, Hopper K, Craig T et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001;178:506-17.
7. Harrow M, Grossman LS, Jobe TH et al. Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. *Schizophr Bull* 2005;31:723-34.
8. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C et al. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996;22:305-26.
9. Malla A, Norman R, McLean Tet al. A Canadian programme for early intervention in non-affective psychotic disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2003; 37:407-13.
10. Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD004718. *World Psychiatry* 16:3 – October 2017 285
11. Harvey P-O, Lepage M, Malla A. Benefits of enriched intervention compared with standard care for patients with recent-onset psychosis: a metaanalytic approach. *Can J Psychiatry* 2007;52:464-72.
12. McCrone P, Craig TK, Power P et al. Cost-effectiveness of an early intervention service for people with psychosis. *Br J Psychiatry* 2010;196:377-82.
13. 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.
14. Linszen D, Dingemans P, Lenior M. Early intervention and a five year follow up in young adults with a short duration of untreated psychosis: ethical implications. *Schizophr Res* 2001;51:55-61.
15. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter 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.
16. Norman RM, Manchanda R, Malla AK et al. Symptom and functional outcomes for a 5 year early intervention program for psychoses. *Schizophr Res* 2011;129:111-5.
17. Chang WC, Kwong VWY, Chan GHK et al. Prediction of functional remission in first-episode psychosis: 12-month follow-up of the randomizedcontrolled trial on extended early intervention in Hong Kong. *Schizophr Res* 2016;173:79-83.
18. Albert N, Melau M, Jensen H et al. Five years of specialised early intervention versus two years of specialised early intervention followed by

- three years of standard treatment for patients with a first episode psychosis: randomised, superiority, parallel group trial in Denmark (OPUS II). *BMJ* 2017;356:i6681.
19. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:1-30.
  20. Iyer S, Jordan G, MacDonald K et al. Early intervention for psychosis: a Canadian perspective. *J Nerv Ment Dis* 2015;203:356-64.
  21. First MB, Spitzer RL, Gibbon M et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – Patient Edition (SCID-I/P, Version 2.0). New York: New York State Psychiatric Institute, 1995.
  22. Christensen BK, Girard TA, Bagby RM. Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition short form for index and IQ scores in a psychiatric population. *Psychol Assess* 2007;19:236-40.
  23. Stout RL, Wirtz PW, Carbonari JP et al. Ensuring balanced distribution of prognostic factors in treatment outcome research. *J Stud Alcohol Suppl* 1994;12:70-5.
  24. Malla A, Norman R, Manchanda R et al. Symptoms, cognition, treatment adherence and functional outcome in first-episode psychosis. *Psychol Med* 2002;32:1109-19.
  25. Cassidy CM, Norman R, Manchanda R et al. Testing definitions of symptom remission in first-episode psychosis for prediction of functional outcome at 2 years. *Schizophr Bull* 2010;36:1001-8.
  26. Jordan G, Lutgens D, Joobar R et al. The relative contribution of cognition and symptomatic remission to functional outcome following treatment of a first episode of psychosis. *J Clin Psychiatry* 2014;75:566-72.
  27. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City: University of Iowa, 1984.
  28. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City: University of Iowa, 1983.
  29. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64:663-7.
  30. Birchwood M, Spencer E, McGovern D. Schizophrenia: early warning signs. *Adv Psychiatr Treat* 2000;6:93-101.
  31. McFarlane WR, Lukens E, Link B et al. Multiple-family groups and psychoeducation in the treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52: 679-87.
  32. Brown TG, Dongier M, Ouimet MC et al. Brief motivational interviewing for DWI recidivists who abuse alcohol and are not participating in DWI intervention: a randomized controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34: 292-301.
  33. 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;15:1.
  34. 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.
  35. Lutgens D, Garipey G, Malla A. Psychological and psychosocial interventions for negative symptoms in psychosis: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017;210:324-32.

DOI:10.1002/wps.20456