

Недостаточность доказательств относительно предпочтения специфических профилактических методик при психозах: сетевой метаанализ

Cathy Davies¹, Andrea Cipriani², John P.A. Ioannidis³⁻⁷, Joaquim Radua^{1,8,9}, Daniel Stahl¹⁰, Umberto Provenzani^{1,11}, Philip McGuire^{12,13}, Paolo Fusar-Poli^{1,11,13,14}

¹Early Psychosis: Interventions & Clinical-detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ²Department of Psychiatry, University of Oxford, and Oxford Health NHS Foundation Trust, Oxford, UK; ³Department of Medicine, Stanford Prevention Research Center, Stanford, CA, USA; ⁴Department of Health Research and Policy, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA; ⁵Department of Biomedical Data Science, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA; ⁶Meta-Research Innovation Center at Stanford, Stanford University, Stanford, CA, USA; ⁷Department of Statistics, Stanford University School of Humanities and Sciences, Stanford, CA, USA; ⁸FIDMAG Germanes Hospitalaries, CIBERSAM, Sant Boi de Llobregat, Spain; ⁹Department of Clinical Neuroscience, Centre for Psychiatry Research, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ¹⁰Biostatistics Department, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ¹¹Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; ¹²Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ¹³National Institute for Health Research (NIHR) Maudsley Biomedical Research Centre, London, UK; ¹⁴OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK

Перевод: Тверская Е.И. (Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

Предотвращение развития психозов у пациентов с высоким клиническим риском может стать перспективным направлением для превентивного улучшения состояния при наиболее тяжелом психическом расстройстве.

Тем не менее до сих пор остается неизвестным, какие преимущества имеет каждая из профилактических интервенций в соотношении с другими имеющимися в настоящее время вариантами лечения. Целью данного исследования была количественная оценка согласованности и величины эффектов конкретных профилактических интервенций при психозах и сравнение различных методов лечения при помощи метаанализа. Были исследованы базы данных PsycINFO и Web of Science, Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований и неопубликованная/серая литература (до 18 июля 2017 г. включительно) для отбора рандомизированных контролируемых исследований, проведенных у лиц с высоким клиническим риском развития психоза, сравнения различных типов интервенции и отчетности по переходу к психозу. Два рецензента независимо извлекли данные. Данные были синтезированы с использованием сетевого метаанализа. Первичным исходом считался переход к психозу в разные моменты времени, вторичным исходом – приемлемость лечения (учитывалось исключение по какой-либо причине). Размер эффекта представлен показателем отношения шансов и 95% доверительным интервалом. Шестнадцать исследований (2035 пациентов, 57% мужчин, средний возраст 20,1 года) свидетельствовали о риске развития психоза. Сравнивались следующие методы лечения: интервенции, основанные на потребностях (needs-based interventions – NBI); омега-3+NBI; зипразидон+NBI; олазапин+NBI; арипипразол+NBI; интегральные психологические интервенции; семейная терапия+NBI; D-серин+NBI; когнитивная поведенческая терапия, протокол French и Morrison (CBT-F)+NBI; CBT-F+рисперидон+NBI; и протокол van der Gaag для когнитивной поведенческой терапии (CBT-V) + CBT-F+NBI. Сетевой метаанализ не показал подтверждений значимой эффективности какого-либо метода интервенции по сравнению с другими в течение 6 и 12 месяцев (недостающие данные были доступны через 12 месяцев). Также не было доказательств различий в приемлемости лечения в любой момент времени. Тесты на несоответствие были статистически незначимыми, а анализ чувствительности, контролирующей различную кластеризацию мер вмешательства и отклонений, не оказал существенного влияния на интерпретацию результатов. Таким образом, это исследование показывает: до настоящего времени нет никаких доказательств того, что какое-либо конкретное вмешательство особенно эффективно в предотвращении психоза. Необходимы дальнейшие экспериментальные исследования.

Ключевые слова: психоз, риск, профилактика, терапия, основанная на потребностях, когнитивно-поведенческая терапия, антипсихотики, омега-3, комплексные психологические мероприятия, семейная терапия, сетевой метаанализ, рекомендации.

(World Psychiatry 2018;17(2):196-209)

Лица с высоким клиническим риском развития психоза (clinical high risk for psychosis – CHR-P)¹ имеют ослабленные психотические симптомы, нарушения социального, эмоционального и когнитивного функционирования², а также поведение, направленное на поиск помощи³. Они имеют примерно 20% риск развития психоза (но не любого другого психотического расстройства^{4,5}) в течение двух лет⁶.

Первичная показанная профилактика у лиц с CHR-P обладает уникальным потенциалом для изменения течения расстройства⁷ и улучшения клинических исходов⁸. Текущие международные руководства – такие как руководства Национального института здравоохранения и совершенствования лечения (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) и Европейской психиатрической ассоциации (European Psychiatric Association – EPA) – рекомендуют, чтобы людям с CHR-P в первую очередь предлагали

когнитивно-поведенческую терапию (cognitive behavioural therapy – CBT) с привлечением семьи или без него^{9, 10}. Несмотря на то что рекомендациями NICE профилактическое лечение антипсихотиками в целом запрещено⁹, EPA допускает его использование в случае тяжелой и прогрессирующей симптоматики¹⁰.

Аргументы в пользу этих частично противоречивых рекомендаций относительно неясны¹¹, хотя к настоящему моменту опубликовано несколько парных метаанализов^{10,12–18}. Например, авторы предыдущих метаанализов пришли к выводу, что не могут быть даны достоверные рекомендации в отношении конкретных вмешательств, поскольку исследования были слишком гетерогенными¹², с сопоставимой эффективностью при разных методах лечения¹⁶ или вообще без эффектов¹⁷. В последнем метаанализе сделан вывод о том, что и CBT, и назначение антипсихоти-

ческих препаратов являются эффективными методами¹³. В других метаанализах встречаются ошибки¹⁹ или методологические ограничения, такие как использование общих размеров эффекта, рассчитанных на гетерогенных интервенциях сомнительной клинической интерпретируемости^{10,12,18}, включение пациентов, не оцениваемых стандартными СВТ-инструментами (например, с шизотипическими расстройствами²⁰)^{12,13,15,18}, включение нерандомизированных и неконтролируемых испытаний¹⁰, объединение разных временных промежутков²¹ в одной группе (например, 6 и 12 месяцев¹⁸), или отсутствие разделения на группы во всех случаях¹³, или слабые метааналитические подходы¹³. Метаанализы приобрели большое влияние на клиническую практику и рекомендации²², поэтому метаанализы ненадлежащего качества следует признать особенно вредными.

Другая проблема заключается в том, что задействованные исследования включали в себя целый ряд специфичных мероприятий¹², которые были непоследовательно сгруппированы в рамках попарных сопоставлений. Например, СВТ является обобщающим термином для множества гетерогенных стратегий²³, но различные протоколы СВТ были объединены вместе, и конкретная эффективность каждого определяющего элемента или конкретного протокола остается неясной²⁴.

Цель этого сетевого метаанализа (network meta-analysis – NMA) состояла в обобщении имеющихся данных о специфической эффективности различных профилактических методик у пациентов с CHR-P. NMA предлагает дополнительные преимущества по сравнению со стандартным попарным анализом, заключающимся в том, что сравнительная эффективность специфичных методик может быть оценена и ранжирована, даже если два метода лечения никогда не сравнивались непосредственно друг с другом²⁵. Кроме того, поскольку NMA может улучшить точность оценок за счет интеграции как прямых, так и косвенных оценок лечебного эффекта²⁶, Всемирной организацией здравоохранения рекомендуется применять его вместо попарного метаанализа в качестве основы для клинических рекомендаций²⁷. Поэтому NMA следует рассматривать как наилучший доказательный способ в рекомендациях по лечению CHR-P²⁸.

МЕТОДЫ

Протокол для этого исследования был зарегистрирован на PROSPERO (CRD42017069550). Исследование проводилось в соответствии с заявлением PRISMA²⁹.

Методики

Все рандомизированные контролируемые исследования фармакологических и/или нефармакологических интервенций для пациентов с CHR-P были включены в метаанализ. В первую очередь интерес представляли следующие немедикаментозные вмешательства: СВТ (различные протоколы), психообразование, семейная терапия, вспомогательное консультирование, интервенции на основе потребностей (needs-based interventions – NBI) и интегральная психологическая терапия. Нас также интересовали следующие фармакологические вмешательства: антипсихотические препараты (оланзапин, рисперидон, ципразидон, арипипразол) и новые/экспериментальные фармакотерапии (омега-3 жирные кислоты и D-серин). Как указано в протоколе, были также рассмотрены дополнительные мероприятия, выявленные в ходе литературного поиска (например, глицин и когнитивная реабилитация).

Определение точных типов интервенций имеет важное значение для снижения гетерогенности и получения достоверных информативных результатов прямого клинического значения. Таким образом, сначала мы рассматривали каждое испытание отдельно и тщательно определяли ком-

поненты лечения, которые характеризовали каждое конкретное вмешательство, как описано ниже.

