Смертность людей с шизофренией: систематический обзор и метаанализ относительного риска и отягчающих или ослабляющих факторов

Christoph U. Correll[1–3], Marco Solmi[4–7], Giovanni Croatto[8], Lynne Kolton Schneider[9], S. Christy Rohani-Montez[9], Leanne Fairley[9], Nathalie Smith[9], István Bitter[10], Philip Gorwood[11,12], Heidi Taipale[13–16], Jari Tiihonen[13–15]

[1]Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; [2]Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; [3]Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; [4]Department of Psychiatry, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; [5]Department of Mental Health, Ottawa Hospital, Ottawa, ON, Canada; [6]Ottawa Hospital Research Institute (O*HRI*) Clinical Epidemiology Program, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; [7]School of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; [8]Mental Health Department, AULSS 3 Serenissima, Mestre, Venice, Italy; [9]WebMD Global LLC, London, UK; [10]Department of Psychiatry and Psychotherapy, Semmelweis University, Budapest, Hungary; [11]INSERM U1266, Institute of Psychiatry and Neurosciences of Paris (IPNP), Paris, France; [12]GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences (CMME, SainteAnne Hospital), Université de Paris, Paris, France; [13]Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; [14]Center for Psychiatry Research, Stockholm City Council, Stockholm, Sweden; [15]Department of Forensic Psychiatry, University of Eastern Finland, Niuvanniemi Hospital, Kuopio, Finland; [16]School of Pharmacy, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland

Перевод: Василенко Е.Е. (Челябинск)
Редактура: к. м. н. Бойко А.С. (Томск)

Correll C, Solmi M, Croatto G et al. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta□analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry*. 2022; 21(2):248-271. doi:10.1002/wps.20994

Резюме. *Люди с шизофренией умирают на 15–20 лет раньше здоровых. Понимание риска смертности и отягчающих/ослабляющих факторов имеет важное значение для сокращения этого разрыва. Мы выполнили систематический обзор и метаанализ по модели случайных эффектов, куда вошли про- и ретроспективные, общенациональные и целевые когортные исследования, авторы которых оценивали риски смертности у людей с шизофренией в сравнении с общей популяцией или группами, сопоставимыми по коморбидным соматическим заболеваниям, а также лицами с другими психическими расстройствами, и учитывали модерирующие переменные. Первоначальный исход оценивался относительным риском (ОР) смертности от всех причин; ключевыми вторичными исходами были смертность от самоубийств и естественных причин. Другие вторичные исходы включали любую иную смертность от конкретных причин. Мы оценили публикационное смещение, сделали анализ подгрупп, воспользовались моделью мета-регрессии и провели оценку качества при помощи шкалы Ньюкасл–Оттава. В 135 исследованиях, проведенных с 1957 по 2021 год (шизофрения: n=4 536 447; контроли из общего населения n=1 115 600 059; контроли с другими психиатрическими заболеваниями: n=3 827 955), у лиц с шизофренией общая смертность оказалась выше, чем в группе контроля без этой психопатологии (ОР=2,52, 95% ДИ: 2,38–2,68, n=79), причем максимальный риск приходился на первый психотический эпизод (ОР=7,43, 95% ДИ: 4,02–13,75, n=2) и дебют (то есть еще более раннюю стадию) шизофрении (ОР=3,52, 95% ДИ: 3,09–4,00, n=7) по сравнению с общей популяцией. Смертность от конкретных причин была самой высокой при суициде, отравлении/травме или неустановленной неестественной причине (ОР=9,76–8,42), за которыми в порядке убывания показателей следовали пневмония (ОР=7,00, 95% ДИ: 6,79–7,23), инфекционные/эндокринные/респираторные заболевания, патологии мочеполовой системы или диабет (ОР=от 3 до 4), употребление алкоголя, заболевания желудочно-кишечного тракта, почек или нервной системы или любые естественные причины (ОР=от 2 до 3) и причины, связанные с патологиями печени, сердечно-сосудистой системы, молочных желез, поджелудочной железы или любыми онкологическими заболеваниями (ОР=от 1,33 до 1,96). Смертность от всех причин несильно, но статистически значимо возрастала с увеличением медианы продолжительности исследования (beta=0,0009, 95% ДИ: 0,001–0,02, p=0,02). Лица с шизофренией в возрасте до 40 лет демонстрировали повышенную смертность от всех причин и связанную с самоубийством по сравнению с лицами старше 40 лет, а более высокий процент женщин был ассоциирован с повышением риска смертности, связанной с суицидом, в выборках пациентов с шизофренией. Смертность от всех причин была выше у пациентов при дебюте шизофрении, чем у лиц с ранее диагностированной шизофренией (ОР=3,52 в сравнении с 2,86, p=0,009). Коморбидное расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, увеличило смертность от всех причин (ОР=1,62, 95% ДИ: 1,47–1,80, n=3). Антипсихотики обладали протективным эффектом относительно общей смертности по сравнению с их отсутствием (ОР=0,71, 95% ДИ: 0,59–0,84, n=11), с наибольшим эффектом для инъекционных пролонгированных антипсихотиков второго поколения (ИП-АП2) (ОР=0,39, 95% ДИ: 0,27–0,56, n=3), клозапина (ОР=0,43, 95% ДИ: 0,34–0,55, n=3), любых инъекционных пролонгированных форм (ОР=0,47, 95% ДИ: 0,39–0,58, n=2) и любых нейролептиков второго поколения (ОР=0,53, 95% ДИ: 0,44–0,63, n=4). Нейролептики также защищали от смертности по естественным причинам, однако антипсихотики первого поколения (АПП) ассоциировались с повышенной смертностью от суицида и естественной причины при дебюте шизофрении. Более высокое качество исследования и количество переменных, использованных для корректировки анализа, уменьшили высокий риск смертности от естественных причин, а более поздний год исследования уменьшил значительный протективный эффект антипсихотиков. Эти результаты показывают, что повышенная смертность при шизофрении связана с несколькими модифицируемыми факторами. Борьба с сопутствующим злоупотреблением психоактивными веществами, длительная поддерживающая антипсихотическая терапия и адекватное/раннее применение ИП-АП2 и клозапина могут уменьшить этот разрыв в смертности в сравнении со здоровой популяцией.*

Ключевые слова*: шизофрения; психоз; смертность; суицид; первый психотический эпизод шизофрении; антипсихотики; коморбидность; расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ; сердечно-сосудистые заболевания; соматическое здоровье; инъекционные пролонгированные антипсихотики; клозапин.*

Шизофрения ассоциируется с одним из самых высоких рисков смертности пациентов среди всех психических расстройств[1]. Хотя хорошо известно, что люди с этим расстройством умирают раньше относительно общей популяции, причины предполагаемого разрыва в ожидаемой продолжительности жизни в 15–20 лет не вполне ясны[2].

К модифицируемым факторам риска, ассоциирующимся с более высокой и ранней смертностью у лиц с шизофре-

нией, относят нездоровый образ жизни, ограниченный доступ к ресурсам для поддержания физического здоровья, частые коморбидные заболевания, а также прием (или, напротив, отсутствие такового) антипсихотических препаратов[3,4]. Однако неясно, меняется ли риск смертности с дебютом шизофрении или эволюционирует по мере ее развития. Сообщалось о большем разрыве в показателях смертности среди молодых людей не только из-за самоубийств, но и по причинам, связанным с физическим здоровьем[5].

В финском общенациональном исследовании, проводившемся с 1984 по 2014 г., 42 712 человек с шизофренией сравнивали с 3 877 129 – 4 515 838 людьми из общей популяции: выяснилось, что у пациентов с шизофренией стандартизированный коэффициент общей смертности был более высоким, чем у населения в целом, и оставался стабильным спустя 30 лет последующего наблюдения (1984 г. =2,6; 2014 г. =2,7)[6]. Однако в датском общенациональном когортном исследовании наблюдали ежегодный рост стандартизированного коэффициента смертности – с 1995 по 2014 г. показатель ежегодно увеличивался на 0,03 единицы[7].

Появляется все больше данных в пользу протективного эффекта антипсихотического лечения шизофрении в сравнении с отсутствием такового[8–10]. Примечательно, что, несмотря на связь антипсихотиков с нежелательными кардио-метаболическими последствиями, способными повысить риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний[11–14] (несущих наибольший абсолютный риск смерти при шизофрении[15–19]), прием антипсихотических препаратов (по сравнению с отсутствием такового) не повышал риск госпитализации из-за любых соматических патологий (отношение рисков (*hazard ratio*) с доверительным интервалом, HR=1,00, 95% ДИ: 0,98–1,03), включая сердечно-сосудистые заболевания (HR=1,00, 95% ДИ: 0,92–1,07)[10]. Напротив, у пациентов с шизофренией, находящихся на антипсихотической терапии, риск смерти от сердечно-сосудистых патологий был существенно ниже, чем у тех, кто не принимал антипсихотики (HR=0,62, 95% ДИ: 0,57–0,67)[10].

Этот кажущийся парадокс объяснили тем, что люди, принимающие антипсихотики, ведут более здоровый образ жизни, меньше подвержены стрессу, связанному с психозом, реже сталкиваются с повышением кортизола и больше склонны обращаться за помощью. Авторы недавнего исследования, проведя внутрисубъектный анализ, обнаружили, что пациенты на антипсихотической терапии реже прекращают принимать препараты для лечения диабета (*adjusted hazard ratio* – скорректированное отношение рисков, aHR=0,56, 95% ДИ: 0,47–0,66), статины (aHR=0,61, 95% ДИ: 0,53–0,70), антигипертензивные средства (aHR=0,63, 95% ДИ: 0,56–0,71) и бета-блокаторы (aHR=0,79, 95% ДИ: 0,73–0,87), чем те, кто не придерживается лечения антипсихотиками[20].

Кроме того, выяснилось, что разные антипсихотические препараты неодинаково снижают риск смерти у лиц с шизофренией[8–10]. Например, согласно шведскому проспективному общенациональному исследованию на основе регистрационных данных, в среднем за 5,7, у лиц, использовавших инъекционные пролонгированные антипсихотики (ИП-АП), риск смертности оказался примерно на 33% ниже, чем у тех, кто принимал антипсихотики перорально[9]. Больший защитный эффект ИП-АП в сравнении с пероральными антипсихотиками подтвердили в тайваньском общенациональном когортном исследовании со средней продолжительностью наблюдения, равной 14 годам: авторы сообщили, что прием ИП-АП ассоциировался с 34% снижением риска общей смертности, причем при переходе на ИП-АП в первые два года после постановки диагноза шизофрении защитный эффект был больше (47% снижение риска смертности)[8].

Наконец, прием клозапина, одного из средств с наибольшим риском развития кардиометаболических осложнений[21,22], также связали со снижением риска общей смертности; например, в финском общенациональном исследовании на основе баз данных, где наблюдение в среднем велось в течение 14,1 года, у лиц, принимающих клозапин, показатели общей смертности снизились на 61%, а риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – на 45% относительно тех, кто не использовал антипсихотики[10]. В соответствии с ранее отмеченной связью между приемом антипсихотиков и приверженностью к лечению кардиометаболических патологий, из всех антипсихотиков II поколения (АП2) клозапин демонстрировал лучшие показатели по приверженности к терапии статинами, антидиабетическими средствами и бета-блокаторами[20].

