

# Каково соотношение риска и пользы длительной терапии антипсихотическими препаратами у пациентов с шизофренией?

Christoph U. Correll<sup>1-4</sup>, Jose M. Rubio<sup>1-3</sup>, John M. Kane<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Zucker Hillside Hospital, Psychiatry Research, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; <sup>2</sup>Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, NY, USA; <sup>3</sup>Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA; <sup>4</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charite Universitätsmedizin, Berlin, Germany

Перевод: Мурашко А.А. (Москва)

Редактура: к.м.н. Потанин С.С. (Москва)

*Соотношение риска и пользы поддерживающей терапии антипсихотическими препаратами (АП) при шизофрении в долгосрочной перспективе было недавно поставлено под вопрос. В этой статье мы критически оценили литературу, посвященную долгосрочной пользе и эффективности такого лечения. Мы рассмотрели данные о нежелательных побочных эффектах, влиянии на заболеваемость и смертность, а также нейробиологические корреляты длительного применения АП. Наконец, мы изложили факторы, влияющие на соотношение риск–польза. Существуют убедительные доказательства эффективности применения АП в краткосрочной и среднесрочной перспективе после стабилизации острых психотических проявлений. Некоторое количество данных свидетельствует об изменении данного эффекта в долгосрочной перспективе. В большинстве исследований, хотя и не во всех, сообщается о снижении эффективности при длительной терапии АП. Однако результаты этих исследований противоречивы, особенно учитывая большую вероятность систематических ошибок, включая снижение со временем приверженности терапии. В то же время долгосрочные исследования, проведенные на национальных выборках, имеющих более низкий риск систематических ошибок, выявили преимущества длительной терапии АП, которая ассоциирована со сниженной смертностью среди лиц с шизофренией в сравнении с отсутствием лечения. Тем не менее длительный прием АП связан с развитием метаболических нарушений и поздней дискинезии. Последняя является очевидным клинически нежелательным нарушением функции головного мозга, наиболее вероятно – последствием длительного применения АП, преимущественно за счет возникновения гиперчувствительности дофаминовых рецепторов (других убедительных нейробиологических данных о природе данного состояния нет). Дополнительные психосоциальные вмешательства, по-видимому, необходимы для реабилитации пациентов. Однако нет данных, подтверждающих безопасность снижения доз АП на 50% и более у стабилизированных пациентов, принимающих участие в дополнительных психосоциальных вмешательствах. В заключение, критическая оценка данных показывает, что хотя длительное применение АП сопряжено с нежелательными неврологическими и метаболическими побочными эффектами, доказательства в пользу их долгосрочной эффективности, включая влияние на продолжительность жизни, превышают доказательства против, демонстрируя благоприятное соотношение пользы и риска. При этом тот факт, что небольшая часть пациентов с впервые диагностированной шизофренией не сталкиваются с рецидивами на протяжении длительных периодов, несмотря на отсутствие поддерживающего лечения АП, указывает на необходимость дальнейших исследований индивидуальных предикторов благоприятных исходов у лиц с первым психотическим эпизодом.*

**Ключевые слова:** длительная терапия антипсихотическими препаратами, шизофрения, соотношение риск–польза, эффективность, заболеваемость, смертность, метаболические нарушения, поздняя дискинезия, психосоциальные вмешательства, нарушение приверженности терапии, гиперчувствительность дофаминовых рецепторов.

(World Psychiatry 2018;17(2):149-160)

Шизофрения – это расстройство, характеризующееся острыми эпизодами, за которым следует редукция симптомов<sup>1</sup>. В большинстве рекомендаций указана необходимость терапии антипсихотическими препаратами (АП) как минимум в течение 1–2 лет после редукции симптомов острого эпизода<sup>2-5</sup>. Среди тех, кто прекращает прием терапии, у 75% в течение 12–18 месяцев возникает рецидив<sup>6,7</sup>. Метаанализы 26–52-недельных исследований, сравнивающих АП второго поколения с плацебо в плане предотвращения рецидивов, выявили весьма хороший показатель числа пациентов, которых необходимо лечить (number need to treat – NNT), составляющий от 3 до 5<sup>8,9</sup>.

Риски купирующей терапии АП, в сравнении с плацебо, в основном включали набор массы тела, метаболические нарушения, удлинение интерва-

ла Q–T, неврологические побочные эффекты и седацию<sup>10</sup>. Общеизвестно, что, учитывая умеренную частоту указанных побочных эффектов и доступность стратегий для их разрешения, как и эффективность терапии в предотвращении рецидивов, АП имеют благоприятное соотношение польза–риск в течение первых 1–2 лет после острого психотического эпизода<sup>2-5,11</sup>.

В клинических рекомендациях не приведены рекомендации относительно продолжения или прекращения терапии после 1–2 лет, хотя указывается на риск развития рецидива в случае прекращения терапии<sup>2-5,11</sup>. Эффект от терапии АП после первых 2 лет недостаточно хорошо изучен из-за недостатка двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (РКИ)<sup>9</sup>.

Появляются новые данные, касающиеся действия АП в долгосрочной

перспективе, которые ставят под сомнение их необходимость<sup>12-15</sup>. Долгосрочные исследования действия антипсихотиков на животных<sup>16</sup>, наблюдательные исследования<sup>14,15</sup> и исследования по прекращению терапии<sup>13</sup> цитируются некоторыми авторами, которые утверждают, что АП не влияют на исход в долгосрочной перспективе и что более вероятны ятрогенные нежелательные последствия длительной терапии АП<sup>17</sup>. Другие считают, что данных, подтверждающих ятрогенные эффекты, недостаточно<sup>18</sup>. Такая дискуссия и неопределенность в интерпретации долгосрочных исследований с присущей им субъективностью<sup>12,19</sup> приводят к неоднозначности рекомендаций для клиницистов.

В данной работе мы анализируем литературу, касающуюся потенциальных рисков и пользы длительной тера-

пии АП, резюмируя доказательства эффективности, переносимости, соматической заболеваемости и функциональных и структурных изменений головного мозга, связанных с терапией. Кроме того, мы оцениваем роль сопутствующих методов для оптимизации соотношения польза–риск.

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ, РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ**

Чем больше длительность исследования, тем более вероятно, что систематические ошибки накопятся со временем и исказят результаты. Измерения, как правило, имеют в приоритете осуществимость в ущерб достоверности; исследуемые вмешательства менее контролируемы вследствие большего влияния факторов окружающей среды; возникает большая вероятность систематического или неслучайного исключения пациентов из исследования.

Следовательно, при интерпретации результатов необходимо учитывать, как каждый из указанных факторов влияет на исследование. Также необходимо учитывать данные литературы, а не обобщаемые исследования. Мы обобщаем доступные данные, разделяя их по разным методологическим подходам, так как каждый из них имеет свои преимущества и недостатки<sup>20–22</sup>.

### **Исследования приверженности терапии и пролонгированных инъекционных антипсихотических препаратов**

Чем больше длительность лечения, тем выше вероятность недостаточной приверженности терапии<sup>9,23,24</sup>. Данные административных исков в США свидетельствуют о том, что в клинической практике пациенты следуют назначениям в среднем на 40–60%<sup>25</sup>. Исследования приверженности терапии показывают, что низкая комплаентность в среднесрочной перспективе оценивается в интервале от 11,6% на основании самоотчетов до 58,4% в исследованиях, оценивающих концентрацию в сыворотке<sup>23</sup>. В дополнение к высокому уровню недостаточной комплаентности нам не хватает надежных способов ее оценки<sup>26</sup>.

В систематическом обзоре и метаанализе лонгитудинальных исследований рецидивов и их факторов риска у стабильных пациентов после первого психотического эпизода, некомплаентность была важнейшим предиктором среди 20 переменных в 7 долгосрочных исследованиях, повышая риск рецидива на 400%<sup>27</sup>. В другом исследовании пациенты, не принимавшие терапию больше месяца за

18-месячный период наблюдения, имели в 5 раз больший риск развития рецидива, чем принимавшие терапию<sup>28</sup>.

Низкая комплаентность также объясняла до 36% случаев влияния каннабиса на число рецидивов<sup>29</sup>. Лица с субоптимальной приверженностью терапии имели больший индекс массы тела и с меньшей вероятностью проживали отдельно в сравнении с пациентами продолжавшими регулярный прием АП более 18 месяцев. Значение этих факторов оценивалось в диапазоне от небольшого до умеренного, с 2% увеличением риска некомплаентности за каждую единицу увеличения индекса массы тела и с 25% увеличением шансов полной приверженности терапии у лиц, проживающих самостоятельно. В данном исследовании другие нежелательные исходы не продемонстрировали ассоциаций с уровнем приверженности<sup>30</sup>.