Интервенции, основанные на потребностях (needs-based interventions – NBI)

Поскольку пациенты с CHR-P, набранные в клинических испытаниях, – это подростки и молодые люди, обратившиеся за помощью в клинические службы, рандомизация их без лечения не считается разумным или этическим вариантом³⁰. Определение «лечения в обычном режиме» в этих случаях является сложной задачей, поскольку лечение не стандартизировано и в значительной степени зависит от возможностей местных служб и наличия специфических ресурсов или компетенций.

Поэтому мы использовали наиболее устоявшееся и оригинальное определение NBI, используемое основателями парадигмы CHR-P, которая фокусируется на уже проявившихся симптомах и проблемах³¹. В соответствии с этим определением³², NBI может включать в себя любой из следующих компонентов: а) поддерживающая психотерапия, фокусирующаяся в основном на таких проблемах, как социальные взаимоотношения, профессиональные или семейные трудности; б) кейс-менеджмент, оказание психосоциальной помощи с проживанием, образованием или трудовой занятостью; в) краткосрочное семейное психообразование и поддержка; г) медикаменты, за исключением антипсихотиков; и е) клинический мониторинг и управление кризисом^{31,33}.

Когнитивная поведенческая терапия, протокол French и Morrison (cognitive behavioural therapy, French & Morrison protocol – CBT-F)

Протокол СВТ-F³⁴ основан на принципах, разработанных Векс³⁵. Это проблемно-ориентированная, краткосрочная терапия с возможностью выбора стратегии, основанная на приоритетной задаче пациента. Ключевыми компонентами являются привлечение к работе, совместная постановка целей, нормализация опыта, пересмотр оценок и базовых убеждений, поведенческие эксперименты^{34,36}.

Когнитивная поведенческая терапия, протокол van der Gaag (cognitive behavioural therapy, van der Gaag protocol – CBT-V)

Протокол, разработанный van der Gaag и соавт.³⁷, включает в себя протокол French и Morrison³⁴ и два дополнительных компонента. Они содержат необходимые знания о сверхчувствительности системы дофамина и тренировочные/поведенческие эксперименты по когнитивным отклонениям, которые могут способствовать паранойе³⁸. Дальнейшие поведенческие цели включают поддержку школьной и рабочей посещаемости, укрепление социальных отношений и сокращение использования каннабиса³⁷.

Интегральная психологическая терапия, протокол Bechdolf (integrated psychological interventions – IPI)

В протоколе, разработанном Bechdolf и соавт.³⁹, содержится ряд компонентов, в том числе индивидуальные СВТ-F³⁴, обучение в группах социальным навыкам, компьютеризированная когнитивная реабилитация для устранения проблем мышления и восприятия, а также многопрофильные психообразовательные групповые сеансы для нескольких семей^{39,40}.

Семейная терапия, протокол Miklowitz (family-focused therapy – FFT)

Протокол, ориентированный на семейную терапию (family-focused therapy – FFT), первоначально был разработан для пациентов с биполярным расстройством или риском его развития и был адаптирован Miklowitz и соавт. для людей с

CHR-P. Ключевыми компонентами являются психообразование и разработка плана профилактики пациентом и его семьей, а также сессии, на которых пациент и его семья практикуют навыки коммуникации и решения проблем⁴¹.

Фармакологическая терапия

Фармакологическая терапия включала лицензированные лекарства, новые или экспериментальные препараты и пищевые добавки.

Плацебо

Плацебо-таблетки назначались в качестве фармакологических контрольных условий. Плацебо-таблетки были спроектированы так, чтобы соответствовать активной интервенции лекарственными средствами, но без фармакологического эффекта, представляющего интерес.

Точки пересечения сетевого метаанализа

Перечисленные выше специфические методы интервенций были объединены в «узлы» для сетевого метаанализа. Узлы определялись линейной комбинацией любых из вышеперечисленных конкретных вмешательств. Каждому отдельному фармакологическому лечению был назначен свой узел. Как указано в протоколе, различные дозировки одного и того же препарата / действующего вещества классифицировались под одним и тем же узлом. Плацебо первоначально считался отдельным узлом из NBI. Однако в соответствии с протоколом был проведен анализ чувствительности, исследовавший влияние альтернативной кластеризации узлов (см. *Статистический анализ*).

Стратегия поиска и критерии выбора

Мы провели многоэтапный литературный поиск, используя следующие ключевые слова: (риск ИЛИ продромальный ИЛИ продром* ИЛИ сверхвысокий риск ИЛИ клинически высокий риск ИЛИ высокий риск ИЛИ генетический высокий риск ИЛИ рискованное психическое состояние ИЛИ риск прогрессирования ИЛИ прогрессирования к первому эпизоду ИЛИ продромальная симптоматика ИЛИ основные симптомы) И (психозы) И (рандомизированное контролируемое исследование ИЛИ плацебо-контролируемое исследование ИЛИ исследование).

Во-первых, систематические поиски проводились в базе данных Web of Science (в которую входят коллекция Web of Science Core, индекс цитирования BIOSIS, KCI – база данных корейских журналов, MEDLINE, Российский индекс научного цитирования и индекс цитирования SciELO), Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований и базы данных Ovid / PsychINFO, до 18 июля 2017 г., без ограничений по языку или дате публикации.

Во-вторых, мы использовали базы данных Scopus / Web of Science для поиска списков литературы по найденным статьям и ранее проведенных систематизированных обзоров и метаанализов. Вручную был проведен поиск опубликованных и неопубликованных данных соответствующих конференций, судебных реестров и агентств по утверждению лекарств. Кроме того, авторов исследований просили прислать дополнительные данные, а в базе данных Open Grey был проведен поиск так называемой серой (некоммерческой научной. – Прим. ред.) литературы.

Аннотации, выявленные в результате этого процесса, затем были отобраны, и полнотекстовые статьи были извлечены для дальнейшей проверки на соответствие критериям включения и исключения (как подробно описано априори в протоколе). Поиск литературы, выбор исследований и извлечение данных проводились двумя авторами (С.Д., У.Р.) независимо. На всех этапах, в случае несогласия, консенсус достигался с помощью обсуждения с третьим автором (Р.Ф.Р.).



Рис. 1. Схема процесса отбора статей. КРП – клинический риск психоза

Исследования включались в метаанализ, если были выполнены следующие критерии: а) оригинальные статьи, тезисы или пилотные исследования; б) рандомизированное контролируемое исследование (включая кластерные рандомизированные исследования, но исключая перекрестные исследования); в) спроектированы как слепые (одинарные или двойные слепые); г) проводились у лиц с CHR-P, основным на проверенных оценках, а именно – в соответствии с Комплексной оценкой риска психических состояний (Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States – CAARMS)⁴², Структурированным интервью для синдромов риска психоза (Structured Interview for Psychosis-risk Syndromes – SIPS)^{43,44}, Шкалой позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS)⁴⁵, Краткой шкалой психиатрической оценки (Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS)⁴⁶, или раннем распознавании (Early Recognition Inventory – ERInraos)⁴⁷; е) сравнение специфических профилактических вмешательств, из указанных выше; и ф) объем выборки >10⁴⁸.

Критерии исключения: а) обзоры / неоригинальные данные; б) исследования, в которых отсутствуют по меньшей мере две сравниваемые группы; в) исследования психоза первого эпизода или других групп, не относящихся к группе CHR-P; г) нехватка данных, необходимых для метааналитического расчета первичного (переходного) результата (авторам поступала просьба предоставить свои данные); е) отсутствие надлежащей рандомизации (квази-рандомизация, наблюдения и натуралистические исследования); ф) размер выборки <10; г) статьи, представляющие перекрывающиеся, избыточные данные (для конкретного результата в одно и то же время). В частности, в случае перекрывающихся выборок использовалась наибольшая. Не исключались исследования, которые были разработаны как слепые, но не могли оставаться таковыми во время наблюдения (например, для психологических вмешательств).

Исходные показатели и извлечение данных

Первичным результатом считался переход к психозу. Из-за влияния времени на переходный риск^{6,21} результаты в 6- и 12-месячный срок были разделены. Размеры выборки были основаны на числах, полученных путем рандомизации для каждой группы, чтобы предотвратить искусственный рост значения риска перехода к психозу^{6,49}. Участники, выпавшие из отдельных исследований после рандомизации, были определены как не перешедшие к психозу^{6,10,14,50}.

В тех случаях, когда в исследованиях не были представлены данные для извлечения первичного результата, исследовательская группа связывалась с авторами. В случае отсутствия ответа или графического представления результатов цифровые данные извлекались из графиков Каплана–Мейера с использованием ранее установленной процедуры^{51,52}, как это определено в протоколе. Вторичным результатом была назначена приемлемость промежуточных результатов (прекращение терапии по какой-либо причине), вычисляемая как количество участников, которые выбыли из каждой группы по какой-либо причине, сверх числа рандомизированных⁵³⁻⁵⁵. Кроме того, мы получили следующие данные для каждого исследования: первый автор и год публикации, страна, вид исхода, описание интервенций и контрольных мероприятий, дизайн исследования (см. ниже), период вмешательства и продолжительность наблюдения, данные об исследовании (объем выборки, средний возраст, процент мужчин) и диагностические инструменты, используемые для диагностики CHR-P и определения перехода к психозу.