Повышенная смертность среди лиц с шизофренией, судя по всему, во многом обусловлена коморбидными соматическими патологиями и нездоровым образом жизни. Такие люди больше остальных подвержены риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе из-за (компонентов) возможного метаболического синдрома[13] и диабета[14] наряду с малоподвижным образом жизни[2] и курением[23]; кроме того, они реже знакомятся с просветительскими материалами по отказу от курения и могут не иметь должного доступа к профилактической или неотложной помощи, необходимой в связи с коморбидными заболеваниями, в отличие от пациентов без шизофрении[24–27]. Более того, повышенный риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с шизофренией усугубляется более низким качеством ухода, необходимого при данной группе патологий[28].

До конца неясно, как антипсихотики, принимаемые при шизофрении, влияют на смертность от конкретных причин; все еще идут споры о том, снижают ли антипсихотические препараты общую смертность (в основном благодаря сглаживанию риска, связанного с суицидом), одновременно повышая риск смерти по естественным причинам из-за нежелательного воздействия на реполяризацию сердца, массу тела и других кардиометаболических факторов риска[4,29,30], которые могут усугубиться с возрастом[31].

Насколько нам известно, до настоящего времени никто не проводил крупномасштабного, всеобъемлющего метаанализа, который бы включал несколько контрольных групп, наиболее релевантные конкретные причины смертности и антипсихотическую терапию, а также ослабляющие или отягощающие факторы, оказывающие влияние на смертность при шизофрении. Большинство ранее проведенных метаанализов включало менее 30 исследований, многие из которых либо были сосредоточены на одной конкретной причине смерти (например, суициде, сердечно-сосудистом заболевании или использовании конкретных антипсихотических препаратов), либо рассматривали шизофрению в одном ряду с другими серьезными психопатологиями.

Чтобы восполнить этот пробел, мы провели систематический обзор и метаанализ, где изучили риски смерти по любым и конкретным причинам у лиц с шизофренией в сравнении с несколькими контрольными группами, а также рассмотрели факторы, повышающие или сглаживающие риск смерти у испытуемых, уделив должное внимание репрезентативности выборки, качеству исследования и временным трендам.

МЕТОДЫ

Методология поиска исследований

Мы провели систематический обзор в соответствии со стандартом PRISMA 2020[32], выполнив поиск по базам

Medline, PubMed и PsycINFO до 9 сентября 2021 г. с использованием ключевых слов поиска: «шизофрения» *и* «смертность / смерть / летальный исход», *исключая* «животные / не люди»; также был проведен дополнительный поиск вручную. С результатами поиска согласно стандарту PRISMA 2020 и абстрактами можно ознакомиться в приложении.

Критерии отбора исследований

Критериям соответствовали рецензируемые опубликованные когортные исследования (про- или ретроспективные; общенациональные или нет). Мы включили только исследования, в которых более 70% участников имели диагноз «шизофрения» и где было набрано не менее 100 испытуемых. Публикации должны были включать количественные отчеты – например, отношение шансов (ОШ), относительный риск (ОР), отношение рисков (*hazard ratio* – HR) или необработанные числа – взаимосвязи между диагнозом «шизофрения» по сравнению с контрольной группой и любым типом смертности. При наличии предиспонирующего или протективного фактора, определяющего подгруппу участников с шизофренией, например сопутствующих заболеваний сердца, диабета или расстройств, связанных с употреблением ПАВ, были отобраны только те подгруппы, в которых лица с шизофренией и из контрольной группы совпадали по этому фактору.

Мы не принимали некогортные испытания, такие как исследования «случай – контроль», обзоры, метаанализы и систематические обзоры. Отбор также не проходили публикации без информации о смертности и количественных данных, а также те, сведения из которых нельзя было подвергнуть метаанализу. Мы не рассматривали нерецензируемые работы (публикации на рассмотрении, постерные доклады, тезисы и презентации) и не ставили никаких ограничений по языку или времени.

Отбором исследований и извлечением данных об исходах, а также информации о потенциальных модификаторах эффекта занимались четыре независимых эксперта (GC, LKS, MS, NS). Для оценки качества/риска публикационного смещения использовали шкалу Ньюкасл – Оттава[33]. При возникновении расхождений привлекали еще одного эксперта (CUC). За недостающей информацией обращались к авторам оригинальных исследований.

Исходы

Основным исходом назначили ОР общей смертности у лиц с шизофренией в сравнении с контрольной группой. Ключевыми вторичными исходами стали смертность от суицида и естественных причин, а дополнительными – смертность по другим конкретным причинам.

Мы анализировали новые и ранее выявленные случаи шизофрении вместе и по отдельности. К когорте с ранее выявленными случаями относили испытуемых, живущих с шизофренией в течение определенного количества времени, независимо от того, когда развилась психопатология или был поставлен диагноз. В группу новых случаев включали испытуемых, у которых шизофрения была выявлена в течение периода наблюдения, а также все новые случаи шизофрении. Контрольную группу набирали из общей популяции, независимо от наличия коморбидных соматических патологий (далее – «общая популяция»), или собирали контрольные выборки, сопоставимые по соматическим заболеваниям. Пациентов с шизофренией сравнивали с обеими контрольными группами вместе и, по возможности, с каждой из них по отдельности.

Методология извлечения информации

Получая результаты для различных степеней корректировки ОР, мы всегда выбирали скорректированные для наибольшего числа переменных. При наличии данных как по новым, так и по ранее выявленным случаям мы использовали информацию с обеих этих когорт. Если исследовательские данные были представлены только в графическом виде, мы извлекали информацию с соответствующих рисунков. Когда в исследовании использовали точечную оценку данных и не включали стандартное отклонение или 95% доверительный интервал (ДИ), мы вычисляли 95% ДИ как среднее значение для всех публикаций с доступной информацией.

Если в испытаниях были проведены только необработанные данные по смертности, коэффициент смертности мы рассчитывали, разделив показатель смертности в группе шизофрении на показатель контролей. Когда авторы представляли данные в сокращенном или расширенном виде, мы выбирали последний вариант из соображений осторожности и желания учесть как можно больше потенциальных смертей. В тех случаях, когда данные по выборкам, перекрывающимся не менее чем на 50%, были представлены в разных публикациях, мы использовали данные с 95% ДИ из более крупной выборки.

Если предметом исследования выступала подгруппа пациентов с шизофренией и коморбидной соматической патологией (например, шизофрения и сахарный диабет II типа), контрольная группа должна была быть сопоставима по тому же соматическому заболеванию. Если не уточнялось количество контрольных испытуемых, а группа определялась географическим регионом, штатом или страной, мы брали численность этой популяции в середине периода исследования. Если в анализе подгрупп не указывался размер контрольной выборки, мы использовали те же соотношения, что и в группе испытуемых с шизофренией (например, то же соотношение мужчин и женщин). Если в репрезентативных исследованиях не было контрольной группы, мы собирали данные из источников переписи населения, соответствующих времени проведения исследования.

Анализ данных

Мы провели метаанализ по модели случайных эффектов[34] и высчитали ОР для основного и вторичных исходов. Учитывая редкость (< 10%) интересующего нас исхода, то есть смерти, а также то, что во всех включенных исследованиях использовался один и тот же дизайн и оценивалась одна и та же нужная нам популяция, мы объединили ОШ, ОР, HR и стандартизированные коэффициенты смертности. При отсутствии меры связи мы брали необработанные данные (то есть число событий и размеры выборок испытуемых с шизофренией и контролей) и рассчитывали нескорректированный показатель ОР. При наличии и нескорректированного, и скорректированного размера эффекта мы отдавали предпочтение последнему.

В качестве меры неоднородности[35] мы использовали величину I^2, а для оценки предвзятости – тест Эггера[36]. При выявлении публикационного смещения (то есть при $p<0,1$), мы проводили *rim-and-fill* тест и подсчитывали показатель количества неудач – благополучий (*fail-safe number*)[37].

Источники неоднородности изучили при помощи модели метарегрессии, а также анализов чувствительности и подгрупп. В метарегрессионных анализах со случайными эффектами в качестве модерирующих переменных учитывали время наблюдения, медиану продолжительности исследования, количество переменных для корректировки, средний возраст, пол и размер выборки. Анализы чувстви-

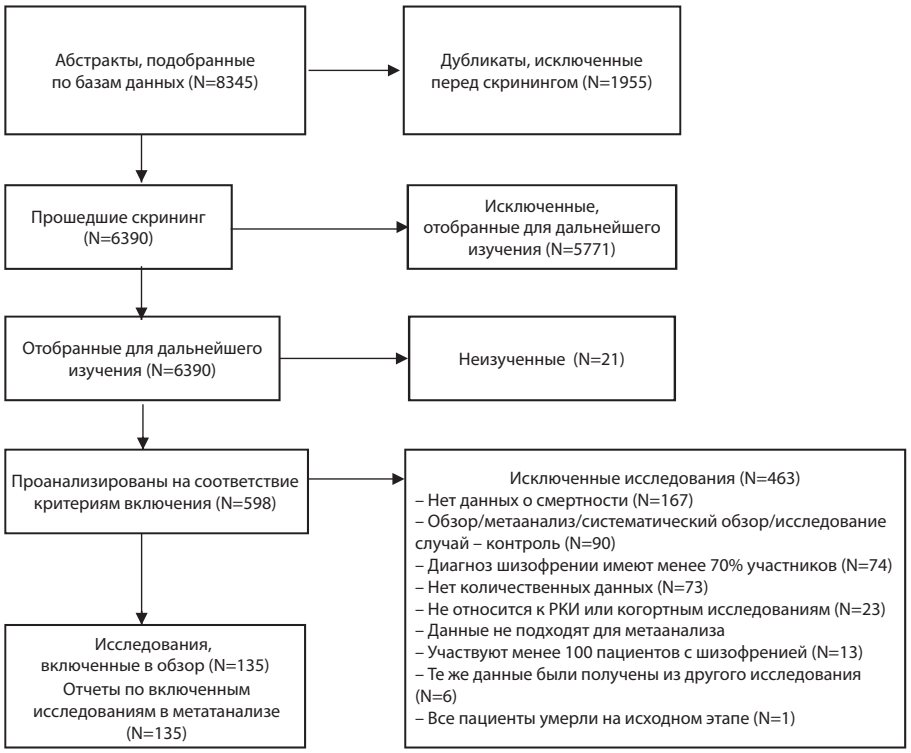

Рисунок 1. График *PRISMA*. РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

тельности проводили в исследованиях, сравнивающих участников с шизофренией с общей популяцией, а также в работах с участием контролей, сопоставимых по соматическим патологиям, и испытаний с выборками новых и ранее диагностированных случаев шизофрении. Анализы подгрупп проводили с использованием общенациональных и более скромных выборок, шкалы Ньюкасл – Оттава для оценки качества, корректировки результатов, среднего возраста выборки, выборок с новыми или ранее диагностированными случаями и класса назначенных антипсихотических препаратов. Оценивая эффект антипсихотической терапии, за единицу анализа мы приняли подгруппы (по классу, составу или конкретному лекарственному средству), а не сводные данные по всему исследованию, так как одно исследование могло включать несколько разных в контексте антипсихотиков подгрупп. Для проведения всех анализов мы использовали *Comprehensive Meta Analysis Version 2.0.*

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе первоначального поиска удалось выделить 8345 исследовательских резюме; после удаления дубликатов для рассмотрения осталось 6 390. Мы отобрали 135 исследований[5–10,38–166], исключив 463 статьи после оценки их полных версий (Рисунок 1, Таблица 1 и доп. информация). В итоге мы проанализировали данные 4 536 447 людей с шизофренией и 1 115 600 059 контролей из общей популяции.