Что касается пролонгированных инъекционных препаратов, здесь также имеются важные данные. Сравнение пролонгированных инъекционных и оральных форм препаратов в РКИ не выявило различий в плане профилактики рецидивов в среднесрочной перспективе после стабилизации состояния<sup>31</sup>. Данный факт не удивителен, так как в контрольные группы приема оральных форм препаратов в данных РКИ включались пациенты с большей приверженностью терапии и более низкой тяжестью заболевания. Нарушения комплаентности не различались в 10 включенных в метаанализ исследованиях, в которых оценивалась приверженность терапии ( $p=0,27$ )<sup>31</sup>.

Когда данный вопрос был поставлен в метаанализе зеркальных исследований, где каждый участник играет роль своего собственного контроля, терапия пролонгированными инъекционными формами в сравнении с пероральным приемом АП была ассоциирована с достоверным снижением риска следующей госпитализации на 57% и снижением на 62% риска повторных госпитализаций<sup>32</sup>. Более того, в двух исследованиях было подтверждено, что смена формы препарата у конкретного пациента (например, с пролонгированной инъекционной на пероральную) была ассоциирована с худшими исходами для перорального приема<sup>33,34</sup>.

Большая эффективность пролонгированных инъекционных форм, выявленная в зеркальных исследованиях, была подтверждена в метаанализе когортных исследований, где было выявлено снижение числа госпитализаций на 15% (14 исследований; 60 260 человеко-лет), несмотря на большую тяжесть заболевания в группах, полу-

чавших инъекционные формы препаратов, по сравнению с группами, получавшими пероральные формы АП ( $p=0,014$ )<sup>35</sup>. Результаты были особенно яркими в Скандинавских странах, где существует возможность оценивать всю выборку пациентов в данной стране. В финской национальной когорте риск повторной госпитализации у лиц, получавших пролонгированные инъекционные препараты после первой госпитализации с шизофреническим эпизодом, составлял одну треть от пациентов, получавших пероральные формы тех же АП<sup>36</sup>. Схожие результаты были получены в шведском когортном исследовании во всех периодах заболевания на протяжении в среднем 6,9 года. Шестью из восьми лучших вариантов монотерапии АП, которые были достоверно эффективнее по риску повторной госпитализации в сравнении с отсутствием терапии (отношение рисков,  $HR=0,51–0,64$ ), были пролонгированные инъекционные препараты (и два пероральных АП: клозапин и оланзапин)<sup>37</sup>.

В метаанализе, в котором оценивались побочные эффекты пролонгированных инъекционных препаратов с аналогичными пероральными формами, среди 16 РКИ со средней продолжительностью в 1 год указанные формы не различались по 115 (96,6%) из 119 приведенных побочных эффектов<sup>38</sup>. Для пролонгированных инъекционных форм были более характерны акинезия, изменения уровней липопротеинов низкой плотности и тревога, а для пероральных форм – гиперпролактинемия. Более того, не было выявлено различий между группами в том, что касается прекращения терапии вследствие побочных эффектов или смертности<sup>38</sup>. Однако небольшое известно о разнице в побочных эффектах после первого года терапии.

В целом, основным преимуществом пролонгированных инъекционных препаратов над пероральными формами является более низкий риск некомплаентности, учитывая выявленную взаимосвязь субоптимальной приверженности терапии в долгосрочной перспективе с большим риском рецидива<sup>27,39</sup>, в то время как разница в побочных эффектах в пределах одного года терапии незначительна.

### **Плацебо-контролируемые исследования поддерживающей терапии антипсихотическими препаратами**

Методологически плацебо-контролируемые РКИ поддерживающей терапии имеют преимущество в уменьшении систематических различий между группами только в сред-

срочных временных рамках (т. е. 1–3 года после стабилизации), и их результаты предполагают полноценную длительную приверженность терапии (которая, как известно, уменьшается со временем<sup>24</sup>). Снижение комплаентности в РКИ может приводить к меньшему размеру эффекта в исследованиях большей длительности.

В метаанализе 65 плацебо-контролируемых РКИ поддерживающей терапии установили NNT, равное трем, с преимуществом АП над плацебо в отношении предотвращения рецидива, но терапевтические эффекты имели тенденцию к уменьшению с увеличением длительности исследования<sup>9</sup>. Соотношение пациентов, оставшихся без улучшений, и пациентов с ухудшением было ниже при применении АП, однако эта разница уменьшалась со временем и была незначительна в долгосрочных исследованиях.

В поддержку гипотезы, что снижение приверженности терапии может снизить эффективность поддерживающей терапии АП, авторы выявили значительно большую эффективность в предотвращении рецидивов ( $p=0,03$ ) в исследованиях, сравнивающих пролонгированные инъекционные препараты с плацебо ( $HR=0,31$ ), по сравнению с исследованиями, где оральные формы сравнивались с плацебо ( $HR=0,46$ ). В исследованиях пролонгированных препаратов нарушение приема препаратов могло быть выявлено, и пациенты, нарушавшие регулярный прием АП, исключались из анализа<sup>9</sup>.

Число пациентов с как минимум одним побочным эффектом не различалось между группами АП и плацебо и не увеличивалось со временем для лиц, принимающих АП. Не наблюдалось различий по седативному действию, хотя прибавка массы тела и не менее чем одно двигательное нарушение были значительно чаще при терапии АП<sup>9</sup>.

### Долгосрочные когортные исследования

Несколько плацебо-контролируемых РКИ АП продолжались больше 3 лет, длительность большинства исследований составляла не более 1 года<sup>9</sup>. Большинство данных вне этого периода получены из нерандомизированных неконтролируемых когортных и реестровых исследований. Их преимущество в предоставлении долгосрочных данных в том, что не требуется согласия на участие и высокой репрезентативности относительно общей популяции. Однако, учитывая недостаток рандомизации и контроля вмешательства, подгруппы подвержены различным видам ошибок

в выделении, а результаты носят предвзятый характер.

В нерандомизированных когортных исследованиях часто сообщается, что в дальнейшем лица, принимающие АП, имеют такую же или большую тяжесть заболевания, чем те, кто не принимает АП. Например, в когорте графства Саффолк за 20-летний период наблюдения клиническое ухудшение выявлено у 175 пациентов с шизофренией<sup>40</sup>. Ухудшение обнаруживалось несмотря на высокие и постоянный уровень назначения АП (86,9% в начале и 81,8% 20 лет спустя), и применение АП было ассоциировано с худшими показателями шкал Global Assessment of Functioning (GAF) и более выраженными негативными симптомами, но более низким уровнем дезорганизации и возбуждения<sup>40</sup>. В чикагской когорте, исследовавшей 70 пациентов с шизофренией с начала заболевания и на протяжении 20 лет, у 8% из 15 нелеченых лиц отмечалось наличие некоторых психотических симптомов против 68% из 25 пациентов, находящихся на длительной терапии АП<sup>14</sup>. В исследовании Northern Finland 1966 Birth Cohort пациентов наблюдали более 20 лет, и те, кто не принимал АП, чаще находились в ремиссии, в то время как различий по частоте ремиссий в группах терапии не было выявлено<sup>41,42</sup>. Также в когортном исследовании OPUS в Дании было выявлено, что из 90% пациентов, не имевших устойчивой ремиссии за последние 10 лет после первого эпизода, большинство получали АП<sup>43,44</sup>.

Впрочем, в указанных нерандомизированных неконтролируемых исследованиях не известна степень приверженности терапии и существует риск смешения по показателям и обратной причинно-следственной связи в том, что большая тяжесть расстройства может быть причиной продолжения терапии АП, а не наоборот. Любопытно, что иные результаты показало ретроспективное когортное исследование пациентов с шизофренией, у которых доступ к терапии АП был ограничен. В когорте из провинциальной части Китая состояние пациентов, получавших АП, через 14 лет было значительно лучше, чем тех, у кого не было возможности получать терапию<sup>45</sup>.

Таким образом, несмотря на то что в нескольких когортных исследованиях преобладает картина более плохих исходов в группах, получавших терапию, интерпретация результатов затруднена и нельзя исключить обратную причинно-следственную связь.

С другой стороны, результаты, полученные на крупных национальных выборках, проанализированные

статистическими методами для корректировки исходных значений, подтверждают мнение о том, что отказ от лечения и госпитализации<sup>37</sup>, а также риск смертельного исхода от суицида<sup>46,47</sup> значительно выше среди пациентов, не получающих терапию АП.

### Исследования по снижению доз и прекращению терапии

В исследованиях по снижению доз и прекращению терапии (СДПТ) оцениваются исходы указанных терапевтических тактик в сравнении с долгосрочной терапией АП. Исследования СДПТ имеют преимущество в виде большей продолжительности, чем исследования поддерживающей терапии АП, с большей степенью рандомизации и контроля, чем наблюдательные когортные исследования.