Качество доказательств

Риск систематической ошибки

Кокрановский риск систематической ошибки⁵⁶ использовался для оценки и классификации риска систематической ошибки в каждом из включенных исследований в соответствии с критериями, определенными априори. Каждое исследование было оценено относительно высокого, низкого или неясного риска систематической ошибки по каждому из шести пунктов: генерация случайной последовательности, сокрытие порядка отнесения участников к определенной группе, сокрытие данных участников и персонала исследования, сокрытие оценок результатов, неполные исходные данные и отчетность по выборочным результатам.

Общий риск систематической ошибки классифицировался как низкий, если ни один из вышеуказанных пунктов не был оценен как имеющий высокий риск, а три или менее были оценены как имеющие нечеткий риск. Риск систематической ошибки был классифицирован как умеренный, если один пункт (или менее) был оценен как имеющий высокий риск, а четыре или более оценивались как имеющие нечеткий риск. Все остальные исследования классифицировались как имеющие высокий риск систематической ошибки⁵⁷.

Для представления качества фактических данных, связанных со сравнениями в сетевом метаанализе, мы использовали цветные края на сетевых графиках, как рекомендовано⁵⁸.

GRADE

Мы оценили достоверность фактических данных, способствующих сетевым оценкам первичного результата, используя систему градации, разработки и оценки качества рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE)⁵⁹. Метод GRADE характеризует качество доказательств на основе шести факторов: ограничений исследования, погрешности, неоднородности, несогласованности, косвенности и смещения публикаций⁵⁹.

Выводы по вышеупомянутым шести факторам были обобщены для принятия решений о снижении уровня дока-

зательности. Если присутствовал один из факторов, то общий рейтинг доверия понижался на один или два уровня (по мере необходимости). Каждое сравнение начиналось с высокого уровня качества/достоверности (на основе рандомизированного контролируемого исследования), и оно понижалось до умеренного, низкого или очень низкого, в зависимости от наличия, серьезности и потенциального воздействия вышеупомянутых факторов. Они представляли окончательные суждения о достоверности доказательств^{5,9,60}.

Статистический анализ

Частотный NMA проводился для двух результатов – перехода к психозу и приемлемости лечения – с использованием сетевого пакета в STATA (версия SE 14,2; Stata-Corr). Сначала был построен сетевой график для каждого результата⁶¹, чтобы убедиться, что узлы сети достаточно связаны⁵⁸. Затем был выполнен сетевой метаанализ, предполагавший согласованность и общую гетерогенность всех сравнений в сети. Это позволило получить нам единый суммарный эффект лечения (отношение шансов – ОШ) для всех возможных парных сравнений лечения, в котором учитываются все данные из сети испытаний, включая прямые и косвенные сравнения. Учитывалась корреляция размеров эффекта, полученных в многогрупповых исследованиях^{62,58,63}. Полученные относительные ОШ с 95% доверительными интервалами (ДИ) для каждой пары лечения были представлены в порядковых таблицах⁶⁴.

Затем интервенции оценивались по поверхности под кривой совокупного ранжирования (surface under the cumulative ranking – SUCRA), которая учитывает местоположение, а также дисперсию всех относительных эффектов лечения⁶⁵. SUCRA является числовым представлением общего рейтинга и определяет одно число (от 0 до 100%), связанное с каждым вмешательством⁶⁶. Чем выше и ближе к 100% значение SUCRA, тем выше вероятность того, что вмешательство находится в верхнем ранге, и наоборот⁶⁶. Методы ранжирования кластеров^{58,65} – с использованием как значений перехода к психозу, так и приемлемости лечения SUCRA – использовались для упорядочения обработки в соответствующих таблицах в согласии с последними рекомендациями, которые требуют интерпретации SUCRA только в контексте неопределенности сетевого анализа, а не по номиналу⁶⁶. Уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Мы оценили предположение о согласованности, вычислив для каждого замкнутого цикла коэффициент несогласованности (различия между прямыми и косвенными доказательствами), а также 95% ДИ и связанные с ними значения p . Графически мы построили результаты как соотношение ОШ и 95% ДИ для каждого цикла⁶⁴. Несогласованность было определено как расхождение прямых и косвенных доказательств, с 95% ДИ для ОШ, исключая 1.

Учитывая низкую мощность метода, специфичного для петли, и его ориентацию на локальную несогласованность (между прямыми и косвенными доказательствами), была проверена полная модель проектирования по методу⁶² для первичного результата, чтобы более глобально оценить несогласованность, в том числе между испытаниями с разными дизайнами (например, с двумя группами или многогрупповые). Был проведен сетевой метаанализ в рамках модели несогласованности, и для определения статистической значимости использовался тест χ^2 .

Предположение о транзитивности изучалось путем оценки распределений модификаторов потенциального эффекта для каждого сравнения в сети, включая процент мужчин⁶⁸, возраст⁶⁹, процентное содержание антипсихотических препаратов на момент начала исследования⁷⁰, тип ослепления и год публикации⁶. Присутствие эффектов

Детали включенных исследований										
Исследование	Инструмент (n)	Сетевое включение	Длительность терапии (месяцы)	Катамнез (месяцы)	% мужчин	Средний возраст (годы)	СНР-Р критерии	Дизайн	Страна	% получавших терапию антипсихотиками
Addington et al. ³⁰	CBT-F+NBI (27) NBI (24)	6, 12	6	6, 12, 18	71	20,9	SIPS	SB-RCT	Канада	0
Amminger et al. ³³	Omega-3+NBI (41) NBI (40)	6, 12	3	6, 12, 84	33	16,4	PANSS	DB-RCT	Австрия	0
Bechdolf et al. ³⁹	IPJ (63) NBI (65)	6, 12	12	6, 12, 18, 24	63	26,0	ERIGaos	SB-RCT	Германия	0
Bechdolf et al. ⁷²	NBI+ARI (96) NBI (55) CBT-F+NBI (129)	6, 12	12	6, 12	66	24,4	SIPS+BS	SB-RCT	Германия	3,4
Cadenhead et al. ⁷³	Omega-3+NBI (65) NBI (62)	6, 12	6	6, 12, 18, 24	56	18,8	SIPS	DB-RCT	США, Канада	0
Kantrowitz et al. ⁷⁴	D-serine+NBI (20) NBI (24)	6	4	4	66	19,4	SIPS	DB-RCT	США	11,4
McGlashan et al. ⁷⁵	NBI+OLA (31) NBI (29)	6, 12	12	12, 24	65	17,7	SIPS	DB-RCT	США, Канада	10
McGorry et al. ³¹	CBT-F+RIS+NBI (31) NBI (28)	6, 12	6	6, 12, 36-48	58	20,0	BPRS	SB-RCT	Австралия	0
McGorry et al. ⁷⁶	Omega-3+NBI (153) NBI (151)	6, 12	6	6, 12	46	19,2	CAARMS	DB-RCT	Мульти-национальное	0
Miklowitz et al. ⁴¹	FFT+NBI (66) NBI (63)	6	6	6	57	17,4	SIPS	SB-RCT	США, Канада	20,9
Morrison et al. ³⁶	CBT-F+NBI (37) NBI (23)	6, 12	6	6, 12, 36	69	22,0	CAARMS	SB-RCT	Великобритания	0
Morrison et al. ⁷⁷	CBT-F+NBI (144) NBI (144)	6, 12	6	6, 12, 18, 24	63	20,7	CAARMS	SB-RCT	Великобритания	0
Stain et al. ⁷⁸	CBT-F+NBI (30) NBI (27)	6, 12	6	6, 12	40	16,3	CAARMS	SB-RCT	Австралия	0
van der Gaag et al. ³⁷	CBT-F+CBT-V+NBI (98) CBT-F+NBI (103)	6, 12	6	6, 12, 18, 48	49	22,7	CAARMS	SB-RCT	Нидерланды	1,5
Woods et al. ⁷⁹	NBI+ZIP (24)	6	6	6	64	22,3	SIPS	DB-RCT	США	0
Woods ⁸⁰	NBI (27)									
Yung et al. ⁸¹	CBT-F+NBI (44)	6, 12	12	6, 12	39	18,1	CAARMS	SB-RCT	Австралия	0
McGorry et al. ⁸²	CBT-F+RIS+NBI (43) NBI (28)									

Примечание. CBT (cognitive behavioural therapy) – когнитивная поведенческая терапия; CBT-F (French & Morrison CBT protocol) – когнитивная поведенческая терапия, протокол French & Morrison; NBI (needs-based interventions, including placebo) – терапия, основанная на потребностях, включая плацебо; IPT (integrated psychological interventions) – интегрированные психологические интервенции; ARI – арипразол; OLA – оланзапин; RIS – ризлепидон; FFT (family-focused therapy) – семейная терапия; CBT-V (van der Gaag CBT protocol) – когнитивная поведенческая терапия, протокол van der Gaag; ZIP – zipрасидон; SIPS (Structured Interview for Psychosis-risk Syndromes) – Структурированное интервью для синдромов риска психоза; PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) – Шкала позитивных и негативных синдромов; ERIGaos (Early Recognition Inventory) – Шкала раннего распознавания; BS (basic symptoms) – базовые симптомы; BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) – Краткая шкала психиатрической оценки; CAARMS (Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States) – Шкала комплексной оценки риска психических состояний; SB-RCT (single-blind randomized controlled trial) – однократное рандомизированное контролируемое исследование, проведенное вслепую; DB-RCT (double-blind randomized controlled trial) – двукратное рандомизированное контролируемое исследование, проведенное вслепую.