Авторы исследований сравнивали участников с шизофренией (*N*=3 494 716) с испытуемыми из общей популяции (*N*=1 097 856 754) (n=72); участников с шизофренией (*N*=29 616) с испытуемыми из общей популяции, сопоставимыми по коморбидным соматическим патологиям (*N*=17 733 923) (*n*=30); и участников с шизофренией (*N*=19 011) с лицами, имеющими другие психические расстройства (*N*=3 827 955) (*n*=6). Кроме того, в 27 исследованиях (*N*=994 273) изучали связь между наличием/отсутствием факторов риска/защитных факторов и смертности в двух группах испытуемых с шизофренией.

Исследования проводились в США (*n*=20), Дании (*n*=19), Тайване (*n*=17), Швеции (*n*=10), Финляндии (*n*=9), Канаде (*n*=9), Великобритания (*n*=9), Китае (*n*=6), Израиле (*n*=5), Франции (*n*=4); по три в Италии, Гонконге, Нидерландах, Корее или нескольких странах; по два в Австралии, Японии и Испании; и по одному в Эфиопии, Венгрии, Германии, Индии, Норвегии и Сингапуре. Было проведено 22 (16,3%) проспективных и 113 (83,7%) ретроспективных когортных исследования, причем данные 85 из них (63,0%) собирались по общенациональным базам. Исследования были проведены в период между 1957 и 2021 гг.

Примерно в трети исследований (32,6%), включенных в метаанализ, не сообщалось о возрастном диапазоне. Среди исследований, указавших возраст участников, в 23 (17%) участвовали люди старше 15 лет, а в других 22 (16,3%) – старше 18 лет. В оставшихся 46 исследованиях наблюдался широкий разброс возрастных диапазонов: участникам могло быть от 10 до 109 лет.

В целом 20 исследований (14,8%) рассматривали исключительно (или в том числе) новые случаи шизофрении (когда патология находится на ранней стадии), в двух исследованиях (1,5%) участвовали пациенты с первым психотическим эпизодом, и пять работ (3,7%) были посвящены резистентной шизофрении. Что касается исходов, в 49 исследованиях (36,3%) рассматривали только общую смертность, в 25 (18,5%) – только смертность по конкретным причинам и в 63 (46,7%) – оба этих показателя (см. Таблицу 1).

Основной исход: общая смертность

В 79 исследованиях общая смертность в группе людей с шизофренией была значительно выше, чем у контролей (ОР=2,52, 95% ДИ: 2,38–2,68, I^2=99,7%) (Таблица 2). Разница была особенно заметной в двух исследованиях, включавших лиц с первичным эпизодом (ОР=7,43, 95% ДИ: 4,02–13,75,

Таблица 1. Включенные в метаанализ исследования, сообщающие о риске смерти от любых и конкретных причин при шизофрении в сравнении с контрольной группой, а также о защитных факторах и факторах риска

	Страна	Годы проведения	Группа сравнения	Новые/ранее диагности-рованные (Н/РД)	Число пациентов	Число контролей	Причины смертности	NOS
Alleback & Wistedt[38]	Швеция	1971–1981	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	1190	16 902	Любые, суицид, разные конкретные причины, неуточненные	9
Amaddeo и др.[39]	Италия	1982–1991	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	3172	153 352	Любые	9
Attar и др.[40]	Дания	1995–2013	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	726	2178	ССЗ и ЦВЗ	9
Bagewadi и др.[41]	Индия	2009–2011	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	325	NA	Любые	9
Berardi и др.[42]	Италия	2008–2017	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	7940	4 250 075	Любые, естественные, разные конкретные причины	9
Bitter и др.[5]	Венгрия	2005–2013	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	65 165	390 599	Любые	9
Black & Fisher[43]	США	1970–1988	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	356	2 869 448	Любые, естественные, неуточненные	9
Bouza и др.[44]	Испания	2004–2004	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	16 776	3 951 000	Любые	9
Bralet и др.[45]	Франция	1991–1999	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	150	552 303	Любые	8
Brown и др.[46]	Великобри-тания	1981–2006	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	370	24 328 853	Любые, суицид, естественные, разные конкретные причины, неуточненные	9
Buda и др.[47]	США	1934–1974	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	332	NA	Суицид, естественные, разные конкретные причины, неуточненные	9
Castagnini и др.[48]	Дания	1995–2008	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н	4576	3 565 833	Любые, суицид, естественные, разные конкретные причины, неуточненные	9
Chan и др.[49]	Гонконг	2006–2016	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н	3105	13 545	Естественные, разные конкретные причины	9
Chen и др.[50]	Тайвань	2000–2016	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	170 322	22 710 322	ССЗ	9
Chen и др.[51]	Тайвань	1999–2010	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	7531	22 547 531	Любые	9
Chen и др.[52]	Тайвань	1998–2004	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н	5515	24 238	Любые, естественные, неуточненные	9
Cheng и др.[53]	Тайвань	1998–2008	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	2 457	22 561 450	Любые, естественные, разные конкретные причины, неуточненные	9
Crump и др.[54]	Швеция	2001–2008	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	25 359	6 908 922	Любые, травма, другие	9
Curkendall и др.[55]	Канада	1994–1998	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	3022	13 110	Любые, естественные	8
Daumit и др.[56]	США	1992–2001	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	2303	5 171 640	ССЗ	8
Dickerson и др.[57]	США	1999–2009	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	517	2 448 017	Естественные	7
Dickerson и др.[58]	США	1999–2012	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	710	182 165 000	Естественные	9

Таблица 1. Включенные в метаанализ исследования, сообщающие о риске смерти от любых и конкретных причин при шизофрении в сравнении с контрольной группой, а также о защитных факторах и факторах риска (Продолжение)

	Страна	Годы проведения	Группа сравнения	Новые/ранее диагности-рованные (Н/РД)	Число пациентов	Число контролей	Причины смертности	NOS
Enger и др.[59]	США	1995–1999	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	1920	11 520	Любые, естественные, ССЗ	9
Fors и др.[60]	Швеция	1991–2000	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	255	1 530	Любые, естественные, ССЗ, неуточненные	9
Gatov и др.[61]	Канада	1993–2012	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	34 338	8 793 478	Любые	9
Girardi и др.[62]	Италия	2008–2018	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	12 196	9 787 004	Суицид, естественные, разные конкретные причины	9
Guan и др.[63]	Нидер-ланды	1999–2007	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	4590	23 062	Любые, суицид, естественные, другие	9
Haugland и др.[64]	США	1975–1978	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	351	NA	Любые	9
Hayes и др.[65]	Велико-британия	2000–2014	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	22 497	241 884	Любые, суицид, ССЗ	9
Heila и др.[66]	Финляндия	1980–1996	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	58 761	7 314 595	Любые, суицид	9
Hellemose и др.[67]	Дания	1970–2011	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н	17 530	5 389 084	Другие	9
Hennessy и др.[68]	США	1993–1996	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	136 927	29 086	ССЗ	7
Hewer & Rössler[69]	Германия	1984–1986	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	8927	61 057 927	Любые, суицид, естественные	9
Kilbourne и др.[70]	США	1999–2006	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	22 817	38 859	ССЗ	9
Kim и др.[71]	Корея	2002–2013	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н	9387	1 025 340	Любые	9
Kiviniemi и др.[72]	Финляндия	1995–2001	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н	7591	5 120 000	Любые, суицид, естественные, разные конкретные причины, неуточненные	9
Kredentser и др.[73]	Канада	1999–2008	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	9038	978 128	Любые, суицид, естественные, разные конкретные причины	9
Kugathasan и др.[74]	Дания	1995–2015	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	30 210	5 432 821	Любые, естественные, разные конкретные причины	9
Kugathasan и др.[75]	Велико-британия	2013–2017	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	36 425	218 297	Разные конкретные причины	9
Kurdyak и др.[76]	Канада	2007–2010	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н	13 385	12 851 821	Любые, суицид, травма, другие	9
Lahti и др.[77]	Финляндия	1969–2004	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н	204	12 735	ССЗ и ЦВЗ	9
Laursen и др.[78]	Дания, Финляндия, Швеция	2000–2007	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	66 088	19 691 360	Любые, естественные, ССЗ и ЦВЗ, неуточненные	9
Laursen и др.[79]	Дания	1992–2006	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	30 614	8 999 225	ССЗ	9
Laursen и др.[80]	Дания	1995–2007	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	16 079	4 873 115	Естественные	9
Lomholt и др.[7]	Дания	1995–2014	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	38 500	6 176 414	Любые	9
Luo и др.[81]	Китай	2007–2010	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	2071	1 909 205	Любые	9

Таблица 1. Включенные в метаанализ исследования, сообщающие о риске смерти от любых и конкретных причин при шизофрении в сравнении с контрольной группой, а также о защитных факторах и факторах риска (Продолжение)

	Страна	Годы проведения	Группа сравнения	Новые/ранее диагности-рованные (Н/РД)	Число пациентов	Число контролей	Причины смертности	NOS
Meesters и др.[82]	Нидерланды	2008–2012	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	157	25 788	Любые	9
Mortensen & Juel[83]	Дания	1957–1986	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	6178	2 494 178	Любые, суицид, естественные, разные конкретные причины	6
Mortensen & Juel[84]	Дания	1970–1987	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н	9156	5 131 156	Любые, суицид, естественные, разные конкретные причины	6
Newman & Bland[85]	Канада	1976–1985	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	3623	4 479 623	Любые, суицид, естественные, разные конкретные причины	6
Nielsen и др.[86]	Дания	1980–2010	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	14 974	1 326 393	Любые	9
Olfson и др.[87]	США	2001–2007	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н	1 138 853	173 699 853	Любые, суицид, естественные, разные конкретные причины	9
Olfson и др.[88]	США	2007–2016	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	668 836	311 580 000	Суицид, другие неестественные	9
Ösby и др.[89]	Швеция	1973–1995	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н	7784	1 792 216	Любые, суицид, естественные, разные конкретные причины, неуточненные	9
Pan и др.[90]	Тайвань	2001–2016	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	170 322	23 000 000	Суицид, другие неестественные	9
Pan и др.[91]	Тайвань	2005–2008 2010–2013	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	95 632 104 561	2 292 000 229 200	Любые, суицид, естественные, разные конкретные причины	9
Phillippe и др.[92]	Франция	1993–2002	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	3470	33 264 661	Любые, естественные	6
Phillips и др.[93]	Китай	1995–1999	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	102	19 121	Суицид, естественные	9
Ran и др.[94]	Китай	1994–2004	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	500	123 562	Любые, суицид, травма, естественные	9
Ruschena и др.[95]	Австралия	1995–1995	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	25 202	35 361 211	Любые, суицид, травма, естественные, неуточненные	7
Talaslahti и др.[96]	Финляндия	1992–2008	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	9461	1 891 543	Любые, суицид, естественные, разные конкретные причины	9
Tanskanen и др.[6]	Финляндия	1984–1994 2014	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	159 858	16 701 991	Суицид, естественные, ССЗ, другие	9
Teferra и др.[97]	Эфиопия	2001–2005	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	307	68 685	Любые	9
Tenback и др.[98]	Нидерланды	2006–2008	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	7 415	105 141	Любые	9
Tokuda и др.[99]	Япония	1987–2004	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	1108	190 157	Любые	9
Tornianen и др.[100]	Швеция	2006–2010	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н	48 441	1 032 760	Любые, суицид, разные конкретные причины	9
Tran и др.[101]	Франция	1993–2003	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	3434	3434	ССЗ	9
Westman и др.[102]	Швеция	1987–2010	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	46 911	10 678 728	Любые, суицид, травма, ССЗ и ЦВЗ, другие	9
Wood и др.[103]	США	1972–1976	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	8779	235 558	Любые	9
Yung и др.[104]	Китай	2006–2016	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	817	8987	Любые, ЦВЗ	9