Wunderlink и соавт.<sup>13</sup> провели исследование с наиболее долгим периодом наблюдения, которое состояло из двух фаз. В первой фазе 131 человек с первым психотическим эпизодом был распределен либо в группу СДПТ с контролем состояния, либо в группу продолжения терапии<sup>48</sup>. Первоначальная цель, состоящая в отмене АП в группе СДПТ, была заменена на исключительно снижение доз вследствие чрезвычайно большого количества рецидивов после прекращения терапии. Во второй фазе состояние 103 человек было оценено разово по прошествии 5 лет на фоне рутинной терапии<sup>13</sup>. В первой фазе в группе СДПТ было в два раза больше рецидивов, чем в группе поддерживающей терапии (43% против 21%;  $p=0,11$ ), хотя около 20% пациентов прекратили терапию без рецидивов. Разницы в тяжести симптомов не наблюдалось, в обеих группах отмечались низкие показатели шкалы Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) на всем протяжении исследования<sup>48</sup>. Через 5 лет отсутствовала разница в частоте рецидивов или тяжести симптомов. Однако степень восстановления была в два раза выше в группе снижения доз (40,4% против 17,6%;  $p=0,04$ ) за счет функциональной ремиссии (46,2% против 19,6%;  $p=0,01$ ), а не симптоматической (69,2% против 66,7%;  $p=0,79$ ), и 8 из 11 пациентов, успешно прекративших прием АП, оставались в этой группе на протяжении 2 лет. Такие результаты были расценены как доказательство того, что АП могут отложить, но не предотвратить рецидив, при этом негативно влияя на функциональное восстановление в долгосрочной перспективе<sup>12,14,15,17,19</sup>.

Указанные данные должны быть интерпретированы с осторожностью. Как признают авторы, у пациентов был низкий уровень тяжести симпто-



мов. Их выводы могут быть неприменимы к более тяжелым пациентам. Кроме того, разница в действии АП между двумя группами была сомнительно клинически значимой (1,4 мг/сут в эквиваленте галоперидола), без существенных различий в месяцах на пациента без назначения АП. Менее 50% начальной выборки РКИ дали согласие на участие, и только 43,7% из этих пациентов изначально имели диагноз «шизофрения»<sup>48</sup>. Таким образом, возможно, что результаты связаны с другими факторами, нежели двухгодичное вмешательство (т. е. СДПК или поддерживающая терапия АП), после которого следовала пятилетняя рутинная терапия, особенно учитывая небольшие различия в дозировках между группами через 7 лет. Отсутствие ослепления и обратные причинно-следственные связи также могли повлиять на результаты.

Снижение доз АП относительно поддерживающей терапии также оценивалось в других исследованиях с меньшим периодом наблюдения. В метаанализе 13 исследований с наблюдением от 24 до 104 недель (11 из них длились более года) Ichida и соавт.<sup>49</sup> не выявили различий между низкими дозами АП (50–100% от установленных дневных доз<sup>50</sup>) и стандартной дозой АП с учетом общей неэффективности лечения ( $p=0,53$ ) или госпитализаций ( $p=0,40$ ). Тем не менее очень низкие дозы (<50% от установленных дневных доз<sup>50</sup>) были связаны с повышенным риском госпитализации ( $p=0,002$ ) и рецидивов ( $p=0,0004$ ). В экспериментальном исследовании когнитивные симптомы значительно улучшались при снижении дозы АП до 50% от дневной<sup>51</sup>.

В одном из последних неконтролируемых исследований прекращения терапии со средним сроком наблюдения были выявлены большие риски рецидива симптомов и более низкого функционального статуса у 46 стабилизированных пациентов после первого психотического эпизода, которые предпочли тактики СДПТ, в сравнении с 22 пациентами, продолжавшими принимать АП на протяжении 3 лет<sup>52</sup>.

### Комментарии

Существует баланс между достоинствами и недостатками различных дизайнов исследований с большим риском систематических ошибок в долгосрочных исследованиях и, особенно, в неконтролируемых исследованиях, где преимущественно более тяжелые пациенты получают длительную терапию АП. Тем не менее доказательства эффективности АП в предотвращении рецидивов в среднесрочной перспективе (т. е. от 1 года до

3 лет) после стабилизации состояния достаточно убедительны. Эти данные получены из исследований приверженности терапии, пролонгированных инъекционных препаратов, национальных реестров, плацебо-контролируемых исследований поддерживающей терапии и исследований СДПТ.

Большинство (хотя не все) исследований с наблюдением более 3 лет отражают худшие исходы при длительной терапии АП. Однако такие результаты не окончательны, учитывая небольшие и селективные выборки и большой риск систематических ошибок<sup>13-15</sup>. Напротив, долгосрочные реестровые исследования гораздо больших и репрезентативных национальных когорт пациентов с диагностированной шизофренией указывают на значительно меньшую неэффективность лечения и смертность, связанную с суицидом, среди пациентов, получающих АП, в сравнении с теми, кто их не принимает<sup>37,46,47</sup>.

В заключение, существуют весомые доказательства эффективности в среднесрочной перспективе и недостаточных убедительных данных против долгосрочной эффективности терапии АП.

### СОМАТИЧЕСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ

Шизофрения связана с увеличением соматической заболеваемости и преждевременной смертности, в то время как прием АП ассоциирован с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний<sup>53-60</sup>.

Пациенты с шизофренией имеют большую распространенность малоподвижного образа жизни, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, курения и связанных с курением заболеваний, венерических заболеваний, акушерских осложнений и измененной болевой чувствительности<sup>61,62</sup>, а также более низкую частоту использования услуг здравоохранения и лечения при этих состояниях, что указывает на серьезные проблемы в оказании медицинской помощи, которым уделяется недостаточно внимания<sup>63</sup>. Хотя неясно, какую роль в соматической заболеваемости при шизофрении играют различия в системах здравоохранения, учитывая ограниченное количество данных для сравнения из разных стран<sup>61</sup>, представляется очевидным, что соматическая заболеваемость играет важную роль в сокращении продолжительности жизни у лиц с шизофренией.

Систематический обзор и метаанализ 11 исследований из различных стран выявил средневзвешенное уменьшение продолжительности

жизни на 14,5 года у пациентов с шизофренией со значительными различиями в зависимости от пола и страны<sup>64</sup>. Во время как в общем продолжительность жизни в развитых странах возросла, пациенты с шизофренией, кажется, не получили пользы от улучшения качества, и разрыв в показателях смертности, включающий таких пациентов, увеличился<sup>65</sup>. Причиной повышенной смертности, видимо, являются слабое физическое здоровье и более редкое обращение за медицинской помощью среди пациентов с шизофренией<sup>66,67</sup>.

В США на естественные факторы приходится подавляющее большинство смертей, лишь один из семи случаев связан с неестественными причинами (аварии, суициды или убийства). На хронические заболевания, связанные с курением, ожирением и малоподвижным образом жизни, приходится большая часть случаев преждевременной смерти. Эти данные разнятся между странами, отражая состояние общественного здоровья. В 10-летнем лонгитудинальном исследовании в Эфиопии была выявлена в два раза большая преждевременная смертность среди пациентов с шизофренией, где более чем на 50% случаев приходились инфекционные заболевания, а также большей ролью суицида в преждевременной смертности<sup>68,69</sup>. Схожие закономерности были выявлены в других развивающихся странах<sup>70,71</sup>.

Метаболические и сердечно-сосудистые побочные эффекты терапии АП предполагались как возможные факторы увеличения физической заболеваемости и преждевременной смертности, особенно в развитых странах, где смертность при шизофрении в основном связана с метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями<sup>55,56,72</sup>. В то время как метаболические осложнения при длительной терапии АП широко известны<sup>53,54,57,58,60</sup>, понимание их вклада в заболеваемость и смертность при шизофрении только формируется в последние несколько лет.

Появляется литература, изучающая модели использования услуг здравоохранения при шизофрении, которые связаны с худшими исходами. В шведской национальной когорте пациенты с шизофренией с большей вероятностью не имели установленного диагноза онкологического заболевания или ишемической болезни сердца в момент смерти от этих причин<sup>73</sup>. Такие данные свидетельствуют о низком уровне профилактики и ранней терапии заболеваний. В другой выборке пациенты с шизофренией, которым был поставлен

диагноз сердечно-сосудистого заболевания, реже принимали гипополипидемические и антигипертензивные препараты, что в итоге приводило к худшим исходам<sup>74</sup>. В какой степени терапия АП влияет на связь между шизофренией и низким уровнем использования услуг здравоохранения, на данный момент неясно.

Роль АП в снижении преждевременной смертности при шизофрении описана лучше. Несмотря на усиление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при терапии АП, длительная терапия ассоциирована с более низким уровнем смертности, чем ее отсутствие<sup>46,47,75-77</sup>, но, тем не менее, уровень смертности выше, чем у лиц без шизофрении<sup>46</sup>.