небольшого исследования было оценено визуальным контролем скорректированных по размерам воронкообразных участков⁵⁹. Чтобы оценить влияние качества исследования и наших процедур анализа данных, был проведен анализ чувствительности для первичного результата, ограниченного: а) исследованиями с низким риском случайной ошибки для ослепления оценок результатов; б) исследованиями, данные которых не были извлечены в цифровой форме (например, из графиков Каплана–Мейера), и с) только опубликованными данными. Также анализ был использован повторно после применения альтернативной кластеризации следующих узлов: а) объединение NBI и плацебо; б) объединение различных протоколов СВТ; с) объединение различных типов антипсихотических молекул и d) разделение различных компонентов NBI (т. е. поддерживающая терапия против клинического мониторинга по сравнению с другими). Наконец, сетевые метарегрессии были запланированы в случае существенной гетерогенности и для проверки влияния различных диагностических инструментов / критериев CHR-P не менее чем в десяти исследованиях⁷¹.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики включенных исследований

В литературном поиске было найдено 1556 ссылок, большинство из которых не содержали рандомизированные контролируемые исследования у людей с CHR-P; 49 были отобраны для проверки по критериям включения и исключения, в результате чего была сформирована окончательная выборка из 16 исследований (рис. 1). Было всего пять исследований, представляющих данные за 18 месяцев, четыре – за 24 месяца, два – за 36 и три исследования, предоставляющих данные более чем за 36 месяцев, поэтому все результаты, представленные ниже, относятся только к 6 и 12 месяцам.

В 16 исследованиях, использованных при анализе первичного исхода, были представлены данные о 2035 пациентах, средний возраст которых составлял 20,1±2,8 года, а 57% были мужчины (см. таблицу). Средний размер выборки составил 127 человек (диапазон 44–304). Шесть исследований были проведены в Северной Америке, шесть – в Европе, три – в Австралии и одно исследование было многонациональным. Два исследования были с тремя группами, а

остальные – с двумя. Два исследования имели продолжительность лечения <6 месяцев, десять – 6 месяцев и четыре – 12 месяцев. Из 14 исследований с имеющейся информацией о спонсорстве/финансировании три^{31,75,81,82} признали гранты фармацевтической компании. CAARMS и SIPS были наиболее распространенными диагностическими инструментами CHR-P⁴⁴ (шесть и семь исследований соответственно).

Для 6-месячного анализа первичного результата эти 16 исследований предоставили данные о 20 прямых сравнениях между 11 различными узлами лечения (рис. 2). В трех исследованиях были представлены данные только для 6-месячного анализа, и поэтому 12-месячный анализ состоял из 13 исследований (n=1811), содержащих данные о 17 прямых сравнениях между 8 различными точками лечения (см. рис. 2). Сетевые графики для результата приемлемости лечения были одинаковыми в течение 12 месяцев и аналогичны через 6 месяцев (интегральные психологические вмешательства отсутствовали).

Первичный результат: переход к психозу

Результаты сетевого метаанализа показали отсутствие доказательств для выявления наиболее эффективного из специфических методов лечения, без каких-либо значительных превосходства какой-либо интервенции над любыми другими за 6 или 12 месяцев (рис. 3 и 4).

При использовании NBI для сравнения ОШ и 95% ДИ для каждого типа лечения (все ОШ <1 в пользу получаемого лечения) через 6 месяцев были: 0,06 (0,00–1,90) для интегральных психологических интервенций; 0,17 (0,01–2,69) для терапии, ориентированной на семью, + NBI; 0,22 (0,02–2,17) для СВТ-F + СВТ-V + NBI; 0,29 (0,03–2,57) для оланзапина + NBI; 0,21 (0,04–1,08) для СВТ-F + рисперидона + NBI; 0,52 (0,03–10,72) для zipразидона + NBI; 0,56 (0,03–11,51) для D-серина + NBI; 0,64 (0,15–2,68) для омега-3 + NBI; 0,73 (0,27–2,01) для СВТ-F + NBI; и 0,94 (0,15–5,73) для арипипразола + NBI.

За 12 месяцев ОШ в сравнении с NBI составляли: 0,04 (0,00–1,06) для интегральных психологических интервенций; 0,15 (0,02–1,25) для оланзапина + NBI; 0,21 (0,03–1,60) для СВТ-F + СВТ-V + NBI; 0,43 (0,11–1,68) для СВТ-F + рисперидона + NBI; 0,58 (0,23–1,47) для СВТ-F + NBI; 0,64 (0,18–2,26) для омега-3 + NBI; и 1,39 (0,26–7,28) для арипипразола + NBI.

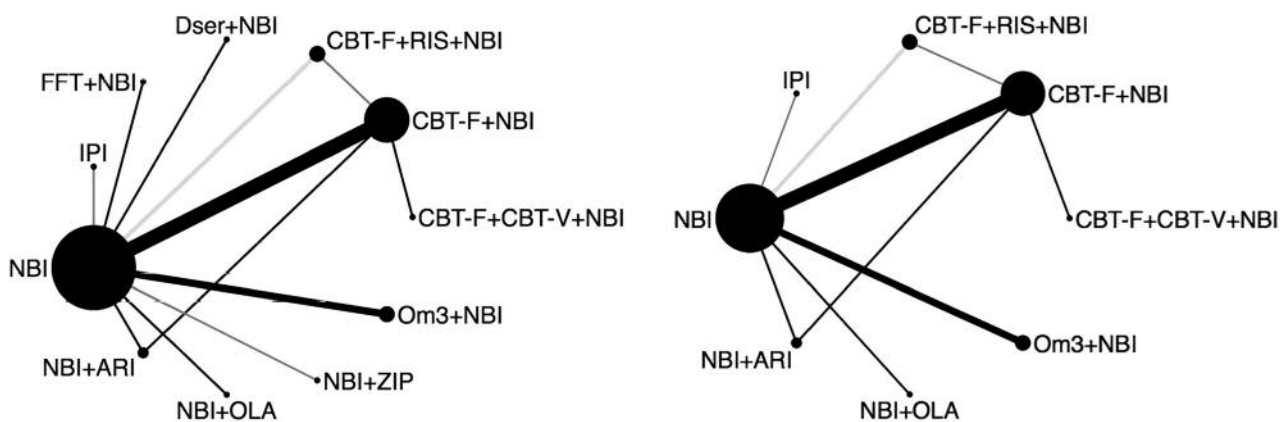


Рис. 2. Графики сети прямых сравнений в сетевом метаанализе для перехода к психозу в течение 6 (слева) и 12 (справа) месяцев. Ширина линий пропорциональна количеству исследований, сравнивающих каждую пару способов лечения, и размер каждого узла пропорционален количеству исследований, проверяющих специфическое лечение. Цвет линий представляет собой сравнительный уровень смещения для ослепления оценок результата в большинстве испытаний (черный – низкий риск, темно-серый – неясный риск, светло-серый – низкий риск). NBI – интервенция, основанная на потребностях (включая плацебо), IPI – комплексные психологические исследования, FFT – семейная терапия, Dser – D-серин, СВТ – когнитивно-поведенческая терапия, СВТ-F – протокол French & Morrison, СВТ-V – протокол van der Gaag, RIS – рисперидон, Om3 – омега-3 жирные кислоты, ZIP – zipразидон, OLA – оланзапин, ARI – арипипразол