Таблица 1. Включенные в метаанализ исследования, сообщающие о риске смерти от любых и конкретных причин при шизофрении в сравнении с контрольной группой, а также о защитных факторах и факторах риска (Продолжение)

	Страна	Годы проведения	Группа сравнения	Новые/ранее диагности-рованные (Н/РД)	Число пациентов	Число контролей	Причины смертности	NOS
Zilber и др.[106]	Израиль	1978–1983	Шизофрения в сравнении с общей популяцией	РД	9282	NA	Любые, суицид, естественные, разные конкретные причины	9
Attar и др.[107]	Швеция	2000–2018	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по острому инфаркту миокарда	РД	1008	285 325	Любые	9
Babidge и др.[108]	Австралия	1988–1998	Шизофрения в сравнении с бездомными без шизофрении	РД	455	708	Любые	9
Bodén и др.[109]	Швеция	1997–2010	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по острому инфаркту миокарда	РД	541	209 592	Любые, ССЗ	9
Bradford и др.[110]	США	2001–2005	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по раку легких	РД	835	34 644	Любые	9
Chan и др.[111]	Гонконг	2001–2016	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по сахарному диабету	РД	6991	75 673	Любые, сахарный диабет	9
Chong и др.[112]	Сингапур	2000–2006	Шизофрения в сравнении с шизофренией и коморбидной поздней дискинезией	РД	241	561	Любые, естественные, разные конкретные причины	9
Chou и др.[113]	Тайвань	2000–2008	Шизофрения в сравнении с пациентами без шизофрении, но с онкологическим заболеванием	РД	1131	6377	Любые	9
Chou и др.[114]	Тайвань	2000–2008	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по пневмонии	РД	6040	13 878	Любые	9
Closson и др.[115]	Канада	1998–2012	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по ВИЧ-инфекции	РД	835	13 331	Любые	9
Crump и др.[116]	Швеция	2003–2009	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по ИБС или онкологическому заболеванию	РД	8277	6 097 834	Любые	9
Druss и др.[117]	США	1994–1995	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по острому инфаркту миокарда	РД	161	88 241	Любые	9
Fleetwood и др.[118]	Велико-британия	1991–2014	Шизофрения в сравнении с пациентами без шизофрении, но с острым инфарктом миокарда	РД	923	235 310	ССЗ	9
Fond и др.[119]	Франция	2020–2020	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по COVID	РД	823	50 750	COVID	9
Guerrero Fernandez de Alba и др.[120]	Испания	2012–2015	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по сахарному диабету	РД	931	52 266	Любые	9
Hauck и др.[121]	Канада	2008–2015	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по инфаркту миокарда	РД	1145	108 610	Любые	9
Jeon и др.[122]	Корея	2019–2020	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по COVID	РД	159	2976	COVID	9

Таблица 1. Включенные в метаанализ исследования, сообщающие о риске смерти от любых и конкретных причин при шизофрении в сравнении с контрольной группой, а также о защитных факторах и факторах риска (Продолжение)

	Страна	Годы проведения	Группа сравнения	Новые/ранее диагности-рованные (Н/РД)	Число пациентов	Число контролей	Причины смертности	NOS
Kang и др.[123]	Тайвань	2002–2004	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по инсульту	РД	485	2910	ЦВЗ	9
Kapral и др.[124]	Канада	2002–2017	Шизофрения в сравнении с отсутствием таковой и наличием инсульта	РД	612	52 473	ЦВЗ, другие	9
Kershenbaum и др.[125]	Велико-британия	2013–2019	Шизофрения в сравнении с тревожными расстройствами	РД	238	1 115	Любые	9
Kugathasan и др.[126]	Дания	1995–2015	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по инфаркту миокарда	РД	631	101 510	Любые	9
Kurdyak и др.[127]	Канада	2002–2006	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по острому инфаркту миокарда	РД	842	71 668	ССЗ	9
Laursen и др.[128]	Дания	1998–2008	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по инсульту	РД	3660	877 507	Любые, ССЗ, неуточненные	9
Liao и др.[129]	Тайвань	2004–2007	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по опыту хирургических вмешательств	РД	8967	44 835	Другие	9
Mohamed и др.[130]	США	2004–2014	Шизофрения в сравнении с другими тяжелыми психическими заболеваниями в сравнении с пациентами без таковых, но с инфарктом миокарда	РД	23 582	6 322 796	ССЗ	9
Shen и др.[131]	Тайвань	2005–2007	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по нахождению в ОРИИТ	РД	203	2239	Любые	9
Sögaard и др.[132]	Дания	2000–2015	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по фибрилляции предсердий	РД	534	2 552 772	ССЗ	9
Toender и др.[133]	Дания	1999–2017	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по сахарному диабету	РД	1004	184 470	Любые, сахарный диабет, другие	9
Tsai и др.[134]	Тайвань	1999–2008	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по инсульту	РД	1377	4329	Любые	9
Tsai и др.[135]	Тайвань	1999–2010	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по остеопоротическому перелому	РД	30 335	151 675	Любые	9
Tzur Bitan и др.[136]	Израиль	2020–2021	Шизофрения в сравнении с пациентами без шизофрении, сопоставимыми по COVID	РД	25 539	51 078	COVID	8
Wellejus Albertsen и др.[137]	Дания	2000–2013	Шизофрения в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по острому инфаркту миокарда	РД	1160	36 685	ССЗ	9
Alaräisänen и др.[138]	Финляндия	1997–2005	Шизофрения в сравнении с другими психическими заболеваниями	Н	100	422	Суицид	9
Dickerson и др.[139]	США	1999–2018	Шизофрения в сравнении с биполярным или большим депрессивным расстройством	РД	861	1745	Естественные	9

Таблица 1. Включенные в метаанализ исследования, сообщающие о риске смерти от любых и конкретных причин при шизофрении в сравнении с контрольной группой, а также о защитных факторах и факторах риска (Продолжение)

	Страна	Годы проведения	Группа сравнения	Новые/ранее диагности-рованные (Н/РД)	Число пациентов	Число контролей	Причины смертности	NOS
Kodesh и др.[141]	Израиль	2002–2012	Шизофрения с очень поздним дебютом в сравнении с шизофренией без	РД	329	94 120	Любые	9
Chen и др.[142]	Тайвань	1998–2008	АП2 в сравнении с АП1 при шизофрении	Н	812	1624	Любые	9
Cho и др.[143]	Велико-британия	2008–2015	РШ с клозапином и без него	РШ	1 025	2817	Любые	9
Cullen и др.[144]	США	1994–2004	Шизофрения с ежегодной непрерывной антипсихотической терапией и без таковой	РД	2132	–	Любые, суицид, ССЗ	9
Dickerson и др.[145]	США	1999–2004	Шизофрения с токсоплазмозом и без такового	РД	358	–	Естественные	9
Fontanella и др.[146]	США	2006–2013	Шизофрения с бензодиазепинами и без таковых, с антипсихотиками и без таковых	РД	5212	32 694	Любые, суицид, естественные	9
Funayama и др.[147]	Япония	1999–2016	Шизофрения с кататонией и без нее	РД	140	1710	Любые	9
Hayes и др.[148]	Велико-британия	2007–2011	РШ с клозапином и без него	РШ	617	9437	Любые	9
Hjorthoj и др.[149]	Дания	1969–2013	Шизофрения с коморбидными ПР-ПАВ и без них	РД	29 549	41 470	Любые, суицид, разные конкретные причины	9
Horsdal и др.[150]	Дания	2000–2012	Шизофрения с аномальными уровнями С-реактивного белка и БКК и без таких нарушений	Н	208	1025	Любые	9
Huang и др.[8]	Тайвань	2002–2017	Шизофрения с пероральными АП в сравнении с ИП-АП	Н	2614	2614	Суицид, естественные	9
Kadra и др.[151]	Велико-британия	2007–2014	Шизофрения в сравнении с биполярным расстройством	РД	5896	7782	Любые	9
Kiviniemi и др.[152]	Финляндия	1998–2003	Первый эпизод шизофрении с антипсихотиками или без таковых	Н	5266	6713	Любые, суицид, ССЗ	9
Kugathasan и др.[153]	Дания	1980–2015	Шизофрения с многочисленными коморбидными соматическими патологиями и без таковых	РД	9775	1798	Любые	9
Lahteenvuo и др.[154]	Финляндия, Швеция	1972–2007 2006–2016	Шизофрения с ПР-ПАВ и без таковых	РД	8 1104 514	30 86014 616	Суицид, травма, естественные	9
Liu и др.[155]	Китай	2006–2010	Шизофрения в сравнении с другими психическими заболеваниями	РД	7628	3 810 782	Любые	9
Oh и др.[156]	Корея	2003–2017	Шизофрения с антипсихотиками и без таковых	РД	77 139	86 923	Любые, суицид, разные конкретные причины	9
Pridan и др.[157]	Израиль	2007–2012	РШ с клозапином и без него	РШ	43	527	Любые	9
Ran и др.[158]	Китай	1994–2015	Шизофрения: женщины в сравнении с мужчинами и более старшие в сравнении с более молодыми людьми	РД	510	123 062	Любые, суицид, естественные, другие	9
Strom и др.[159]	Разные страны	2002–2006	Шизофрения с зипразидоном в сравнении с оланзапином	РД	9077	18 154	Любые, суицид, ССЗ, другие	9

Таблица 1. Включенные в метаанализ исследования, сообщающие о риске смерти от любых и конкретных причин при шизофрении в сравнении с контрольной группой, а также о защитных факторах и факторах риска (Окончание)