Национальные реестры предоставляют лучший способ изучения связи между длительной терапией АП и смертностью – как общей, так и от сердечно-сосудистых заболеваний, – учитывая доступность суммарных данных. В исследовании Tiihonen и соавт.<sup>47</sup> было выявлено, что пациенты, получавшие длительную терапию АП, в сравнении с теми, кто такой терапии не получал, имели более значительное снижение показателей преждевременной смертности, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний<sup>47</sup>. Учитывая возможные систематические ошибки, та же группа исследователей изучила роль влияния суммарной дозы АП в течение 5-летнего периода на смертность при шизофрении с использованием большого числа переменных. Они выявили по разделенным выборкам, что все – низкие, умеренные и высокие – суммарные дозы АП были ассоциированы с более низким уровнем смертности, чем отсутствие терапии АП. Пациенты с шизофренией, получавшие низкие и умеренные, но не высокие суммарные дозы АП, имели более низкий уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как те, кто принимал высокие, но не умеренные или низкие дозы АП, имели более низкий уровень смертности вследствие суицида<sup>46</sup>.

Кроме указанных частных выводов, в метаанализе была выявлена связь применения АП и снижения общей смертности с некоторыми указаниями на зависимость от дозы<sup>75</sup>. Кажущееся несоответствие между сердечно-сосудистыми побочными эффектами в краткосрочных и долгосрочных исследованиях и сниженной (или, как минимум, не повышенной) общей смертностью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний в частности в долгосрочных исследованиях по базам данных может быть объяснено связью между лучшим психическим состоянием и более здоровым

образом жизни, а также использованием медицинских услуг<sup>78</sup>.

Несмотря на убедительность, такие реестровые выводы не должны быть однозначно интерпретированы как доказательство причинно-следственной связи между длительной терапией АП и снижением общей смертности, учитывая ограничения наблюдательных исследований. Однако национальные реестры, несмотря на воздействие не поддающихся строгому учету сопутствующих факторов, на сегодняшний день представляют собой наиболее приемлемый метод изучения долгосрочного влияния терапии АП на заболеваемость и смертность. Будущие исследования должны включать в дизайн исследования оценку влияния потенциальных сопутствующих факторов, которые ранее не оценивались (например, индекс массы тела, метаболические показатели, тяжесть психиатрических симптомов, функциональное состояние).

### Комментарии

У пациентов с шизофренией значительно повышены соматическая заболеваемость и преждевременная смертность относительно общей популяции. В то время как эти проблемы связаны с нездоровым образом жизни и меньшим использованием медицинских услуг, роль АП менее ясна. Длительная терапия АП связана с достоверно более высоким уровнем метаболических и сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний, хотя пациенты, длительно получавшие терапию АП, имеют значительно более низкий уровень смертности, включая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, при применении низких и умеренных доз, в сравнении с пациентами с шизофренией, не получавшими АП. Такие данные были воспроизведены с большим масштабом эффекта в различных национальных реестровых исследованиях, скорректированных относительно большого количества потенциальных сопутствующих факторов, и некоторыми указаниями на зависимость от длительности и дозы.

Несмотря на то что указанные данные ограничены наблюдательным характером исследований, они достаточно однородны, чтобы говорить о благоприятном соотношении польза–риск при длительной терапии АП при шизофрении в отношении снижения уровня смертности.

### СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЗГА

У пациентов с шизофренией были обнаружены множество аномалий в объеме различных структур головно-

го мозга с момента появления методов нейровизуализации<sup>79</sup>. Однако природа и клиническая значимость таких изменений до сих пор неясны<sup>80</sup>, и еще меньше известно о вкладе в эти изменения АП<sup>18</sup>. Наиболее часто снижение объема вещества в корковых и подкорковых областях при шизофрении выявляют в передней поясной коре, островке, гиппокампе и таламусе<sup>81,82</sup>, хотя сообщается и о вовлечении других зон, с большой вариабельностью среди исследований, возможно, вследствие методологических различий.

У никогда не леченных пациентов с шизофренией определяется значительное снижение плотности коры мозга в префронтальных и височных отделах<sup>83</sup>, что предполагает нейродегенеративный характер заболевания. Уменьшенный объем гиппокампа и таламуса наблюдался у лиц с высоким риском развития психоза<sup>84</sup>. В этой группе пациентов среди тех, у кого развился психоз, отмечалось дальнейшее прогрессирование уменьшения объема мозга в целом даже до начала терапии АП<sup>85</sup>. Выявление уменьшенного объема таких областей, как передняя поясная кора, было предложено в качестве потенциального биомаркера большего риска развития психоза<sup>86</sup>. Несмотря на то что снижение плотности серого вещества мозга является однозначным, его значение на нейропатологическом уровне неизвестно<sup>87-91</sup>.

Снижение плотности вещества мозга неспецифично и наблюдалось при действии АП<sup>92</sup>, изменениях массы тела<sup>93</sup>, употреблении алкоголя<sup>94,95</sup> и стероидных препаратов<sup>96</sup>. Изменения объема мозга у пациентов, не получавших терапию, похоже, не коррелируют с тяжестью или длительностью болезни, не подтверждая нейродегенеративную гипотезу<sup>83-86,97</sup>. Возможно, уменьшение объема отражает снижение количества нейротилов<sup>80</sup>, и изменения объема могут быть гетерогенными при шизофрении, хотя уменьшение в определенных областях, таких как передняя поясная кора, может быть более однородным и, соответственно, более специфичным для данного расстройства<sup>98</sup>.

Часто сообщается об уменьшении объема серого вещества в целом, ассоциированным с лечением АП и суммарной дозой<sup>92,99</sup>. Однако такие исследования ограничены тем, что длительность и суммарная доза АП могут быть маркером тяжести или длительности расстройства, создавая трудности для отграничения объемных изменений в связи с тяжестью, длительностью заболевания или действием АП. Согласно метаанализу лонгитудинальных исследований, уменьшение

объема серого вещества было непосредственно связано с суммарной дозой АП первого поколения в течение времени наблюдения, в то время как для АП второго поколения были получены противоположные результаты<sup>97</sup>. Эти данные сложно интерпретировать, и они, как указано авторами, могут быть частично обусловлены такими сопутствующими факторами, как увеличение массы тела, ассоциированными с АП второго поколения.

Другие результаты противоречат идее о том, что АП вызывают уменьшение объема серого вещества при шизофрении. Консорциум по нейровизуализации ENIGMA выявил среди 2028 пациентов более выраженное уменьшение объема в области гиппокампа у лиц, не получавших терапию, в сравнении с теми, кто принимал АП<sup>100</sup>, в то время как уменьшение объема таламуса и базальных ганглиев у нелеченых пациентов нормализовалось при проведении терапии АП<sup>92,100</sup>. В лонгитудинальном исследовании, в котором сравнивали объем серого вещества до и после начала лечения АП у пациентов с первым эпизодом, было обнаружено, что их прием сводит к минимуму уменьшение объема, особенно в стриатуме<sup>101</sup>. В другом исследовании состояние пациентов было стабилизировано терапией АП, и далее они были распределены либо в группу поддерживающей терапии АП, либо в группу отмены АП. По окончании первого года не было выявлено различий объемным показателем между двумя группами<sup>102</sup>.

Уменьшение объема мозга должно быть интерпретировано в контексте влияния нелеченого психоза и клинических исходов. Повторный анализ исследования, в котором была высказана идея о потенциальном дозозависимом побочном эффекте АП на потерю мозговой ткани<sup>103</sup>, выявил, что длительность психоза имеет в 3 раза более значительное влияние на уменьшение объема серого вещества в целом и в лобной доле в частности, чем длительность лечения АП<sup>104</sup>. Более того, изменения объема мозга, похоже, не коррелируют с низкой клинической эффективностью или исходом. У пациентов, принимавших клоzapин, отмечалось как снижение объема серого вещества, так и клиническое улучшение<sup>105</sup>, в то же время в других исследованиях результаты были противоположными<sup>106</sup>.

Более того, измерение изменений объема мозга во время лечения АП без оценки функционального состояния мозга может исказить оценку данных. Поперечное исследование 23 пациентов, получавших терапию АП, и

21 нелеченого пациента с первым эпизодом выявило значительное истончение коры в первой группе в дорсолатеральной префронтальной и височной коре. Однако у пациентов, получавших терапию, были выявлены значительно большая активация дорсолатеральной префронтальной коры и значительно лучшие когнитивные функции, чем у нелеченых пациентов<sup>107</sup>.

Таким образом, имеющиеся данные не позволяют говорить о причинно-следственной или негативной связи между длительным применением АП и клинически значимыми изменениями объема мозга, учитывая некоторые указания на то, что уменьшение объема мозга может быть связано с лучшей интеграцией сетей мозга.

В противоположность неоднозначным данным литературы о структурных изменениях, функциональные изменения более однородны. Длительная терапия АП была ассоциирована с увеличением числа и аффинитета дофаминовых D2-рецепторов, обуславливающим состояние гиперчувствительности к дофамину, что было воспроизведено в исследованиях на животных<sup>16,108</sup> и на человеке<sup>109</sup>. Поздняя дискинезия является клиническим следствием длительного применения АП, что связано с гиперчувствительностью дофаминовых рецепторов<sup>110</sup>, а также с другими возможными механизмами<sup>111</sup>, и с большим риском у генетически уязвимых групп людей<sup>112</sup>.