ИРІ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.39 (0.00 to 31.26)	FFT + NBI	0.58 (0.12 to 2.73)	0.20 (0.03 to 1.18)	0.86 (0.18 to 4.15)	0.38 (0.07 to 2.01)	0.69 (0.13 to 3.85)	0.59 (0.17 to 2.03)	0.67 (0.21 to 2.14)	0.84 (0.21 to 3.38)	0.59 (0.20 to 1.70)			
0.29 (0.00 to 17.13)	0.74 (0.02 to 27.15)	CBT-F + CBT-V +NBI	0.34 (0.05 to 2.09)	1.48 (0.32 to 6.85)	0.65 (0.12 to 3.56)	1.19 (0.21 to 6.82)	1.01 (0.28 to 3.65)	1.15 (0.41 to 3.21)	1.43 (0.37 to 5.60)	1.01 (0.33 to 3.08)			
0.22 (0.00 to 12.43)	0.57 (0.02 to 19.56)	0.77 (0.03 to 17.86)	OLA + NBI	4.37 (0.69 to 27.70)	1.92 (0.28 to 13.20)	3.52 (0.49 to 25.15)	2.97 (0.62 to 14.36)	3.41 (0.76 to 15.42)	4.23 (0.77 to 23.21)	2.98 (0.71 to 12.54)			
0.31 (0.01 to 13.33)	0.79 (0.03 to 20.17)	1.07 (0.07 to 15.83)	1.40 (0.09 to 21.37)	CBT-F + RIS + NBI	0.44 (0.08 to 2.48)	0.81 (0.14 to 4.74)	0.68 (0.18 to 2.56)	0.78 (0.25 to 2.45)	0.97 (0.23 to 4.05)	0.68 (0.21 to 2.17)			
0.12 (0.00 to 11.54)	0.32 (0.01 to 19.30)	0.43 (0.01 to 18.69)	0.56 (0.01 to 23.08)	0.40 (0.01 to 12.41)	ZIP + NBI	1.83 (0.29 to 11.69)	1.55 (0.37 to 6.48)	1.77 (0.46 to 6.91)	2.20 (0.46 to 10.59)	1.55 (0.43 to 5.57)			
0.12 (0.00 to 10.94)	0.30 (0.00 to 18.30)	0.40 (0.01 to 17.74)	0.52 (0.01 to 21.90)	0.38 (0.01 to 11.79)	0.94 (0.01 to 67.94)	D-serine + NBI	0.85 (0.19 to 3.74)	0.97 (0.24 to 4.00)	1.20 (0.24 to 6.09)	0.85 (0.22 to 3.24)			
0.10 (0.00 to 3.98)	0.26 (0.01 to 5.94)	0.35 (0.02 to 5.11)	0.45 (0.03 to 6.17)	0.33 (0.04 to 2.93)	0.82 (0.03 to 23.12)	0.87 (0.03 to 24.80)	Oм3 + NBI	1.15 (0.52 to 2.51)	1.42 (0.47 to 4.33)	1.00 (0.53 to 1.90)			
0.09 (0.00 to 3.02)	0.23 (0.01 to 4.38)	0.30 (0.04 to 2.34)	0.40 (0.04 to 4.39)	0.28 (0.05 to 1.66)	0.71 (0.03 to 17.27)	0.76 (0.03 to 18.53)	0.88 (0.15 to 5.04)	CBT-F + NBI	1.24 (0.50 to 3.06)	0.87 (0.55 to 1.37)			
0.07 (0.00 to 3.19)	0.18 (0.01 to 4.89)	0.24 (0.02 to 3.56)	0.31 (0.02 to 5.26)	0.22 (0.02 to 2.38)	0.56 (0.02 to 18.82)	0.59 (0.02 to 20.18)	0.68 (0.07 to 6.84)	0.78 (0.13 to 4.64)	ARI + NBI	0.70 (0.28 to 1.74)			
0.06 (0.00 to 1.90)	0.17 (0.01 to 2.69)	0.22 (0.02 to 2.17)	0.29 (0.03 to 2.57)	0.21 (0.04 to 1.08)	0.52 (0.03 to 10.72)	0.56 (0.03 to 11.51)	0.64 (0.15 to 2.68)	0.73 (0.27 to 2.01)	0.94 (0.15 to 5.73)	NBI			

Сравнение

Переход к психозу

Приемлемость лечения

Рис. 3. Относительные размеры эффекта для перехода к психозу и приемлемости лечения (выход из исследования по какой-либо причине) через 6 месяцев, ОШ (95% ДИ). Сравнение между способами лечения следует читать слева направо. Значение находится в ячейке на пересечении столбца и строки, соответствующих способу лечения. Способы лечения располагаются в порядке убывания (от левого верхнего угла к нижнему правому) в соответствии с ранжированием для перехода к психозу и приемлемости лечения. Для перехода к психозу ОШ <1 соответствует лечению, определяемому по столбцу. Для приемлемости лечения ОШ <1 соответствует лечению, определяемому по строкам. Все 95% ДИ включают нулевую гипотезу ОШ = 1. Минусы (-) указывают на отсутствие оценки в сетевом анализе. CBT – когнитивно-поведенческая терапия, CBT-F – French & Moggison протокол, CBT-V – протокол van der Gaag, NBI – интервенция, основанная на потребностях (включая плацебо), RIS – рилспридон, FFT – семейная терапия, ИРІ – интегральные психологические вмешательства, ARI – арипипразол, ZIP – zipразидол, OLA – оланзапин, Ом3 – омега-3 жирные кислоты.

IPI	0.73 (0.15 to 3.48)	1.49 (0.34 to 6.54)	1.43 (0.35 to 5.89)	1.72 (0.55 to 5.43)	1.37 (0.41 to 4.54)	1.68 (0.57 to 4.91)	2.72 (0.75 to 9.83)
0.26 (0.01 to 12.94)	OLA + NBI	2.05 (0.45 to 9.45)	1.97 (0.46 to 8.52)	2.37 (0.71 to 7.94)	1.89 (0.54 to 6.63)	2.31 (0.74 to 7.20)	3.74 (0.98 to 14.29)
0.19 (0.00 to 9.17)	0.73 (0.04 to 13.83)	CBT-F + CBT-V +NBI	0.96 (0.26 to 3.51)	1.15 (0.45 to 2.93)	0.92 (0.30 to 2.86)	1.12 (0.41 to 3.11)	1.82 (0.57 to 5.84)
0.09 (0.00 to 3.23)	0.35 (0.03 to 4.35)	0.48 (0.05 to 5.03)	CBT-F + RIS + NBI	1.20 (0.49 to 2.95)	0.96 (0.33 to 2.74)	1.17 (0.47 to 2.93)	1.89 (0.62 to 5.76)
0.07 (0.00 to 2.06)	0.26 (0.03 to 2.60)	0.35 (0.06 to 2.20)	0.74 (0.17 to 3.22)	CBT-F + NBI	0.80 (0.42 to 1.52)	0.97 (0.65 to 1.47)	1.58 (0.78 to 3.18)
0.06 (0.00 to 2.07)	0.24 (0.02 to 2.74)	0.32 (0.03 to 3.52)	0.67 (0.10 to 4.24)	0.90 (0.19 to 4.28)	Om3 + NBI	1.22 (0.72 to 2.07)	1.98 (0.82 to 4.80)
0.04 (0.00 to 1.06)	0.15 (0.02 to 1.25)	0.21 (0.03 to 1.60)	0.43 (0.11 to 1.68)	0.58 (0.23 to 1.47)	0.64 (0.18 to 2.26)	NBI	1.62 (0.80 to 3.29)
0.03 (0.00 to 1.13)	0.11 (0.01 to 1.60)	0.15 (0.01 to 1.72)	0.31 (0.04 to 2.47)	0.42 (0.08 to 2.14)	0.46 (0.06 to 3.72)	0.72 (0.14 to 3.78)	ARI + NBI

■ Сравнение ■ Переход к психозу □ Приемлемость лечения

Рис. 4. Относительные размеры эффекта для перехода к психозу и приемлемости лечения (выход из исследования по какой-либо причине) через 12 месяцев, ОШ (95% ДИ). Сравнение между способами лечения следует читать слева направо. Значение находится в ячейке на пересечении столбца и строки, соответствующих способу лечения. Способы лечения располагаются в порядке убывания (от левого верхнего угла к нижнему правому) в соответствии с ранжированием для перехода к психозу и приемлемости лечения. Для перехода к психозу ОШ <1 соответствует лечению, определяемому по столбцу. Для приемлемости лечения ОШ <1 соответствует лечению, определяемому по строкам. Все 95% ДИ включают нулевую гипотезу ОШ = 1. Минусы (-) указывают на отсутствие оценки в сетевом анализе. СВТ – когнитивно-поведенческая терапия, СВТ-F – French & Morrison протокол, СВТ-V – протокол van der Gaag, NBI – интервенции, основанные на потребностях (включая плацебо), RIS – рисперидон, FFT – семейная терапия, IPI – интегральные психологические вмешательства, ARI – арипипразол, ZIP – zipразидон, OLA – оланзапин, Om3 – омега-3 жирные кислоты

Хотя почти все интервенции в обе временные точки показали свое превосходство над NBI, различия не были случайными, и значения 95% ДИ в метаанализе часто были очень большими, что указывает на существенную погрешность. Оценка кластеров (на основе значений SUCRA для перехода к психозу и приемлемости лечения) в 6 и 12 месяцев иллюстрируется рис. 2 и 3.

Статистически значимая несогласованность не была очевидна в любой момент времени, при этом 95% ДИ для всех значений ОШ, совместимых с нулевой нестабильностью (ОШ=1). Однако были доступны только две петли. При использовании разработанного для оценки взаимодействия лечения теста⁶² не было обнаружено признаков статистической значимости несогласованности в течение 6 месяцев ($p=0.90$) и 12 месяцев ($p=0.93$).