	Страна	Годы проведения	Группа сравнения	Новые/ранее диагности-рованные (Н/РД)	Число пациентов	Число контролей	Причины смертности	NOS
Strømme и др.[160]	Норвегия	2005–2014	Шизофрения с антипсихотиками и без таковых	РД	101	696	Любые	9
Stroup и др.[161]	США	2001–2009	РШ с клозапином и без него	РШ	3123	6246	Любые	9
Taipale и др.[9]	Швеция	2006–2013	Шизофрения с антипсихотиками и без таковых	РДН	34 426	–	Любые	9
Taipale и др.[10]	Финляндия	1996–2015	Шизофрения с антипсихотиками и без таковых	РДН	62 250	–	Любые, суицид, ССЗ	9
Tang и др.[162]	Тайвань	2001–2015	Шизофрения с пероральными АП в сравнении с ИП-АП	РД	58 615	87 247	ССЗ	9
Taub и др.[163]	Израиль	2012–2014	Шизофрения с клозапином и соматическими патологиями по сравнению с отсутствием последних	РД	2406	1817	Любые	9
Tiihonen и др.[164]	Финляндия	2000–2007	Шизофрения с антипсихотиками, антидепрессантами или бензодиазепинами в сравнении с отсутствием таковых	Н	2192	2588	Любые	9
Wimberley и др.[165]	Дания	1996–2013	РШ с клозапином и без него	РШ	1372	2370	Любые, суицид, естественные, другие	9
Wu & Shur–Fen Gau[166]	Тайвань	2001–2012	Шизофрения с антипсихотиками или бензодиазепинами и без таковых	РД	32 512	68 718	Любые	9

NOS – Шкала Ньюкасл – Оттава; I – новые случаи шизофрении; Р – ранее диагностированные случаи шизофрении; РШ – резистентная шизофрения; АП2 – антипсихотики 2-го поколения; АП1 – антипсихотики I поколения; ИП-АП – инъекционные пролонгированные антипсихотики; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

I^2=93,0%), и значительно более выраженной при сравнении новых и ранее выявленных случаев (ОР=3,52, 95% ДИ: 3,09–4,00, I^2=97,1%, *n*=7 для новых случаев в сравнении с ОР=2,86, 95% ДИ: 2,62–3,12, I^2=99,67, *n*=50, *p*=0,009 для ранее выявленных) (см. Таблицу 2*,* Рисунки 3–4 и доп. информацию).

При сравнении людей с шизофренией и контролей, сопоставимых по соматическим патологиям, разница в риске смерти была менее выраженной, но все еще оставалась значительной (ОР=1,66, 95% ДИ: 1,42–1,94, I^2=97,2%, *n*=22) (см. Таблицу 2). В частности, для лиц с шизофренией была характерна значительно более высокая смертность, чем у контролей, сопоставимых по острому инфаркту миокарда (ОР=1,82, 95% ДИ: 1,49–2,22, I^2=83,1%, *n*=6), сахарному диабету (ОР=1,91, 95% ДИ: 1,08–3,38, I^2=99,4, *n*=4) и инсульту (ОР=1,35, 95% ДИ: 1,22–1,50, I2=0%, *n*=2) (см. Таблицу 2).

При сравнении людей с шизофренией и лиц с другими психическими расстройствами значимого увеличения риска смерти не обнаружили, за исключением случаев биполярного расстройства (ОР=1,26, 95% ДИ: 1,03–1,53, I^2=25,4%, *n*=3) (см. Таблицу 2).

Что касается защитных факторов и факторов риска, показатели общей смертности были выше у лиц с шизофренией и коморбидными ПР-ПАВ (ОР=1,62, 95% ДИ: 1,47–1,80, I^2=57,4%, *n*=3) (см. Таблицу 2).

Обнаружив публикационное смещение, мы проводили *trim-and-fill* анализы, которые позволяли подтвердить величину и значимость выводов первичного анализа; показатель *fail-safe N* варьировал от 545 до 27 164 601 (см. доп. информацию).

Основные вторичные исходы: смертность от суицида и естественных причин

В 28 исследованиях люди с шизофренией чаще погибали от самоубийства по сравнению с общей популяцией (ОР=9,76, 95% ДИ: 7,60–12,55, I^2=99,5%) (см. Таблицу 2 и Рисунок 2): это говорит о том, что суицид относится к наиболее серьезным факторам относительного риска смерти при шизофрении. В когорте новых случаев число смертей от суицида было выше, чем в группе ранее выявленных, однако статистически разница оказалась незначительной (ОР=12,7, 95% ДИ: 5,25–30,53, I^2=99,8, *n*=5 в сравнении с ОР=9,28, 95% ДИ: 7,31–11,78, I^2=98,8%, *n*=23, *p*=0,51) (см. Таблицу 2, Рисунки 3–4 и доп. информацию).

Обнаружив публикационное смещение, мы проводили *trim-and-fill* анализы, которые позволяли подтвердить величину и значимость выводов первичного анализа; показатель *fail-safe N* варьировал от 25 581 до 229 490 (также см. доп. информацию).

Смертность от естественных причин

В 59 исследованиях для людей с шизофренией была характерна более высокая смертность от естественных причин (к которым не относятся суицид, отравление и несчастные случаи), чем в группах, набранных из общей популяции или состоящих из сопоставимых по соматическим патологиям контролей (ОР=2,00, 95% ДИ: 1,85–2,15, I^2=99,5%) (см. Таблицу 2).

Таблица 2. Риск смерти от любых и конкретных причин у людей с шизофренией и контрольных групп							
	Новые/ранее диагностированные (Н/РД)	**Число исследований**	**Коэффициент риска**	**95% ДИ**	***p***	**I^2**	**Р Эггера**
Общая смертность							
Шизофрения в сравнении с любой другой популяцией	Н + РД	79	**2,523**	**2,377–2,678**	**0,000**	99,7	0,001
	РД	72	**2,432**	**2,253–2,626**	**0,000**	99,591	0,690
Первый эпизод шизофрении в сравнении с общей популяцией	Н	2	**7,433**	**4,017–13,754**	**0,000**	92,965	нет данных
Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н + РД	57	**2,938**	**2,753–3,135**	**0,000**	99,733	0,050
	Н	7	**3,516**	**3,092–3,998**	**0,000**	97,114	0,840
	РД	50	**2,859**	**2,622–3,117**	**0,000**	99,669	0,360
Шизофрения в сравнении с отсутствием таковой (с сопоставлением по всем переменным)	РД	22	**1,664**	**1,425–1,943**	**0,000**	97,226	0,530
Шизофрения в сравнении с отсутствием таковой (сопоставление по острому инфаркту миокарда)	РД	6	**1,821**	**1,491–2,224**	**0,000**	83,146	0,840
Шизофрения в сравнении с отсутствием таковой (сопоставление по сахарному диабету)	РД	4	**1,913**	**1,082–3,380**	**0,026**	99,414	0,500
Шизофрения в сравнении с отсутствием таковой (сопоставление по инсульту)	РД	2	**1,351**	**1,219–1,498**	**0,000**	0,000	нет данных
Шизофрения в сравнении с другими психическими расстройствами	Н + РД	5	2,130	0,648–7,002	0,213	99,349	0,110
	РД	5	2,130	0,648–7,002	0,213	99,349	0,110
Шизофрения в сравнении с биполярным расстройством	РД	3	**1,257**	**1,031–1,533**	**0,023**	25,362	0,210
Шизофрения с ПР-ПАВ и без такового	РД	3	**1,625**	**1,467–1,799**	**0,000**	57,443	0,680
Смертность от суицида							
Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н + РД	28	**9,764**	**7,598–12,549**	**0,000**	99,478	0,030
	Н	5	**12,654**	**5,245–30,530**	**0,000**	99,802	0,050
	РД	23	**9,281**	**7,311–11,782**	**0,000**	98,793	0,680
Смертность от естественных причин							
Шизофрения в сравнении с любой другой популяцией	Н + РД	59	**1,996**	**1,851–2,153**	**0,000**	99,464	0,020
	РД	53	**1,967**	**1,793–2,158**	**0,000**	99,201	0,040
Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н + РД	44	**2,162**	**1,985–2,355**	**0,000**	99,571	0,004
	Н	6	**2,149**	**1,861–2,481**	**0,000**	94,602	0,270
	РД	38	**2,154**	**1,961–2,367**	**0,000**	99,182	0,140
Шизофрения в сравнении с отсутствием таковой (с сопоставлением по всем переменным)	РД	16	**1,565**	**1,346–1,821**	**0,000**	94,001	0,030
Шизофрения в сравнении с отсутствием таковой (с сопоставлением по острому инфаркту миокарда)	РД	5	**1,659**	**1,238–2,223**	**0,001**	96,379	0,070
Смертность от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний							
Шизофрения в сравнении с любой другой популяцией	Н + РД	30	**2,028**	**1,678–2,452**	**0,000**	99,470	0,020
Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н + РД	28	**2,099**	**1,797–2,451**	**0,000**	99,008	0,001
	Н	4	**3,470**	**1,792–6,719**	**0,000**	97,883	0,570
	РД	24	**1,984**	**1,729–2,275**	**0,000**	97,690	0,210
Шизофрения в сравнении с отсутствием таковой (с сопоставлением по всем переменным)	РД	2	1,329	0,907–1,946	0,144	97,625	нет данных
Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний							
Шизофрения в сравнении с любой другой популяцией	Н + РД	25	**2,089**	**1,764–2,474**	**0,000**	99,289	0,020
	РД	20	**1,963**	**1,653–2,331**	**0,000**	98,841	0,220
Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н + РД	19	**2,205**	**1,824–2,666**	**0,000**	99,412	0,050
	Н	5	**2,701**	**1,802–4,050**	**0,000**	98,514	0,250
	РД	14	**2,058**	**1,680–2,522**	**0,000**	99,120	0,370