Расчетный риск поздней дискинезии для АП первого поколения составляет 3–5% за каждый год применения (как минимум в течение первых 5 лет)<sup>113</sup>, для АП второго поколения риск ниже<sup>114</sup>. Ранний паркинсонизм и высокие дозы АП были ассоциированы с этим побочным эффектом<sup>115</sup>. Метаанализ показал средний уровень распространенности у 25% пациентов с шизофренией, получавших терапию АП, с большой вариабельностью в зависимости от географических и связанных с терапией факторов<sup>115</sup>.

В некоторых исследованиях сообщается, что пациенты с поздней дискинезией имеют больший риск рецидива при отмене АП<sup>116</sup>, развития резистентности к терапии<sup>117</sup>, а также соматической заболеваемости и смертности<sup>118</sup>, хотя такие результаты неоднозначны<sup>119</sup>. В какой степени постоянное применение АП влияет на эти потенциальные исходы, ассоциированные с поздней дискинезией (т. е. если кроме данного побочного эффекта длительная терапия АП имеет причинно-следственную связь с указанными исходами), — остается неизвестным<sup>120</sup>.

Второе поколение АП должно применяться в качестве первой линии под-

держивающей терапии с целью снижения риска поздней дискинезии. Два препарата — валбеназин и деутетрабенназин — недавно были одобрены в США для лечения этого побочного эффекта АП, показав умеренно высокую эффективность<sup>121,122</sup>.

Согласно предположенному механизму развития поздней дискинезии, дофамин-ассоциированные психозы гиперчувствительности во время терапии АП или при ее прекращении вызывают теоретически сложности<sup>117,123</sup>. Гипотеза заключается в том, что постоянная дофаминергическая блокада, приводящая к повышению количества рецепторов и их гиперчувствительности в мезолимбическом пути, может повышать риск рецидива и снижать эффективность АП в долгосрочной перспективе.

Дофаминовые психозы гиперчувствительности были впервые описаны в серии из 10 клинических случаев пациентов, у которых внезапно развился психоз после отмены терапии АП<sup>124</sup>. Существование такого феномена было под сомнением и подтверждалось только в небольших исследованиях<sup>125</sup>. Тем не менее в настоящее время возрождается интерес к гиперчувствительности дофаминовых рецепторов как потенциальной причине развития терапевтической резистентности<sup>123,124,126,127</sup>. Однако в метаанализе РКИ не отмечалось различий по частоте рецидивов при внезапной и постепенной отмене АП или между различными дозами АП перед отменой<sup>9</sup>. Более того, если гиперчувствительность дофаминовых рецепторов является основной причиной недостаточной эффективности в долгосрочной перспективе, то частичный агонист D2-рецепторов арипипразол, который не вызывает увеличения количества дофаминовых D2-рецепторов, как минимум в исследованиях на животных<sup>128</sup>, должен быть связан со значительно более низкой частотой рецидивов, чем полные антагонисты D2-рецепторов, однако таких данных нет<sup>129,130</sup>.

## Комментарии

В целом, поздняя дискинезия является ярким примером побочного эффекта длительной терапии АП и может быть связана с гиперчувствительностью к дофаминовым рецепторам в подгруппе уязвимых лиц. Такой риск должен быть оценен при принятии решения о длительной терапии АП, и должны быть применены соответствующие превентивные стратегии. Также перед началом терапии необходимо определять наличие у пациентов непроизвольных движений.



Другие эффекты длительной терапии АП на структуру и функции мозга, в частности невропатологические изменения и риск гиперчувствительности к дофаминовым рецепторам, недостаточно подтверждены. Имеющаяся литература не обеспечивает убедительных доказательств в пользу необратимых функциональных и структурных изменений в качестве следствия длительной терапии АП, кроме поздней дискинезии.

## **РОЛЬ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ СТРАТЕГИЙ В МОДИФИКАЦИИ ОТНОШЕНИЯ РИСК–ПОЛЬЗА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

В то время как уменьшение выраженности симптомов и ответ на терапию, как и предотвращение рецидива, являются релевантными результатами, функциональное восстановление – ключевая цель терапии при шизофрении<sup>39</sup>. К сожалению, при использовании критериев оценки состояния, охватывающих как клинические, так и социальные аспекты, уровень восстановления при шизофрении остается низким, с полученной в метаанализах медианой в 13,5% за 5 декад без улучшений со временем (однако лишь в двух исследованиях изучалась последняя декада)<sup>151</sup>. Хотя в вышеупомянутом метаанализе<sup>9</sup> поддерживающая терапия АП превосходила плацебо по предотвращению рецидивов с  $NNT=3$ , уровень трудоустройства не различался, что указывает на необходимость психосоциальных вмешательств для достижения лучших функциональных результатов.

В метаанализе была выявлена связь небольшой/умеренной силы между клиническими исходами и восстановлением, при этом психотические симптомы, которые являются основной мишенью АП, показали меньшую корреляцию с восстановлением, чем аффективные симптомы<sup>132</sup>. Эти данные подчеркивают, что применения исключительно АП недостаточно и что сопутствующие мультимодальные психосоциальные вмешательства необходимы для того, чтобы помочь стабилизированным пациентам достичь индивидуальных реабилитационных целей<sup>133</sup>.

Исследовательская группа Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT)<sup>134</sup> изучила доказательства в пользу широкого круга психосоциальных вмешательств при длительной терапии шизофрении. Было рекомендовано восемь видов психосоциальных вмешательств с различными показателями и для различных популяций. Из них когнитивно-поведенческая тера-

пия (КПТ) рекомендована в особенной степени, с учетом ее эффективности в снижении выраженности позитивных, негативных и общих симптомов у пациентов, принимающих АП<sup>135</sup>. Хотя одна из целей КПТ – психообразование, нацеленное на повышение приверженности терапии, эффективность КПТ в этом аспекте неоднозначна<sup>136</sup>.

Важно отметить, что доказательства в пользу эффективности КПТ в снижении выраженности психотических симптомов у лиц, не принимающих АП<sup>137</sup>, или у пациентов без ответа на терапию<sup>138,139</sup> более убедительны. Такие результаты предполагают собственный антипсихотический эффект КПТ, реализующийся независимо от повышения приверженности терапии АП. Однако, насколько мы знаем, прямых сравнительных исследований КПТ с длительной терапией АП со снижением доз, которые могли бы предоставить информацию о КПТ как частичной или полной замене длительной терапии АП, не проводилось<sup>139</sup>.

Семейные психосоциальные вмешательства также были рекомендованы Schizophrenia PORT с доказательствами в пользу снижения частоты рецидивов и повторных госпитализаций и повышения приверженности терапии<sup>134</sup>. Такие вмешательства построены на психообразовании и не рассматриваются как частичная или полная альтернатива терапии АП, а скорее как ее дополнение. В крупном исследовании, проведенном в Китае, в котором пациенты с первым эпизодом были распределены методом рандомизации в группы исключительно терапии АП или терапии АП с дополнительными семейными вмешательствами в течение 1 года, пациенты с дополнительными вмешательствами реже прекращали прием АП, демонстрировали более выраженные улучшения в социальном функционировании и повседневной деятельности, так же как и в трудоустройстве или обучении<sup>140</sup>. Указанные результаты в значительной степени воспроизводимы<sup>141</sup>. В исследовании, в котором сравнивались семейные вмешательства в качестве дополнения к обычным или сниженным дозам АП, у пациентов, получавших сниженные дозы и семейную терапию, с большей вероятностью происходил рецидив, чем у пациентов, получавших стандартные дозы и семейную терапию<sup>142</sup>.

В недавнем исследовании Recovery After an Initial Schizophrenia Episode – Early Treatment Program (RAISE-ETP) оценивались практическая применимость и эффективность интеграции различных психосоциальных и фармакологических вмешательств в лечение 404 пациентов с первым психотиче-

ским эпизодом в 34 общественных клиниках США<sup>133</sup>. Сравнивалась скоординированная специализированная помощь (которая включала КПТ, семейное образование и социальную поддержку, помощь в получении образования и/или трудоустройстве и фармакотерапию под наблюдением специалиста) с обычной терапией; было показано преимущество первой в улучшении качества жизни, увеличении длительности обучения или работы и снижении тяжести симптомов<sup>133</sup>. Учитывая, что фармакотерапия также различалась в двух группах, довольно сложно обозначить конкретные выводы относительно эффектов отдельных методов. Однако выглядит маловероятным, что психосоциальные вмешательства, включенные в скоординированную специализированную помощь, могут служить заменой фармакотерапии, скорее они являются эффективной стратегией усиления терапии, учитывая отсутствие различий в дозах АП в обеих группах<sup>143</sup>.