Только два исследования показали общий низкий риск систематической ошибки^{33,79}; пять имели непонятный риск⁷²⁻⁷⁶, а девять – высокий риск^{30,31,36,37,39,41,77,78,81}. Линии на рис. 2 отражают Кокрановский риск систематической ошибки для ослепления оценок результатов, оцениваемых как уровень смещения в большинстве испытаний и взвешенных в соответствии с числом исследований в каждом сравнении⁵⁸. Оценка GRADE подчеркивала низкую или очень низкую уверенность почти во всех оценках, в основном из-за ограничений исследования (высокие риски систематической ошибки) и неточности.

Количество оставшихся исследований (в течение 6 и 12 месяцев) после исключения с высоким или нечетким риском предвзятости для ослепления оценок результатов составило 10 и 8 соответственно; после исключения исследований, данные которых были извлечены путем оцифровки графиков Каплана–Мейера, осталось 13 и 12; после исключения неопубликованных исследований осталось

13 и 11. Модель сетевого метаанализа была соответствующим образом пересмотрена, и никаких различий в выводах не наблюдалось ни для какого ОШ в любой момент времени.

Повторение процедуры с учетом NBI + плацебо как отдельного от NBI узла или выделение различных компонентов NBI не повлияло на оценки сетевого метаанализа, и поэтому в основном анализе NBI и плацебо были объединены (см. таблицу, рис. 2–4). Аналогично объединение разных протоколов СВТ или разных антипсихотических препаратов в одном и том же узле не дало значимых результатов. К сожалению, на данный момент существует недостаточно исследований для надежного метарегрессионного анализа инструментов диагностики CHR-P. Визуальный осмотр участков воронки не выявил существенных доказательств появления эффектов небольших исследований.

Вторичный результат: приемлемость лечения

Данные о приемлемости лечения были в 14 из 16 исследований через 6 месяцев ($n=1848$) и в 12 из 13 исследований через 12 месяцев ($n=1752$). Не было выявлено значимых различий относительно приемлемости лечения при сравнении разных видов терапии через 6 или 12 месяцев (см. рис. 3 и 4). На этих рисунках показано ранжирование кластера SUCRA (для перехода к психозу и приемлемости лечения).

ОБСУЖДЕНИЕ

Это первый сетевой метаанализ, в котором исследуется эффективность специфичных методик вмешательств для профилактики развития психоза у лиц с CHR-P. По строгим критериям включения в анализ вошли в общей сложности 16 рандомизированных контролируемых исследований с 2035 пациентами. Было недостаточно исследований для анализа данных с использованием NMA после 6 и 12 меся-

цев наблюдения. Были созданы две сети через 6 и через 12 месяцев, которые включали в себя 11 и 8 узлов. Сетевые метаанализы не показали однозначных доказательств высокой эффективности какого-либо конкретного из методов интервенции независимо от времени. Результаты не были подвержены систематическим ошибкам, противоречиям или эффектам от малого объема выборки.

Основной вывод настоящего исследования заключается в отсутствии доказательств в пользу конкретных эффективных методов интервенции по профилактике психоза у лиц, страдающих CHR-P. Наш анализ был основан на подробном протоколе, который априори определял конкретный тип интервенций и точек пересечения. Это было сделано с целью обеспечения надежных информативных результатов, имеющих прямую клиническую значимость. Например, деконструкция эффективности различных типов СВТ, основанных на разных протоколах, представляется необходимой для получения точных и основанных на фактических данных клинических рекомендаций для пациентов, врачей-клиницистов и лиц, определяющих политику в сфере лечения. Наш метаанализ, сравнивающий различные протоколы СВТ, является своевременным, поскольку многие авторы выдвинули заявление о том, что «черный ящик» СВТ должен быть распакован и разложен на конкретные терапевтические компоненты^{23,24,84–86}.

Также данный сетевой анализ представляет собой первую попытку деконструирования посредством анализа чувствительности – влияния различных компонентов (включая плацебо), которые характеризуют терапию, основанную на потребностях и обычно используемую в качестве контрольного условия в этой области. Мы также ограничили наш поиск литературы включением только рандомизированных контролируемых исследований, проводившихся вслепую, и исследований, в которых строго использовались инструменты оценки CHR-P, чтобы свести к минимуму вероятность систематической ошибки при отборе. Поэтому на сегодняшний день наше исследование представляет собой наиболее «мелкозернистый» анализ, в котором подробно разобраны специфические эффекты профилактических методов для психоза.

Отрицательные (незначимые) результаты редко публикуются в психиатрической литературе⁸⁷, которая подвержена влиянию чрезмерной важности статистической значимости^{88–92}. На самом деле интерпретация отрицательных результатов – особенно сложная задача, поскольку отсутствие доказательств не является доказательством отсутствия⁹³. В частности, когда наблюдаются большие значения ДИ (как показано на рис. 3 и 4), некоторые существенные эффекты могут быть упущены. Тем не менее наша работа представляет собой наиболее мощный синтез данных в этой области. Например, в метаанализе Stafford и соавт.¹⁵, на котором основаны текущие клинические руководства, проанализированы 11 исследований, но одно из них включало открытое исследование (n=124)⁹⁴, а другое не оценивало участников по стандартным критериям CHR-P (n=79)²⁰, оставив девять исследований (n=1043), которые являются общими с текущим NMA. С тех пор было опубликовано семь новых исследований с участием 992 новых лиц с CHR-P (увеличение объема выборки более чем на 50%), все из которых сообщили о незначимых эффектах^{41,72–74,76,78–80}. Поскольку представленный в данной статье сетевой метаанализ включал эти новые данные, он является более мощным, чем предыдущий парный анализ.

В контексте оценки силы доказательств, косвенные доказательства в сочетании с прямыми посредством сетевого метаанализа повышают мощность и точность эффектов лечения по сравнению с попарными анализами²⁶. Кроме того, объединение различных протоколов

СВТ и антипсихотических препаратов в одном узле увеличивает статистическую мощность, однако никаких значимых результатов по-прежнему не наблюдалось. В целом, основной результат данного сетевого анализа более сопоставим с доказательствами, полученными из последних исследований, по сравнению с предыдущими обобщениями доказательств.

Это отсутствие доказательств в поддержку конкретных профилактических процедур также согласуется с тем фактом, что три крупнейших исследования интервенций в этой области дали отрицательные результаты⁹⁵. Более ранние исследования, которые доминировали в выводах некоторых предыдущих метаанализов (например, омега-3-исследование³³), были, вероятно, ложноположительными. Существует также пробел в информации о значительных преимуществах предотвращения других клинических последствий, помимо перехода к психозу, таких как ослабление тяжести симптомов^{14,15,96}, функционирование^{10,14,18}, сопутствующие депрессивные симптомы¹⁵, дистресс¹⁴ и качество жизни^{14,15}.

Интерпретация этих выводов становится проблематичной, особенно если учесть концептуальные сложности, связанные с клинической достоверностью и значимостью дихотомической концепции перехода в парадигме CHR-P^{97,98}. Более того, неясно, являются ли в настоящее время проверенные методы лечения отсрочкой начала психоза, а не изменением хода расстройства⁷. Долгосрочные исследования с известными исходами немногочисленны, результаты противоречивы.

Кроме того, настораживает, что точный механизм действия проверенных профилактических средств – в лучшем случае – плохо определен из-за отсутствия установленной и подтвержденной патофизиологической модели, лежащей в основе возникновения психоза у лиц с CHR-P. Отсутствие моделей механизмов заставляет исследователей приступить к эмпирическим попыткам, которые в конечном итоге могут оказаться безуспешными, как это в конечном итоге произошло в случае омега-3 жирных кислот⁷⁶. Однако, поскольку сейчас становится возможным разделить людей с CHR-P на более однородные подтипы, успех в тестировании конкретных методов лечения нацелен на лежащие в основе биологические и психологические механизмы⁹⁹.

Наши результаты могут повлиять на исследования и клиническую практику. Во времена ограниченных ресурсов наш NMA позволит сфокусировать следующее поколение исследований на наиболее перспективных вмешательствах. Хотя ранжирование методов должно быть осторожно интерпретировано^{66,100}, поскольку преимущества любого вмешательства по сравнению с любым другим отсутствуют, можно предположить, что СВТ-F, который в настоящее время представляет собой наиболее распространенную интервенцию, может быть не лучшим кандидатом (к тому же самое крупное исследование СВТ-F на сегодняшний день получило незначимые результаты⁷⁷). С другой стороны, очевидный перспективный профиль интегрального психологического подхода может стать предметом будущих исследований.

Дальнейшие исследования в этой области должны будут проверить новые интервенции, которые могут воздействовать на психологические или нейробиологические процессы, связанные с началом психоза. Хотя клинически обоснованных биомаркеров CHR-P еще нет¹⁰¹, в настоящее время существует несколько международных консорциумов (PRO-NIA¹⁰², NAPLS¹⁰³, PSYSCAN¹⁰⁴), которые занимаются их разработкой. В то же время представляется целесообразным рассматривать клиническую гетерогенность^{1,6,49,105,106}, которая может препятствовать открытию надежных профилактических методов лечения, и в таком случае важно улучшать дизайн будущих исследований.