Таблица 2. Риск смерти от любых и конкретных причин у людей с шизофренией и контрольных групп (Окончание)							
	Новые/ранее диагностированные (Н/РД)	**Число исследований**	**Коэффициент риска**	**95% ДИ**	***p***	**I^2**	**P Эггера**
Шизофрения в сравнении с отсутствием таковой (с сопоставлением по всем переменным)	РД	7	**1,855**	**1,392–2,473**	**0,000**	91,665	0,480
Шизофрения в сравнении с отсутствием таковой (с сопоставлением по острому инфаркту миокарда)	РД	4	**1,847**	**1,515–2,252**	**0,000**	73,575	0,360
Смертность от цереброваскулярных заболеваний							
Шизофрения в сравнении с любой другой популяцией	Н + РД	16	**1,458**	**1,168–1,822**	**0,001**	97,435	0,090
	РД	11	1,386	0,993–1,936	0,055	98,027	0,260
Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н + РД	13	**1,598**	**1,250–2,042**	**0,000**	97,748	0,220
	Н	5	**1,764**	**1,357–2,292**	**0,000**	72,580	0,090
	РД	8	**1,583**	**1,062–2,359**	**0,024**	98,505	0,490
Шизофрения в сравнении с отсутствием таковой (с сопоставлением по всем переменным)	РД	3	0,972	0,520–1,817	0,929	91,905	0,240
Шизофрения в сравнении с отсутствием таковой (сопоставление по инсульту)	РД	2	0,724	0,173–3,038	0,659	95,719	нет данных
Смертность от сахарного диабета							
Шизофрения в сравнении с любой другой популяцией	Н + РД	7	**2,512**	**1,623–3,889**	**0,000**	99,121	0,170
	РД	6	**2,271**	**1,444–3,572**	**0,000**	98,201	0,920
Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н + РД	5	**3,159**	**2,420–4,123**	**0,000**	94,848	0,270
	РД	4	**2,878**	**1,858–4,458**	**0,000**	94,485	0,630
Шизофрения в сравнении с отсутствием таковой	РД	2	**1,483**	**1,032–2,131**	**0,033**	95,695	нет данных
Смертность от любого онкологического заболевания							
Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н + РД	25	**1,327**	**1,187–1,482**	**0,000**	97,942	0,001
	Н	5	1,315	0,982–1,760	0,066	93,121	0,060
	РД	20	**1,328**	**1,157–1,524**	**0,000**	97,109	0,420
Смертность от эндокринных заболеваний							
Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н + РД	9	**3,802**	**1,750–8,262**	**0,001**	97,438	0,500
	Н	3	**4,217**	**1,747–10,179**	**0,001**	76,243	0,390
	РД	6	**3,519**	**1,216–10,185**	**0,020**	98,350	0,640
Смертность от заболеваний ЖКТ							
Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н + РД	12	**2,859**	**2,069–3,950**	**0,000**	96,838	0,930
	Н	4	**2,384**	**1,939–2,932**	**0,000**	0,000	0,910
	РД	8	**3,060**	**2,046–4,577**	**0,000**	97,959	0,800
Смертность от любых инфекционных заболеваний							
Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н + РД	10	**3,840**	**2,103–7,012**	**0,000**	97,025	0,460
	РД	8	**4,344**	**2,228–8,471**	**0,000**	97,679	0,410
Смертность от любых болезней печени							
Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н + РД	2	**1,964**	**1,899–2,032**	**0,000**	0,000	нет данных
Смертность от любых неврологических заболеваний							
Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н + РД	8	**2,347**	**1,942–2,838**	**0,000**	6,879	0,400
	Н	4	**1,972**	**1,126–3,452**	**0,018**	25,381	0,270
	РД	4	**2,435**	**2,245–2,641**	**0,000**	0,000	0,840
Смертность от любых респираторных заболеваний							
Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н + РД	15	**3,748**	**2,989–4,699**	**0,000**	97,563	0,790
	Н	4	**3,267**	**2,365–4,515**	**0,000**	60,784	0,430
	РД	11	**3,860**	**2,963–5,029**	**0,000**	98,217	0,720
Смертность от любых заболеваний мочеполовой системы							
Шизофрения в сравнении с общей популяцией	Н + РД	9	**3,328**	**2,062–5,372**	**0,000**	98,032	0,640
	РД	7	**3,752**	**2,183–6,450**	**0,000**	98,518	0,560

Значимые величины коэффициента риска выделены полужирным начертанием. РШ – резистентная шизофрения; АП1 – антипсихотики I поколения; АП2 – антипсихотики II поколения; ИП-АП – инъекционные пролонгированные антипсихотики.

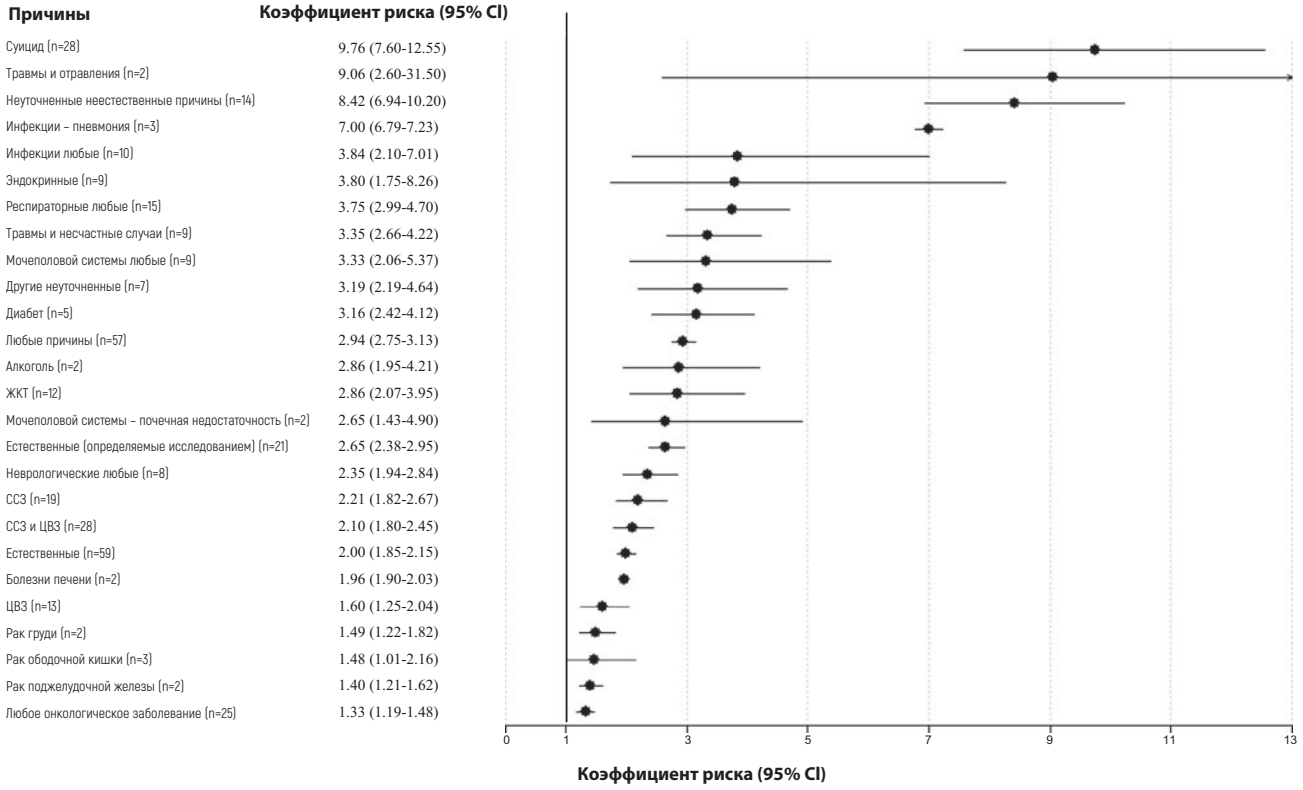

Рисунок 2. Значимые результаты для риска смерти по любым и конкретным причинам в когорте новых и ранее диагностированных случаев шизофрении в сравнении с общей популяцией

Более высокую смертность от естественных причин среди лиц с шизофренией подтвердили в 44 исследованиях, где изучаемую группу сравнивали с контролями из общей популяции (ОР=2,16, 95% ДИ: 1,99–2,36, I^2=99,6%) без различий между новыми и ранее диагностированными случаями шизофрении (ОР=2,15, 95% ДИ: 1,86–2,48, I^2=94,6, *n*=6 в сравнении с ОР=2,15, 95% ДИ: 1,96–2,37, I^2=99.1%, *n*=38, *p*=0,939) (см. Таблицу 2, см. Рисунки 3–4 и доп. информацию).

В 16 исследованиях, где лиц с ранее диагностированной шизофренией сравнивали с сопоставимыми по соматическим патологиям контролями, риск смерти от естественных причин также оказался значительно повышен (ОР=1,56, 95% ДИ: 1,35–1,82, I^2=94,0%), в том числе при сравнении с сопоставимыми пациентами с острым инфарктом миокарда (ОР=1,66, 95% ДИ: 1,24–2,22, I^2=96,4%, *n*=5) (см. Таблицу 2).

Обнаружив публикационное смещение, мы проводили *trim-and-fill* анализы, которые позволяли подтвердить величину и значимость выводов первичного анализа; показатель *fail-safe* N варьировал от 235 до 282 469, за исключением небольшого снижения размера эффекта при сравнении с сопоставимыми по соматическим патологиям контролями (отсеяны четыре исследования, ОР=1,35, 95% ДИ: 1,17–1,56) (также см. приложение).

Дополнительные вторичные исходы: смертность по другим конкретным причинам

Сердечно-сосудистые и/или цереброваскулярные заболевания

В 30 исследованиях шизофрения ассоциировалась с более высокими показателями смертности от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний по сравнению как с общей популяцией, так и с контролями, сопоставимыми по данным соматическим патологиям (ОР=2,03, 95% ДИ: 1,68–2,45, I^2=99,5%) (см. Таблицу 2). Разделив причины, мы увидели, что для лиц с шизофренией была характерна более высокая смертность как от сердечно-сосудистых (ОР=2,09, 95% ДИ: 1,76–2,47, I2=99,3%, *n*=25), так и от цереброваскулярных заболеваний (ОР=1,46, 95% ДИ: 1,17–1,82, I^2=97,4%, *n*=16) (см. Таблицу 2).

Сравнивая участников, у которых была диагностирована шизофрения, с общей популяцией, удалось сделать важные выводы о совокупной смертности (ОР=2,10, 95% ДИ: 1,80–2,45, I^2=99,0%, *n*=28), а также смертности от сердечно-сосудистых (ОР=2,21, 95% ДИ: 1,82–2,67, I^2=99,4%, *n*=19) и цереброваскулярных заболеваний (ОР=1,60, 95% ДИ: 1,25–2,04, I^2=97,7%. *n*=13). Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний оказалась значительно выше среди новых случаев (ОР=3,47, 95% ДИ: 1,79–6,72, I^2=97,9%, *n*=4) по сравнению с ранее диагностированными (ОР=1,98, 95% ДИ: 1,73–2,27, I^2=97,7%, *n*=24) (см. Таблицу 2 и Рисунок 2).

Для пациентов с шизофренией была характерна значительно более частая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, чем для сопоставимых по данной патологии контроли (ОР=1,86, 95% ДИ: 1,39–2,47, I^2=91,7%, *n*=7), включая когорты, подобранные конкретно по острому инфаркту миокарда (ОР=1,85, 95% ДИ: 1,52–2,25, I^2=73,6%, n=4) (см. Таблицу 2).