Хотя психосоциальные вмешательства выглядят скорее эффективной стратегией усиления терапии, чем частичной или полной альтернативой АП, они могут повлиять на соотношение риск–польза длительной терапии АП за счет симптоматических и психосоциальных улучшений, а также снижения риска кардиометаболических побочных эффектов. В метаанализе различных нефармакологических вмешательств – от здорового образа жизни и поведенческих вмешательств до КПТ – была показана их эффективность в достоверном снижении массы тела, индекса массы тела и липидов сыворотки крови, ассоциированных с применением АП<sup>144</sup>. Некоторые из указанных изменений сохранялись с течением времени. К сожалению, сложности в привлечении пациентов ограничивают возможности таких вмешательств<sup>145,146</sup>.

## **Комментарии**

Психосоциальные вмешательства являются эффективными стратегиями усиления терапии при шизофрении, в частности КПТ, которая, похоже, обладает антипсихотическим эффектом, независимым от повышения приверженности терапии. Такие вмешательства могут быть эффективно внедрены не только в академических центрах.

Психосоциальные вмешательства могут улучшить отношение риск–польза длительного применения АП за счет улучшения функциональных, нацеленных на реабилитацию исходов и уменьшения сложности, ассоциированных с длительной терапией АП, вместо обязательного снижения доз АП.

## **ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОТЛИЧИЯ В СООТНОШЕНИИ РИСК–ПОЛЬЗА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АНТИПСИХОТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Хотя диагноз «шизофрения» ассоциирован с неудовлетворительными исходами и необходимостью длительной терапии АП, гетерогенность в ответе на терапию и течении болезни привела к необходимости расширить взгляд на психоз, учитывая различные варианты исхода<sup>147,148</sup>. В некоторых исследованиях предполагается, что лишь минимальное число пациентов потенциально могут прекратить терапию АП без риска рецидива. Согласно литературе, это применимо к 4–30% пациентов со стабилизированным состоянием после острого эпизода<sup>43,48,52,149,150</sup>.

Этот диапазон, вероятно, отражает гетерогенность изученных популяций, критериев диагноза и рецидива, длительности наблюдения и влияния нефармакологических вмешательств. Таким образом, требуются более качественные эпидемиологические данные и предикторы успешного прекращения терапии АП у пациентов с проявлениями психоза, достаточными для установления диагноза «шизофрения». В некоторых исследованиях выделяли внезапное начало, более поздний возраст, женский пол, более высокие показатели шкалы GAF, наличие работы, партнера, самостоятельное проживание и отсутствие зависимости от психоактивных веществ как важные предикторы более благоприятных исходов<sup>43,149</sup>, а в других исследованиях достоверных предикторов выявлено не было<sup>52</sup>.

Наиболее однозначным наблюдением является то, что предыдущая успешная отмена АП прогнозирует успешную отмену АП во время наблюдения<sup>13,43,48,149</sup>. Такие результаты показывают, что меньшая часть лиц с проявлениями психоза, удовлетворяющими диагнозу «шизофрения», могут успешно прекратить терапию АП, и риск рецидива, возможно, уменьшается по миновании критического периода высокого риска рецидива. Однако на настоящий момент нет надежного, основанного на доказательствах метода для выявления таких пациентов.

Этот вопрос может быть освещен в исследованиях, проводимых на уровне пациента с целью прогнозирования ответа на терапию. В последнее время был выявлен широкий спектр предикторов, включая генетические<sup>151</sup> и нейровизуализационные<sup>152-154</sup> аспекты. Также были разработаны индивидуальные шкалы риска, основанные на клинических параметрах, для прогно-

зирования развития «надпорогового» психоза в группах пациентов с высоким риском развития психоза<sup>155</sup>, и в будущих исследованиях могут быть разработаны схожие модели для прогнозирования ответа на терапию. На настоящий момент, кроме нескольких многообещающих фактов, невозможно использовать предикторы на уровне пациента в реальной клинической практике<sup>156</sup>. Будущие исследования должны в равной степени развивать модели прогнозирования успешного прекращения терапии.

### **Комментарии**

На настоящий момент не существует доказательной стратегии, позволяющей выявлять пациентов, состояние которых улучшилось бы при снижении доз или прекращении терапии АП с минимальным риском рецидива. Будущие исследования должны основываться на последних достижениях в выявлении предикторов ответа на терапию на уровне пациентов, чтобы выявлять пациентов с низким риском.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ**

В целом, поддерживающая терапия АП должна быть рекомендована в среднесрочной перспективе (т. е. 1–3 года), так как имеются весомые доказательства эффективности АП в снижении частоты рецидивов в указанных временных рамках. Данные о долгосрочных результатах более неопределенны, и, хотя эффективность АП, по-видимому, уменьшается с течением времени, это может быть артефактом дизайна долгосрочных исследований. Уменьшение приверженности терапии и обратная причинная связь могут играть значительную роль в указанных временных рамках, в то время как альтернативные гипотезы, включая дофаминовые психозы гиперчувствительности, менее обоснованы.

Более того, смертность и невропатологические данные не подтверждают нарастание повреждений от суммарной дозы и длительности терапии (кроме поздней дискинезии). Напротив, длительную поддерживающую терапию АП регулярно связывают с меньшей общей смертностью и смертностью от отдельных причин в сравнении с прекращением терапии на крупных национальных и репрезентативных выборках пациентов с шизофренией.

Несмотря на недостаток долгосрочных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и сохраняющуюся неопределенность относительно подгрупп пациентов, которые удовлетворяют критериям шизофрении и могут перенести един-

ственный психотический эпизод, есть основания рекомендовать длительную терапию АП (т. е. больше 3 лет) с некоторыми дополнительными советами. Продолжительная терапия АП должна быть рекомендована в дозе не менее 50% от стандартной дневной дозы (дальнейшее снижение дозы увеличивает риск рецидива). Пролонгированным инъекционным препаратам должно уделяться первостепенное внимание с целью минимизировать нарушения приверженности терапии или, как минимум, иметь их в виду, допуская возможность проведения дополнительных мероприятий для продолжения адекватного лечения. АП второго поколения должны быть предпочтительнее АП первого поколения с целью снижения риска поздней дискинезии. Психосоциальные вмешательства, особенно КПТ и семейная психотерапия, полезны в качестве усиления эффективности терапии, даже в случаях резидуальных или устойчивых к терапии симптомов, хотя не могут рассматриваться как замена АП. Некоторые поведенческие вмешательства также могут быть использованы для уменьшения негативного влияния продолжительной терапии АП (т. е. метаболических побочных эффектов).

Рекомендуется пристальное наблюдение за пациентами, успешно прекратившими терапию АП менее 1 года назад, учитывая, что лишь меньшая часть пациентов могут успешно прекратить терапию. На данный момент не существует доказательных методик выявления пациентов, которые могут быть переведены на дозы менее 50% от стандартных или которые могут безопасно прекратить терапию АП. Таким образом, рекомендация продолжать длительную терапию АП применима ко всем пациентам в целом. Несмотря на то что совместное принятие решений признается надлежащим, клиницисты должны использовать доступные доказательства и обсуждать риски заболевания и связанную с рецидивом биопсихосоциальную «стоимость» относительно рисков терапии АП и отчетливо объяснять вероятность развития рецидива в случае прекращения или продолжения терапии АП. В то время как после первого эпизода неопределенность является наибольшей, аргументов в пользу поддерживающей терапии после второго эпизода гораздо больше.

Будущие исследования должны развивать прогностические модели успешного прекращения терапии в дополнение к прогнозированию ответа на терапию.



## Благодарность

Первые два автора внесли равный вклад в данную работу.