Например, очевидно, что неупорядоченные процессы поиска и процедуры, способствующие повышению риска у исследуемых, подвергающихся оценке КРП, играют существенную роль в определении фактического уровня риска психоза у этих людей¹⁰⁷⁻¹⁰⁹, что приводит к снижению достоверности исследований и незначимым результатам⁹⁵. С клинической точки зрения, лица, отвечающие критериям CHR-P, могут быть проинформированы, что в настоящее время нет доказательств того, что конкретные методы лечения являются более эффективными, чем любые другие, и текущие варианты должны быть тщательно взвешены на индивидуальной основе в зависимости от потребности человека.

Данное исследование имеет ограничения. Во-первых, были включены только 16 рандомизированных контролируемых испытаний, и это отражает нехватку высококачественных исследований по теме CHR-P. Однако, используя увеличенную мощность и точность НМА²⁶, Кокрановская группа провела такой анализ в еще более мелких базах данных, включающих от трех до семи исследований¹¹⁰⁻¹¹³. Кроме того, достаточные данные имелись только по 6- и 12-месячным сетям, что не позволяло понять, может ли лечение иметь определенную эффективность в долгосрочной перспективе. Поскольку литературы по этой теме все еще немного, значительная часть узлов недостаточно хорошо связаны и, как следствие, ограничены в способности проверять несогласованность, имеют более неточные оценки и широкие 95% ДИ.

Кроме того, качество сетевого метаанализа основывается на качестве включенных исследований, во многих из которых был обнаружен высокий или неясный риск систематической ошибки, причем оценки доверия GRADE преимущественно низкие или очень низкие, и это свидетельствует о том, что истинные эффекты могут существенно отличаться от оценок. Это в первую очередь относится к исследованиям, включавшим любые психологические интервенции. Мы рассмотрели этот вопрос путем строгой и детальной оценки систематических ошибок и анализа чувствительности. В дальнейшем, учитывая, что все сравнения в сетевом метаанализе были оценены ниже из-за ограниченный исследования (риск систематической ошибки) и погрешности, добавление высококачественных исследований с соответствующими размерами выборки необходимо для повышения этих оценок доверия.

Конечным ограничением является то, что, хотя исключение из-за какой-либо причины было доступно для большинства испытаний, это довольно грубая мера приемлемости лечения, а более проксимальный индекс, такой как специфические побочные эффекты, может выявить значительные различия между интервенциями, особенно для антипсихотических препаратов. Но такие случаи редко встречаются в литературе о CHR-P.

В заключение, в настоящее время нет доказательств относительно предпочтения специфичных методик для профилактики психозов. Необходимы дальнейшие экспериментальные исследования в этой области.

БЛАГОДАРНОСТИ

Эта работа была частично поддержана Центром биомедицинских исследований Британского национального института исследований здоровья (National Institute for Health Research – NIHR), Национальным трастовым фондом здравоохранения Южного Лондона и Модсли. А. Cipriani оказывает поддержку Исследовательский центр клинических исследований когнитивного здоровья при Национальном институте исследований в области здоровья в Оксфорде. Спонсоры не влияли на разработку, сбор, анализ и интерпретацию данных, написание отчета и решение представить эту статью для публикации.

Библиография

1. Fusar-Poli P. The clinical high-risk state for psychosis (CHR-P), Version II. *Schizophr Bull* 2017;43:44-7.
2. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 2013;70:10720
3. Falkenberg I, Valmaggia L, Byrnes M et al. Why are help-seeking subjects at ultra-high risk for psychosis help-seeking? *Psychiatry Res* 2015;228:808-15.
4. Webb JR, Addington J, Perkins DO et al. Specificity of incident diagnostic outcomes in patients at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2015;41:1066-75.
5. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Long-term validity of the At Risk Mental State (ARMS) for predicting psychotic and non-psychotic mental disorders. *Eur Psychiatry* 2017;42:49-54.
6. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S et al. Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk. *JAMA Psychiatry* 2016;73:113-20
7. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:485-515.
8. Fusar-Poli P, McGorry P, Kane JM. Improving outcomes of first episode psychosis. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Guideline CG178. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
10. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015;30:388-404.
11. Taylor M, Perera U. NICE CG178 psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management – an evidence-based guideline? *Br J Psychiatry* 2015;206:357-9.
12. Preti A, Cella M. Randomized-controlled trials in people at ultra high risk of psychosis: a review of treatment effectiveness. *Schizophr Res* 2010;123:30-6.
13. Deas G, Kelly C, Hadjinicolaou AV et al. An update on: meta-analysis of medical and non-medical treatments of the prodromal phase of psychotic illness in at risk mental states. *Psychiatr Danub* 2016;28:31-8.
14. Hutton P, Taylor PJ. Cognitive behavioural therapy for psychosis prevention: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014;44:44968.
15. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E et al. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f185.
16. Kelly C, Hadjinicolaou AV, Holt C et al. Meta-analysis of medical and non-medical treatments of the prodromal phase of psychotic illness in at-risk mental states. *Psychiatr Danub* 2010;22:56-62.
17. Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD004718.
18. Van Der Gaag M, Smit F, Bechdolf A et al. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res* 2013;149:56-62.
19. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E et al. Errata: Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f762.
20. Nordentoft M, Thorup A, Petersen L et al. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophr Res* 2006;83:29-40.
21. Kempton MJ, Bonoldi I, Valmaggia L et al. Speed of psychosis progression in people at ultra-high clinical risk. *JAMA Psychiatry* 2015;72:622-3.
22. Ioannidis JPA. The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. *Milbank Q* 2016;94:485-514.
23. Hartmann JA, McGorry PD, Schmidt SJ et al. Opening the black box of cognitive-behavioural case management in clients with ultra-high risk for psychosis. *Psychother Psychosom* 2017;86:292-9.

24. Mueser KT, Glynn SM, Meyer-Kalos PS. What are the key ingredients of optimal psychosocial treatment for persons recovering from a first episode of psychosis? *World Psychiatry* 2017;16:266-7.
25. Cipriani A, Higgins JPT, Geddes JR et al. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:130-7.
26. Thorlund K, Mills EJ. Sample size and power considerations in network meta-analysis. *Syst Rev* 2012;1:41.
27. Kanters S, Ford N, Druyts E et al. Use of network meta-analysis in clinical guidelines. *Bull World Health Organ* 2016;94:782-4.
28. Leucht S, Chaimani A, Cipriani AS et al. Network meta-analyses should be the highest level of evidence in treatment guidelines. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016;266:477-80.
29. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* 2015;162:777-84.
30. Addington J, Epstein I, Liu L et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophr Res* 2011;125:54-61.
31. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:921-8.
32. Yung AR, McGorry PD, Francey SM et al. PACE: a specialised service for young people at risk of psychotic disorders. *Med J Aust* 2007;187:S43-6.
33. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:146-54.
34. French P, Morrison A. *Early detection and cognitive therapy for people at high risk of developing psychosis*. Chichester: Wiley, 2004.
35. Beck AT. *Cognitive therapy and the emotional disorders*. Madison: International University Press, 1976.
36. Morrison AP, French P, Walford L et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004;185:291-7.
37. Van der Gaag M, Nieman DH, Rietdijk J et al. Cognitive behavioral therapy for subjects at ultrahigh risk for developing psychosis: a randomized controlled clinical trial. *Schizophr Bull* 2012;38:1180-8.
38. Rietdijk J, Dragt S, Klaassen R et al. A single blind randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy in a help-seeking population with an at risk mental state for psychosis: the Dutch Early Detection and Intervention Evaluation (EDIE-NL) trial. *Trials* 2010;11:30.
39. Bechdolf A, Wagner M, Ruhrmann S et al. Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states. *Br J Psychiatry* 2012;200:22-9.
40. Bechdolf A, Puetzfeld V, Guetgemanns J et al. *Cognitive behaviour therapy for people at-risk of psychosis. A treatment manual*. Bern: Huber, 2010.
41. Miklowitz DJ, O'Brien MP, Schlosser DA et al. Family-focused treatment for adolescents and young adults at high risk for psychosis: results of a randomized trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:848-58.
42. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS). *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:964-71.
43. McGlashan T, Walsh B, Woods S. *The psychosis-risk syndrome: handbook for diagnosis and follow-up*. Oxford: Oxford University Press, 2010.
44. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. Towards a standard psychometric diagnostic interview for subjects at ultra high risk of psychosis: CAARMS versus SIPS. *Psychiatry J* 2016;2016:7146341.
45. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
46. Overall J, Gorham D. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): recent developments in ascertainment and scaling. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:97-9.
47. Haefner H, Bechdolf A, Klosterkötter J et al. *Early detection and intervention in psychosis. A practise handbook*. Stuttgart: Schattauer, 2011.
48. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016;388:881-90.
49. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Bonoldi I et al. Prognosis of brief psychotic episodes: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:211-20.
50. Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*. <http://handbook.cochrane.org>
51. Guyot P, Ades A, Ouwen MJ et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012;12:9.
52. Radua J, Grunze H, Amann BL. Meta-analysis of the risk of subsequent mood episodes in bipolar disorder. *Psychother Psychosom* 2017;86:90-8.
53. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network metaanalysis. *Lancet* 2018;391:1357-66.
54. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments metaanalysis. *Lancet* 2009;373:746-58.
55. Miura T, Noma H, Furukawa TA et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2014;1:351-9.
56. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343: d5928.
57. Furukawa TA, Salanti G, Atkinson LZ et al. Comparative efficacy and acceptability of first-generation and second-generation antidepressants in the acute treatment of major depression: protocol for a network metaanalysis. *BMJ Open* 2016;6:e010919.
58. Chaimani A, Higgins JPT, Mavridis D et al. Graphical tools for network meta-analysis in STATA. *PLoS One* 2013;8:e76654.
59. Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A et al. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e99682.
60. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013;66:151-7.
61. Chaimani A, Salanti G. Visualizing assumptions and results in network meta-analysis: the network graphs package. *Stata J* 2015;15:905-50.
62. Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK et al. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Res Synth Methods* 2012;3:98-110.
63. White IR. Multivariate random-effects meta-regression: updates to mvmeta. *Stata J* 2011;11:255-70.
64. Mavridis D, Giannatsi M, Cipriani A et al. A primer on network meta-analysis with emphasis on mental health. *Evid Based Ment Health* 2015;18:40-6.
65. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JPA. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol* 2011;64:163-71.
66. Mbuagbaw L, Rochwerg B, Jaeschke R et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Syst Rev* 2017;6:79.
67. Chaimani A, Salanti G, Leucht S et al. Common pitfalls and mistakes in the set-up, analysis and interpretation of results in network meta-analysis: what clinicians should look for in a published article. *Evid Based Ment Health* 2017;20:88-94.
68. Wilson RP, Patel R, Bhattacharyya S. Do fewer males present to clinical high-risk services for psychosis relative to first-episode services? *Early Interv Psychiatry* 2016;11:429-35.
69. Schultze-Lutter F, Hubl D, Schimmelmann BG et al. Age effect on prevalence of ultra-high risk for psychosis symptoms: replication in a clinical sample of an early detection of psychosis service. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;26:1401-5.
70. Fusar-Poli P, Frascarelli M, Valmaggia L et al. Antidepressant, antipsychotic and psychological interventions in subjects at high clinical risk for psychosis: OASIS 6-year naturalistic study. *Psychol Med* 2015;45:1327-39.