Остальные конкретные причины

По сравнению с общей популяцией лица с шизофренией значительно чаще умирали от пневмонии (ОР=7,00, 95% ДИ: 6,79–7,23, *n*=3), любых инфекций (ОР=3,84, 95% ДИ: 2,10–7,01, *n*=10), любых эндокринных заболеваний (ОР=3,80, 95% ДИ: 1,75–8,26, *n*=9), любых респираторных заболеваний (ОР=3,75, 95% ДИ: 2,99–4,70, *n*=15), любых заболеваний мочеполовой системы (ОР=3,33, 95% ДИ:

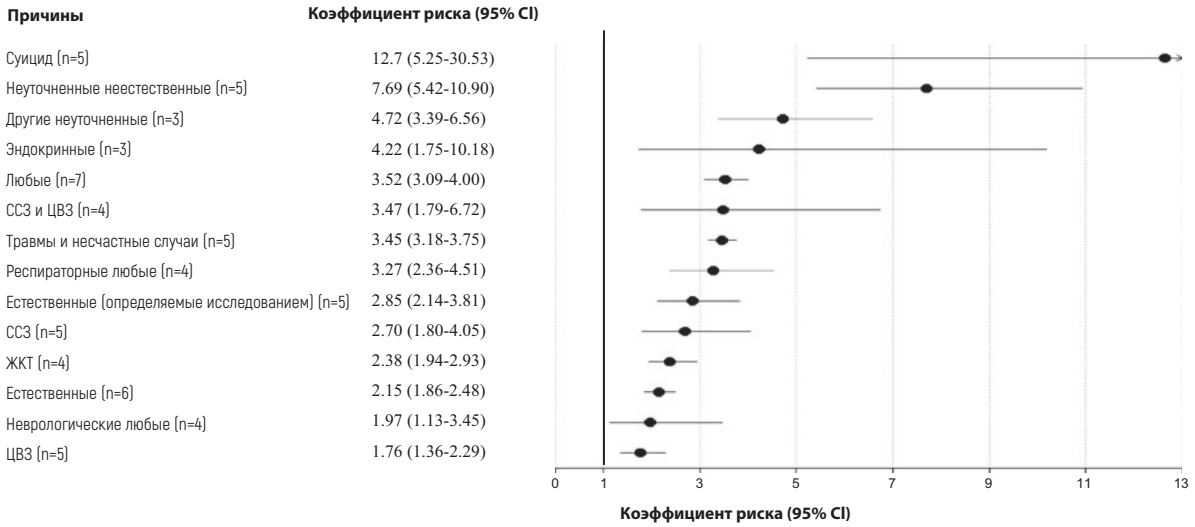

Рисунок 3. Значимые результаты для риска смерти по любым и конкретным причинам в когорте новых случаев шизофрении в сравнении с общей популяцией

2,06–5,37, *n*=9), сахарного диабета (ОР=3,16, 95% ДИ: 2,42–4,12, *n*=5), любых заболеваний ЖКТ (ОР=2,86, 95% ДИ: 2,07–3,95, *n*=12), любых неврологических заболеваний (ОР=2,35, 95% ДИ: 1,94–2,84, *n*=8), любых болезней печени (ОР=1,96, 95% ДИ: 1,90–2,03, *n*=2) и любых онкологических заболеваний (ОР=1,33, 95% ДИ: 1,19–1,48, *n*=25) (см. Таблицу 2 и Рисунок 2).

В группе шизофрении также наблюдали более высокую смертность от травм и отравлений (ОР=9,06, 95% ДИ: 2,60–31,50, *n*=2) и неуточненных неестественных причин (ОР=8,42, 95% ДИ: 6,94–10,20, *n*=14), чем в целом по популяции (Рисунок 2 и доп. информация).

Не удалось выявить значимой связи между статусом нового диагностированного случая и смертностью от онкологических заболеваний (ОР=1,31, 95% ДИ: 0,98–1,76, *n*=5), хотя среди испытуемых с ранее диагностированной шизофренией такая связь прослеживалась (ОР=1,33, 95% ДИ: 1,16–1,52, *n*=20) (см. Таблицу 2 и Рисунок 4). В обеих упомянутых когортах наблюдали повышенный риск смерти от эндокринных заболеваний (новые: ОР=4,22, 95% ДИ: 1,75–10,18, *n*=3; ранее диагностированные: ОР=3,52, 95% ДИ: 1,22–10,18, *n*=6), заболеваний ЖКТ (новые: ОР=2,38, 95% ДИ: 1,94–2,93, *n*=4; ранее диагностированные: ОР=3,06, 95% ДИ: 2,04–4,58, *n*=8), неврологических заболеваний (новые: ОР=1,97, 95% ДИ: 1,13–3,45, *n*=4; ранее диагностированные: ОР=2,43, 95% ДИ: 2,24–2,64, *n*=4) и респираторных заболеваний (новые: ОР=3,27, 95% ДИ: 2,36–4,51, *n*=4; ранее диагностированные: ОР=3,86, 95% ДИ: 2,96–5,03, *n*=11) (см. Таблицу 2 и Рисунки 2–4).

Анализ подгрупп и метарегрессия

При приеме любого антипсихотика показатели общей смертности среди участников с новыми и ранее диагностированными случаями шизофрении были ниже, чем у соотносимых пациентов, не принимавших антипсихотические препараты (ОР=0,71, 95% ДИ: 0,59–0,84, I^2=97,7%, *n*=11). Снижение риска смерти по любым причинам в сравнении с отсутствием антипсихотической терапии существенно варьировалось в зависимости от препарата, определяющего подгруппу (*p*=0,0001). Приведем данные в порядке ослабления такого эффекта: любые ИП-АП2 (ОР=0,39, 95% ДИ: 0,27–0,56, I^2=81,0%, *n*=3), клозапин (ОР=0,43, 95% ДИ: 0,34–0,55, I^2=77,9%, *n*=3), любые ИП-АП (ОР=0,47, 95% ДИ: 0,39–0,58, I^2=91,8%, *n*=2), любые пероральные АП2 (ОР=0,47, 95% ДИ: 0,45–0,50, I^2=18,9%, *n*=4), любые инъекционные пролонгированные антипсихотики I поколения (ИП-АП1) (ОР=0,50, 95% ДИ: 0,43–0,57, I^2=68,9%, *n*=3), любые АП2 (ОР=0,53, 95% ДИ: 0,44–0,63, I^2=91,0%, *n*=4), любые пероральные антипсихотики (ОР=0,64, 95% ДИ: 0,51–0,80, I^2=95.9%, *n*=4) и любые АП1 (ОР=0,73, 95% ДИ: 0,55–0,97, I^2=97,0%, *n*=5). Среди участников, принимавших клозапин при устойчивой к лечению шизофрении, значимость снижения общей смертности находилась на пограничном уровне, если сравнивать с другими препаратами (ОР=0,70, 95% ДИ: 0,49–1,00, I^2=57,9%, *n*=5) (Рисунок 5 и доп. информация).

В группе новых случаев наибольший защитный эффект продемонстрировали ИП-АП2 (ОР=0,15, 95% ДИ: 0,04–0,55, *n*=1), тогда как у любых пероральных антипсихотиков или АП1 в любой форме это влияние оказалось незначительным (*p*=0,07 для сравнения между антипсихотиками). В группе ранее диагностированных случаев наибольший эффект также продемонстрировали ИП-АП2 (ОР=0,42, 95% ДИ: 0,29–0,59, *n*=2), а наименьший – прием любого антипсихотика (ОР=0,69, 95% ДИ: 0,57–0,84, *n*=7) (*p*=0,0001 для сравнения между антипсихотиками) (см. приложение).

В группе новых и ранее диагностированных случаев шизофрении прием антипсихотиков (в отличие от отсутствия такового) ассоциировался со снижением смертности от суицида (ОР=0,73, 95% ДИ: 0,47–1,12, I^2=94,4%, *n*=4). Снижение смертности от суицида на фоне антипсихотической терапии (если сравнивать с отсутствием таковой) значительно различалось в зависимости от применяемого антипсихотика (*p*=0,0001), далее подгруппы приведены в порядке убывания защитного эффекта: клозапин (ОР=0,22, 95% ДИ: 0,16–0,30, I^2=0%, *n*=2), любой ИП-АП2 (ОР=0,43, 95% ДИ: 0,24–0,78, данных об I^2 нет, *n*=1), любые ИП-АП (ОР=0,60, 95% ДИ: 0,47–0,77, данных об I^2 нет, *n*=1), любые пероральные АП2 (ОР=0,64, 95% ДИ: 0,54–0,74, I^2=0, *n*=2), любые ИП-АП1 (ОР=0,64, 95% ДИ: 0,49–0,85, данных об I^2 нет, *n*=1) и любые АП2 (ОР=0,68, 95% ДИ: 0,56–0,82, I^2=44,2%, *n*=2). А любые АП1 (ОР=1,05, 95% ДИ: 0,37–2,99, I^2=97,2%, *n*=2) и пероральные АП1 (ОР=1,13, 95% ДИ: 0,33–3,93, I^2=95,7%, *n*=2), если сравнивать с отсутствием антипсихотической терапии, напротив, не снижали смертность от суицида среди лиц с шизофренией (см. Рисунок 5 и приложение).

Среди новых случаев шизофрении наибольшим защитным эффектом в контексте смертности от суицида обладал клозапин (ОР=0,29, 95% ДИ: 0,14–0,62, *n*=1), тогда как пероральные АП1, напротив, ассоциировались с большей смерт-

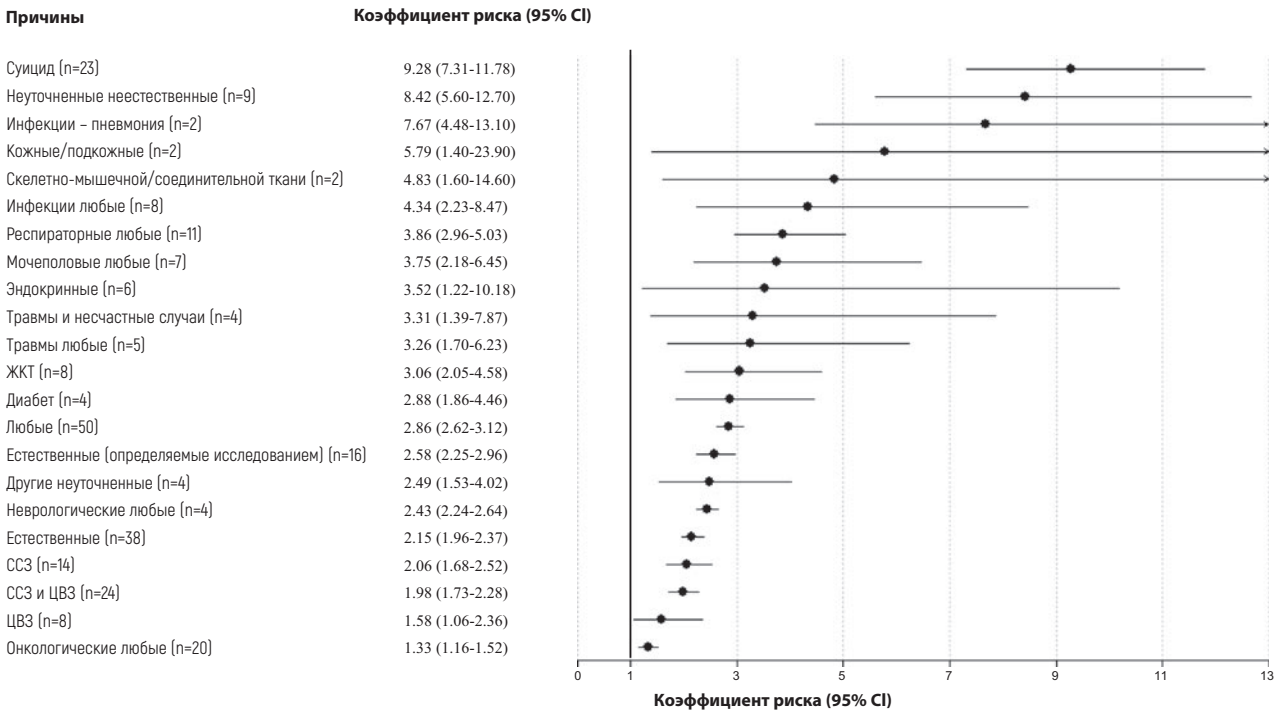

Рисунок 4. Значимые результаты для риска смерти по любым и конкретным причинам в когорте ранее диагностированных случаев шизофрении в сравнении с общей популяцией

ностью (ОР=2,17, 95% ДИ: 1,36–3,48, *n*=1) (*p*=0,0001 для сравнения между антипсихотиками). Среди ранее диагностированных случаев шизофрении наименьший риск смерти от суицида ассоциировался с приемом клозапина (ОР=0,21, 95% ДИ: 0,15–0,29, *n*=1), а наименьший защитный эффект наблюдали среди принимавших любой антипсихотик (ОР=0,73, 95% ДИ: 0,36–1,49, *n*=2) (*p*=0,0001 для сравнения между антипсихотиками) (см. доп. информацию).