## Библиография

1. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primer* 2015;1:15067.
2. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd ed. *Am J Psychiatry* 2004;161(Suppl. 2):1-56.
3. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:71-93.
4. Crockford D, Addington D. Canadian schizophrenia guidelines: schizophrenia and other psychotic disorders with coexisting substance use disorders. *Can J Psychiatry* 2017;62:624-34.
5. Galletly C, Castle D, Dark F et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50:410-72.
6. Davis JM, Matalon L, Watanabe MD et al. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs* 1994;47:741-73.
7. Kissling W. The current unsatisfactory state of relapse prevention in schizophrenic psychoses – suggestions for improvement. *Clin Neuropharmacol* 1991;14(Suppl. 2):S33-44.
8. Leucht S, Barnes TRE, Kissling W et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003;160:1209-22.
9. 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.
10. Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-62.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Harrow M, Jobe TH, Faull RN. Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study. *Psychol Med* 2014;44:3007-16.
15. Harrow M, Jobe TH, Faull RN et al. A 20-year multi-followup longitudinal study assessing whether antipsychotic medications contribute to work functioning in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2017;256:267-74.
16. Samaha A-N, Seeman P, Stewart J et al. “Breakthrough” dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time. *J Neurosci* 2007;27:2979-86.
17. Moncrieff J. Antipsychotic maintenance treatment: time to rethink? *PLoS Med* 2015;12:e1001861.
18. Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW et al. The long-term effects of antipsychotic medication on clinical course in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2017;174:840-9.
19. Gøtzsche PC, Young AH, Crace J. Does long term use of psychiatric drugs cause more harm than good? *BMJ* 2015;350:h2435.
20. Correll CU, Kishimoto T, Nielsen J et al. Quantifying clinical relevance in the treatment of schizophrenia. *Clin Ther* 2011;33:B16-39.
21. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry. *J Clin Epidemiol* 2013;66(Suppl. 8):S37-41.
22. Correll CU, Kishimoto T, Kane JM. Randomized controlled trials in schizophrenia: opportunities, limitations, and trial design alternatives. *Dialogues Clin Neurosci* 2011;13:155-72.
23. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry* 2013;12:216-26.
24. Valenstein M, Ganoczy D, McCarthy JF et al. Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1542-50.
25. Rajagopalan K, Wade S, Meyer N et al. Real-world adherence assessment of lurasidone and other oral atypical antipsychotics among patients with schizophrenia: an administrative claims analysis. *Curr Med Res Opin* 2017;33:813-20.
26. Lopez LV, Shaikh A, Merson J et al. Accuracy of clinician assessments of medication status in the emergency setting: a comparison of clinician assessment of antipsychotic usage and plasma level determination. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:310-4.
27. Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE et al. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res* 2012;139:116-28.
28. 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.
29. Schoeler T, Petros N, Di Forti M et al. Poor medication adherence and risk of relapse associated with continued cannabis use in patients with first-episode psychosis: a prospective analysis. *Lancet Psychiatry* 2017;4:627-33.
30. Novick D, Haro JM, Suarez D et al. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;176:109-13.
31. 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.
32. 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.
33. Barnes TRE, Drake RJ, Dunn G et al. Effect of prior treatment with antipsychotic long-acting injection on randomised clinical trial treatment outcomes. *Br J Psychiatry* 2013;203:215-20.
34. Voss EA, Ryan PB, Stang PE et al. Switching from risperidone long-acting injectable to paliperidone long-acting injectable or oral antipsychotics: analysis of a Medicaid claims database. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30:151-7.
35. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M et al. Effectiveness of long-acting injectable vs oral antipsychotics in patients with schizophrenia: a meta-analysis of prospective and retrospective cohort studies. *Schizophr Bull* (in press).
36. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168:603-9.
37. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:686-93.
38. 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.
39. Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2014;16:505-24.
40. Kotov R, Fochtmann L, Li K et al. Declining clinical course of psychotic disorders over the two decades following first hospitalization: evidence from the Suffolk County Mental Health Project. *Am J Psychiatry* 2017;174:1064-74.
41. Husa AP, Rannikko I, Moilanen J et al. Lifetime use of antipsychotic medication and its relation to change of verbal learning and memory in midlife schizophrenia – an observational 9-year follow-up study. *Schizophr Res* 2014;158:134-41.

42. Moilanen J, Haapea M, Miettunen J et al. Characteristics of subjects with schizophrenia spectrum disorder with and without antipsychotic medication – A 10-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *Eur Psychiatry* 2013;28:53-8.
43. Gotfredsen DR, Wils RS, Hjorthøj C et al. Stability and development of psychotic symptoms and the use of antipsychotic medication – long-term follow-up. *Psychol Med* 2017;47: 2118-29.
44. Wils RS, Gotfredsen DR, Hjorthøj C et al. Antipsychotic medication and remission of psychotic symptoms 10 years after a first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2017;182:42-8.
45. Ran M-S, Weng X, Chan CL-W et al. Different outcomes of never-treated and treated patients with schizophrenia: 14-year follow-up study in rural China. *Br J Psychiatry* 2015;207:495-500.
46. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M et al. Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational follow-up study. *Am J Psychiatry* 2016;173:600-6.
47. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
48. Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytma S et al. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry* 2007;68:654-61.
49. Uchida H, Suzuki T, Takeuchi H et al. Low dose vs standard dose of antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Bull* 2011;37:788-99.
50. World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2017. <http://www.whocc.no/atcddd/>
51. Takeuchi H, Suzuki T, Remington G et al. Effects of risperidone and olanzapine dose reduction on cognitive function in stable patients with schizophrenia: an open-label, randomized, controlled, pilot study. *Schizophr Bull* 2013;39:993-8.
52. 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 followup study. *J Clin Psychiatry* 2016;77:492-500.
53. De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:114-26.
54. De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
55. Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16:163-80.
56. Stubbs B, Koyanagi A, Veronese N et al. Physical multimorbidity and psychosis: comprehensive cross sectional analysis including 242,952 people across 48 low- and middle-income countries. *BMC Med* 2016;14:189.
57. Vancampfort D, Correll CU, Galling B et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale metaanalysis. *World Psychiatry* 2016;15:166-74.
58. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2015;14:339-47.
59. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015;14:119-36.
60. Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naive, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry* 2013;12:240-50.
61. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2017;16:308-15.
62. Leucht S, Burkard T, Henderson J et al. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:317-33.
63. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. Excess mortality in persons with severe mental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas. *World Psychiatry* 2017;16:30-40.
64. Hjorthøj C, Sturup AE, McGrath JJ. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Psychiatry* 2017;4: 295-301.
65. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123-31.
66. Olfson M, Gerhard T, Huang C et al. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1172-81.
67. Rubio JM, Correll CU. Duration and relevance of untreated psychiatric disorders, 1: Psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2017;78:358-9.
68. Fekadu A, Medhin G, Kebede D et al. Excess mortality in severe mental illness: 10-year population-based cohort study in rural Ethiopia. *Br J Psychiatry* 2015;206:289-96.
69. Ran MS, Chan CL, Chen EY et al. Differences in mortality and suicidal behaviour between treated and never-treated people with schizophrenia in rural China. *Br J Psychiatry* 2009;195:126-31.
70. Charlson FJ, Baxter AJ, Dua T et al. Excess mortality from mental, neurological, and substance use disorders in the Global Burden of Disease Study 2010. In: Patel V, Chisholm D, Dua T et al (eds). *Mental, neurological, and substance use disorders: disease control priorities*, 3rd ed. Washington: International Bank for Reconstruction and Development/World Bank, 2016.
71. Ponnudurai R, Jayakar J, Sathiya Sekaran B. Assessment of mortality and marital status of schizophrenic patients over a period of 13 years. *Indian J Psychiatry* 2006;48:84-7.
72. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl. 7):4-18.
73. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K et al. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry* 2013;170:324-33.
74. Lahti M, Tiihonen J, Wildgust H et al. Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 2012;42:2275-85.
75. Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P et al. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2017;47:2217-28.
76. Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanska A et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:656-63.
77. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Alexander-K et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. Presented at the 30th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Paris, September 2017.
78. Rubio JM, Correll CU. Reduced all-cause mortality with antipsychotics and antidepressants compared to increased all-cause mortality with benzodiazepines in patients with schizophrenia observed in naturalistic treatment settings. *Evid Based Ment Health* 2017;20:e6.
79. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976;2:924-6.
80. Bakhshi K, Chance SA. The neuropathology of schizophrenia: a selective review of past studies and emerging themes in brain structure and cytoarchitecture. *Neuroscience* 2015;303:82-102.
81. Honea R, Crow TJ, Passingham D et al. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based