71. 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.
72. Bechdolf A, Müller H, Stützer H et al. PREVENT: a randomized controlled trial for the prevention of first-episode psychosis comparing cognitivebehavior therapy (CBT), clinical management, and aripiprazole combined and clinical management and placebo combined. *Schizophr Bull* 2017;43(Suppl.1):S56-7.
73. Cadenhead K, Addington J, Cannon T et al. Omega-3 fatty acid versus placebo in a clinical high-risk sample from the North American Prodrome Longitudinal Studies (NAPLS) consortium. *Schizophr Bull* 2017;43(Suppl.1):S16.
74. Kantrowitz JT, Woods SW, Petkova E et al. D-serine for the treatment of negative symptoms in individuals at clinical high risk of schizophrenia: a pilot, double-blind, placebo-controlled, randomised parallel group mechanistic proof-of-concept trial. *Lancet Psychiatry* 2015;2:403-12.
75. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 2006;163:790-9.
76. McGorry PD, Nelson B, Markulev C et al. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders. The NEURAPRO randomized controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:19-27.
77. Morrison AP, French P, Stewart SL et al. Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis: multisite randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:e2233.
78. Stain HJ, Bucci S, Baker AL et al. A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy versus non-directive reflective listening for young people at ultra high risk of developing psychosis: the detection and evaluation of psychological therapy (DEPT) trial. *Schizophr Res* 2016;176: 212-9.
79. Woods S, Saksa J, Compton M et al. Effects of ziprasidone versus placebo in patients at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2017;43 (Suppl.1):S58.
80. Woods SW. Ziprasidone in the psychosis prodrome (ZIP). *ClinicalTrials.gov*, NCT00635700.
81. Yung AR, Phillips LJ, Nelson B et al. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk for psychosis: 6-month analysis. *J Clin Psychiatry* 2011;72:430-40.
82. McGorry PD, Nelson B, Phillips LJ et al. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis: twelvemonth outcome. *J Clin Psychiatry* 2013;74:349-56.
83. Bechdolf A, Phillips LJ, Francey SM et al. Recent approaches to psychological interventions for people at risk of psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256:159-73.
84. Flach C, French P, Dunn G et al. Components of therapy as mechanisms of change in cognitive therapy for people at risk of psychosis: analysis of the EDIE-2 trial. *Br J Psychiatry* 2015;207:123-9.
85. Leichsenring F, Steinert C. Is cognitive behavioral therapy the gold standard for psychotherapy? The need for plurality in treatment and research. *JAMA* 2017;318:1323-4.
86. Mulder R, Murray G, Rucklidge J. Common versus specific factors in psychotherapy: opening the black box. *Lancet Psychiatry* 2017;4:953-62.
87. Porter RJ, Boden JM, Miskowiak K et al. Failure to publish negative results: a systematic bias in psychiatric literature. *Aust N Z J Psychiatry* 2017;51:212-4.
88. Flint J, Cuijpers P, Horder J et al. Is there an excess of significant findings in published studies of psychotherapy for depression? *Psychol Med* 2015; 45:439-46
89. Ioannidis JPA. Excess significance bias in the literature on brain volume abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:773-80.
90. Carvalho AF, Köhler CA, Fernandes BS et al. Bias in emerging biomarkers for bipolar disorder. *Psychol Med* 2016;46:2287-97.
91. David SP, Ware JJ, Chu IM et al. Potential reporting bias in fMRI studies of the brain. *PLoS One* 2013;8:e70104.
92. Fusar-Poli P, Radua J, Frascarelli M et al. Evidence of reporting biases in voxel-based morphometry (VBM) studies of psychiatric and neurological disorders. *Hum Brain Mapp* 2014;35:3052-65.
93. Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 1995;311:485.
94. Ruhrmann S, Bechdolf A, Kühn KU et al. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in late initial prodromal state of psychosis. *Br J Psychiatry* 2007;191:88-96.
95. Fusar-Poli P. Negative psychosis prevention trials. *JAMA Psychiatry* 2017;74:651.
96. Devoe DJ, Peterson A, Addington J. Negative symptom interventions in youth at risk of psychosis: a systematic review and network meta-analysis. *Schizophr Bull* (in press).
97. Fusar-Poli P, Van Os J. Lost in transition: setting the psychosis threshold in prodromal research. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:248-52.
98. Van Os J, Guloksuz S. A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm. *World Psychiatry* 2017;16:200-6.
99. Yung AR. Treatment of people at ultra-high risk for psychosis. *World Psychiatry* 2017;16:207-8.
100. Trinquart L, Attiche N, Bafeta A et al. Uncertainty in treatment rankings: reanalysis of network meta-analyses of randomized trials. *Ann Intern Med* 2016;164:666-73.
101. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 2012;17:1174-9.
102. PRONIA. Personalised prognostic tools for early psychosis management. www.pronia.eu.
103. NAPLS. The North American Prodrome Longitudinal Study. <https://campuspress.yale.edu/napls/>.
104. PSYSCAN. Translating neuroimaging findings from research into clinical practice. <http://intranet.psyscan.eu/>.
105. Fusar-Poli P, Cappucciati M, De Micheli A et al. Diagnostic and prognostic significance of brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS) in individuals at ultra high risk. *Schizophr Bull* 2017;43:48-56.
106. Fusar-Poli P, Tantardini M, De Simone S et al. Deconstructing vulnerability for psychosis: meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *Eur Psychiatry* 2017;40:65-75.
107. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F, Cappucciati M et al. The dark side of the moon: meta-analytical impact of recruitment strategies on risk enrichment in the clinical high risk state for psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:732-43.
108. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Deconstructing pretest risk enrichment to optimize prediction of psychosis in individuals at clinical high risk. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1260-7.
109. Fusar-Poli P. Why ultra high risk criteria for psychosis prediction do not work well outside clinical samples and what to do about it. *World Psychiatry* 2017;16:212-3.
110. Roccarina D, Majumdar A, Thorburn D et al. Management of people with intermediate-stage hepatocellular carcinoma: an attempted network metaanalysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD011649.
111. Buzzetti E, Kalafateli M, Thorburn D et al. Interventions for hereditary haemochromatosis: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD011647
112. Mantzoukis K, Rodríguez-Perálvarez M, Buzzetti E et al. Pharmacological interventions for acute hepatitis B infection: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3: CD011645.
113. Desborough M, Hadjinicolaou AV, Chaimani A et al. Alternative agents to prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with thrombocytopenia due to chronic bone marrow failure: a meta-analysis and systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD012055.

DOI:10.1002/wps.20526