- morphometry studies. *Am J Psychiatry* 2005;162:2233-45.
82. Crow TJ, Chance SA, Priddle TH et al. Laterality interacts with sex across the schizophrenia/bipolarity continuum: an interpretation of meta-analyses of structural MRI. *Psychiatry Res* 2013;210:1232-44.
  83. Zhang W, Deng W, Yao L et al. Brain structural abnormalities in a group of never-medicated patients with long-term schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2015;172:995-1003.
  84. Harrisberger F, Buechler R, Smieskova R et al. Alterations in the hippocampus and thalamus in individuals at high risk for psychosis. *NPJ Schizophr* 2016;2:16033.
  85. McIntosh AM, Owens DC, Moorhead WJ et al. Longitudinal volume reductions in people at high genetic risk of schizophrenia as they develop psychosis. *Biol Psychiatry* 2011;69:953-8.
  86. Takayanagi Y, Kulason S, Sasabayashi D et al. Reduced thickness of the anterior cingulate cortex in individuals with an at-risk mental state who later develop psychosis. *Schizophr Bull* 2017;43:907-13.
  87. Weinberger DR, McClure RK. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:553-8.
  88. Mathalon DH, Rapoport JL, Davis KL et al. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:846-8.
  89. Pakkenberg B. Total nerve cell number in neocortex in chronic schizophrenics and controls estimated using optical disectors. *Biol Psychiatry* 1993;34:768-72.
  90. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: application of a three-dimensional, stereologic counting method. *J Comp Neurol* 1998;392:402-12.
  91. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain J Neurol* 1999;122(Pt. 4):593-624.
  92. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W et al. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull* 2013;39:1129-38.
  93. Swayze VW, Andersen A, Arndt S et al. Reversibility of brain tissue loss in anorexia nervosa assessed with a computerized Talairach 3-D proportional grid. *Psychol Med* 1996;26:381-90.
  94. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH et al. Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:1177-91.
  95. Schroth G, Naegele T, Klose U et al. Reversible brain shrinkage in abstinent alcoholics, measured by MRI. *Neuroradiology* 1988;30:385-9.
  96. Gordon N. Apparent cerebral atrophy in patients on treatment with steroids. *Dev Med Child Neurol* 1980;22:502-6.
  97. Vita A, De Peri L, Deste G et al. The effect of antipsychotic treatment on cortical gray matter changes in schizophrenia: does the class matter? A meta-analysis and meta-regression of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry* 2015;78:403-12.
  98. Brugger S, Howes OD. Heterogeneity and homogeneity of regional brain structure in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1104-11.
  99. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ et al. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A metaanalysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:1680-91.
  100. Van Erp TGM, Hibar DP, Rasmussen JM et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry* 2016;21:547-53.
  101. Leung M, Cheung C, Yu K et al. Gray matter in first-episode schizophrenia before and after antipsychotic drug treatment. Anatomical likelihood estimation meta-analyses with sample size weighting. *Schizophr Bull* 2011;37:199-211.
  102. Boonstra G, van Haren NEM, Schnack HG et al. Brain volume changes after withdrawal of atypical antipsychotics in patients with first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:146-53.
  103. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S et al. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:128-37.
  104. 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.
  105. Ahmed M, Cannon DM, Scanlon C et al. Progressive brain atrophy and cortical thinning in schizophrenia after commencing clozapine treatment. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:2409-17.
  106. Lieberman J, Chakos M, Wu H et al. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;49:487-99.
  107. Lesh TA, Tanase C, Geib BR et al. A multimodal analysis of antipsychotic effects on brain structure and function in first-episode schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2015;72:226-34.
  108. Burt DR, Creese I, Snyder SH. Antischizophrenic drugs: chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain. *Science* 1977;196:326-8.
  109. Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC et al. Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology* 2000;152:174-80.
  110. Klawans HL, Goetz CG, Perlik S. Tardive dyskinesia: review and update. *Am J Psychiatry* 1980;137:900-8.
  111. Lohr JB, Kuczenski R, Niculescu AB. Oxidative mechanisms and tardive dyskinesia. *CNS Drugs* 2003;17:47-62.
  112. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry* 2008;13:544-56.
  113. Kane JM, Woerner M, Weinhold P et al. Aprospective study of tardive dyskinesia development: preliminary results. *J Clin Psychopharmacol* 1982;2:345-9.
  114. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004;161:414-25.
  115. Carbon M, Hsieh C-H, Kane JM et al. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a metaanalysis. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e264-78.
  116. Lieberman JA, Alvir J, Geisler S et al. Methylphenidate response, psychopathology and tardive dyskinesia as predictors of relapse in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1994;11:107-18.
  117. Yamanaka H, Kanahara N, Suzuki T et al. Impact of dopamine supersensitivity psychosis in treatment-resistant schizophrenia: an analysis of multi-factors predicting long-term prognosis. *Schizophr Res* 2016;170:252-8.
  118. Youssef HA, Waddington JL. Morbidity and mortality in tardive dyskinesia: associations in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1987;75:74-7.
  119. Apud JA, Egan MF, Wyatt RJ. Neuroleptic withdrawal in treatment-resistant patients with schizophrenia: tardive dyskinesia is not associated with supersensitive psychosis. *Schizophr Res* 2003;63:151-60.
  120. Kane JM. Tardive dyskinesia circa 2006. *Am J Psychiatry* 2006;163:1316-8.
  121. Kane JM, Correll CU, Liang GS et al. Efficacy of valbenazine (nbi-98854) in treating subjects with tardive dyskinesia and schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacol Bull* 2017;47:69-76.
  122. Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA et al. Randomized controlled trial of deutetabenazine for tardive dyskinesia: the ARM-TD study. *Neurology* 2017;88:2003-10.
  123. Kimura H, Kanahara N, Komatsu N et al. A prospective comparative study of risperidone long-acting injectable for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophr Res* 2014;155:52-8.
  124. Chouinard G, Jones BD. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. *Am J Psychiatry* 1980;137:16-21.
  125. Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:3-13.



126. Nakata Y, Kanahara N, Iyo M. Dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia: concepts and implications in clinical practice. *J Psychopharmacol* 2017;31:1511-8.
127. Yin J, Barr AM, Ramos-Miguel A et al. Antipsychotic induced dopamine supersensitivity psychosis: a comprehensive review. *Curr Neuropharmacol* 2017;15:174-83.
128. Koener B, Goursaud S, Van De Stadt M et al. Pharmacological blockade of dopamine D2 receptors by aripiprazole is not associated with striatal sensitization. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2011;383:65-77.
129. Kane JM, Osuntokun O, Kryzhanovskaya LA et al. A 28-week, randomized, double-blind study of olanzapine versus aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2009;70:572-81.
130. Stauffer V, Ascher-Svanum H, Liu L et al. Maintenance of response with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a post-hoc analysis of 5 double-blind, randomized clinical trials. *BMC Psychiatry* 2009;9:13.
131. Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1296-306.
132. Van Eck RM, Burger TJ, Vellinga A et al. The relationship between clinical and personal recovery in patients with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* (in press).
133. 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.
134. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:48-70.
135. Wykes T, Steel C, Everitt B et al. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophr Bull* 2008;34:523-37.
136. Turkington D, Kingdon D, Weiden PJ. Cognitive behavior therapy for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163:365-73.
137. 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.
138. Sensky T, Turkington D, Kingdon D et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:165-72.
139. Burns AMN, Erickson DH, Brenner CA. Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant psychosis: a meta-analytic review. *Psychiatr Serv* 2014;65:874-80.
140. Guo X, Zhai J, Liu Z et al. Effect of antipsychotic medication alone vs combined with psychosocial intervention on outcomes of early-stage schizophrenia: a randomized, 1-year study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:895-904.
141. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E et al. Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychol Med* 2002;32:763-82.
142. Schooler NR, Keith SJ, Severe JB et al. Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia. The effects of dose reduction and family treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:453-63.
143. Robinson DG, Schooler NR, Correll CU et al. Psychopharmacological treatment in the RAISE-ETP study: outcomes of a manual and computer decision support system based intervention. *Am J Psychiatry* 2018;175:169-79.
144. Caemmerer J, Correll CU, Maayan L. Acute and maintenance effects of non-pharmacologic interventions for antipsychotic associated weight gain and metabolic abnormalities: a metaanalytic comparison of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 2012;140:159-68.
145. Speyer H, Nørgaard HCB, Birk M et al. The CHANGE trial: no superiority of lifestyle coaching plus care coordination plus treatment as usual compared to treatment as usual alone in reducing risk of cardiovascular disease in adults with schizophrenia spectrum disorders and abdominal obesity. *World Psychiatry* 2016;15:155-65.
146. Jakobsen AS, Speyer H, Nørgaard HCB et al. Effect of lifestyle coaching versus care coordination versus treatment as usual in people with severe mental illness and overweight: twoyears follow-up of the randomized CHANGE trial. *PLoS One* 2017;12:e0185881.
147. Guloksuz S, van Os J. The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychol Med* 2018;48:229-44.
148. Van Os J, Guloksuz S. A critique of the "ultrahigh risk" and "transition" paradigm. *World Psychiatry* 2017;16:200-6.
149. Nishikawa T, Hayashi T, Koga I et al. Neuroleptic withdrawal with remitted schizophrenics: a naturalistic follow-up study. *Psychiatry* 2007;70:68-79.
150. Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1835-42.
151. Zhang J-P, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2010;167:763-72.
152. Sarpal DK, Robinson DG, Lencz T et al. Antipsychotic treatment and functional connectivity of the striatum in first-episode schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2015;72:5.
153. Sarpal DK, Argyelan M, Robinson DG et al. Baseline striatal functional connectivity as a predictor of response to antipsychotic drug treatment. *Am J Psychiatry* 2016;173:69-77.
154. Hadley JA, Nenert R, Kraguljac NV et al. Ventral tegmental area/midbrain functional connectivity and response to antipsychotic medication in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1020-30.
155. Carrion RE, Cornblatt BA, Burton CZ et al. Personalized prediction of psychosis: external validation of the NAPLS-2 psychosis risk calculator with the EDIPPP project. *Am J Psychiatry* 2016;173:989-96.
156. Prata D, Mechelli A, Kapur S. Clinically meaningful biomarkers for psychosis: a systematic and quantitative review. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;45:134-41.

DOI:10.1002/wps.20516