В группе новых и ранее диагностированных случаев шизофрении применение любых антипсихотиков (если сравнивать с отсутствием антипсихотической терапии) обладало защитным эффектом в контексте смертности от естественных причин (ОР=0,76, 95% ДИ: 0,59–0,97, I^2=90,7%, *n*=3). Снижение смертности от естественных причин существенно варьировалось в отличие от применяемого антипсихотика (*p*=0.04), далее подгруппы приведены в порядке убывания защитного эффекта: клозапин (ОР=0,50, 95% ДИ: 0,29–0,86, I^2=21,3%, *n*=2), любой пероральный АП2 (ОР=0,57, 95% ДИ: 0,52–0,62, I^2=0%, *n*=2), любой пероральный антипсихотик (ОР=0,62, 95% ДИ: 0,59–0,66, данных об I^2 нет, *n*=1), любой АП2 (ОР=0,65, 95% ДИ: 0,48–0,89, I^2=71,4%, *n*=2), любой ИП-АП2 (ОР=0,66, 95% ДИ: 0,52–0,84, данных об I^2 нет, *n*=1), любой ИП-АП (ОР=0,69, 95% ДИ: 0,62–0,77, данных об I^2 нет, *n*=1), любой ИП-АП1 (ОР=0,70, 95% ДИ: 0,62–0,78, данных об I^2 нет, *n*=1). Любые АП1 или любые пероральные АП1 не снижали смертность от естественных причин (см. Рисунок 5 и приложение).

Среди антипсихотических подгрупп с новыми случаями шизофрении значимого снижения смертности от естественных причин не наблюдали (если сравнивать с отсутствием антипсихотического лечения). Пероральные АП ассоциировались с ростом смертности от естественных причин (ОР=2,20, 95% ДИ: 1,29–3,77, *n*=1) (*p*=0,0004 для сравнения между антипсихотиками). Среди ранее диагностированных случаев наибольший защитный эффект продемонстрировал клозапин (ОР=0,55, 95% ДИ: 0,47–0,64, *n*=1), а наименьший – ИП-АП1 (ОР=0,70, 95% ДИ: 0,62–0,78, *n*=1) (*p*=0,0005 для сравнения между антипсихотиками) (см. приложение).

В анализе подгрупп, где когорты «новые + ранее диагностированные случаи шизофрении» разделяли по возрасту, риск общей смертности оказался значительно выше у пациентов моложе 40 лет, если сравнивать с людьми от 40 (ОР=3,93, 95% ДИ: 3,34–4,63 в сравнении с ОР=2,66, 95% ДИ: 2,18–3,26, *p*=0,003). Аналогичную разницу отметили и для смертности от суицида (ОР=17,58, 95% ДИ: 12,36–24,99 в сравнении с ОР=4,69, 95% ДИ: 1,77–12,45, *p*=0,01). В контексте смертности от естественных причин значимой разницы между этими двумя возрастными группами не зафиксировали (см. приложение).

Анализ подгрупп, выделенных на основе общенационального или иного характера выборки, качества исследований и корректировки результатов, не выявил никаких последовательных или значимых различий, поэтому можно предположить, что эти модераторы систематически не влияют на показатели смертности (см. приложение).

Проведя метарегрессионный анализ, мы обнаружили, что в группе новых и ранее диагностированных случаев шизофрении показатели смертности по любым (beta=0,0009, 95% ДИ: 0,001–0,02, *p*=0,02) и естественным (beta=0,01, 95% ДИ: 0,006–0,02, *p*=0,0002) причинам существенно возрастали с увеличением медианы продолжительности исследования, а в случае смертности от суицида значимых различий не зафиксировали (beta=0,006, 95% ДИ: -0,01 до 0,03, *p*=0,56) (см. приложение).

Что касается общей смертности, в группе новых и ранее диагностированных случаев шизофрении в более свежих исследованиях наблюдали больший защитный эффект любых антипсихотиков (beta= -0,11, 95% ДИ: -0,15 до -0,06) и пероральных АП1, если сравнивать с отсутствием антипсихотической терапии (beta= -0,11, 95% ДИ: -0,17 до -0,05). Аналогичную картину наблюдали при анализе смертности от суицида: в более свежих исследованиях присутствовал больший защитный эффект любых АП1 в сравнении с отсутствием антипсихотического лечения в группе новых и ранее диагностированных случаев шизофрении (beta= -0,27, 95% ДИ: -0,36 до -0,18).

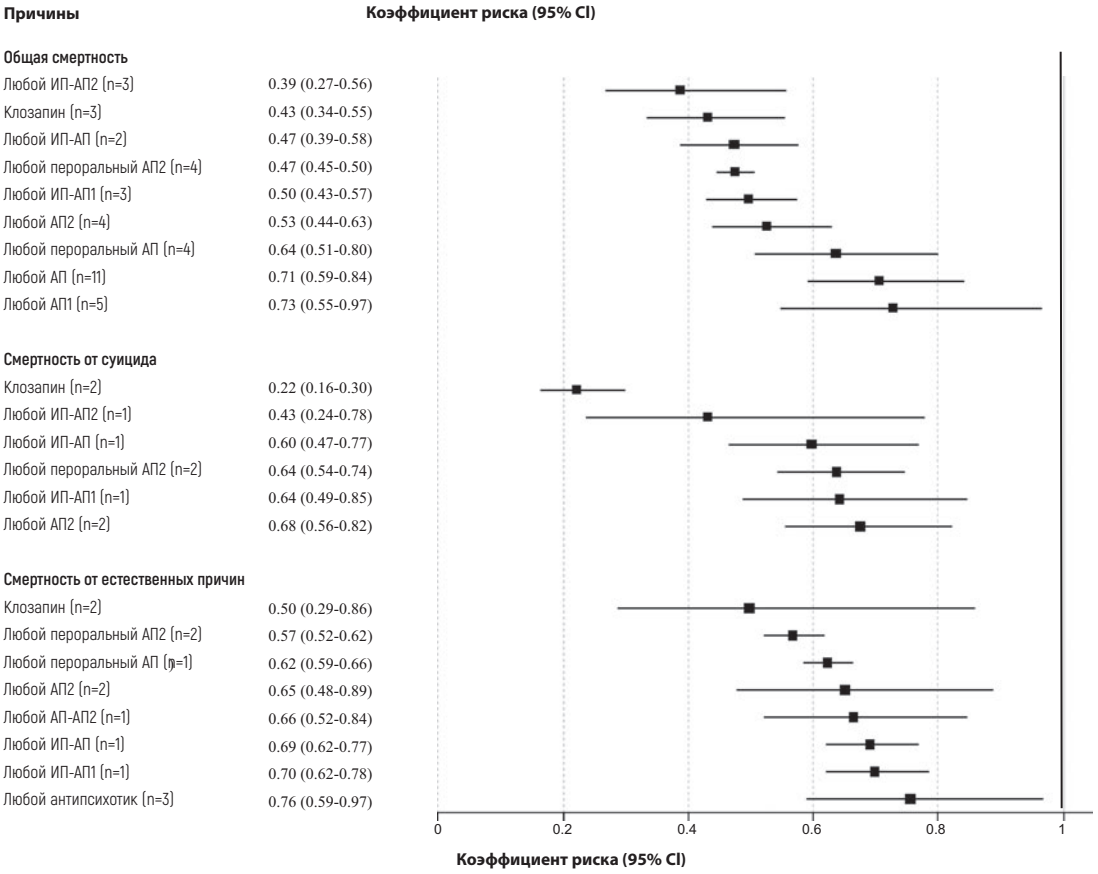

Рисунок 5. Результаты анализа подгрупп, отобранных на основе вида антипсихотической терапии (в сравнении с отсутствием таковой) среди новых и ранее диагностированных случаев шизофрении, в отношении риска смерти по любым и естественным причинам, а также из-за суицида. АП1 – антипсихотик I поколения; АП2 – антипсихотик II поколения; ИП-АП – инъекционный пролонгированный антипсихотик

Анализируя смертность от суицида среди ранее диагностированных случаев шизофрении, мы выяснили, что при более длительном периоде наблюдения и большем числе корректирующих переменных защитный эффект любых антипсихотиков был выше (beta= -0.14, 95% ДИ: -0,24 до -0,04 и beta= -0,23, 95% ДИ: -0,40 до -0,06, соответственно). При более высокой доле женщин в выборке новых случаев шизофрении риск смертности от суицида оказывался выше (beta=0,36, 95% ДИ: 0,23–0,49, p<0,0001).

Что касается смертности от естественных причин в выборках «новые + ранее диагностированные случаи шизофрении», защитный эффект любого антипсихотика (по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии) оказывался тем выше, чем свежее исследование (beta= -0,23, 95% ДИ: -0,33 до -0,13) и чем больше корректирующих переменных использовалось (beta= -0,12, 95% ДИ: -0,17 до -0,07). При сравнении выборки «новые + ранее диагностированные случаи шизофрении» с любыми другими популяциями у первых интересующие показатели смертности от естественных причин оказывались выше в более качественных исследованиях (beta=0,11, 95% ДИ: 0,04–0,18). Та же картина наблюдалась при сравнении выборки «новые + ранее диагностированные случаи шизофрении» с общей популяцией (beta=0,13, 95% ДИ: 0,06–0,20), а также с новыми и ранее диагностированными случаями шизофрении по отдельности (beta=0,20, 95% ДИ: 0,08–0,31 и beta=0,11, 95% ДИ: 0,02–0,19, соответственно). Среди новых случаев шизофрении смертность от естественных причин также увеличивалась с ростом числа корректирующих переменных (beta=0,12, 95% ДИ: 0,06–0,18).

ОБСУЖДЕНИЕ

Шизофрения относится к психическим расстройствам с наибольшим риском смерти. Мы всесторонне оценили этот повышенный риск, проведя метаанализ 135 когортных исследований с участием 4,5 млн человек с шизофренией и 1,11 млн испытуемых, принадлежащих к общей популяции. В частности, мы выяснили, что общая смертность пациентов с шизофренией оказалась в 2,9 раза выше, чем в общей популяции, и отметили хоть и меньшее, но значимое 1,6-кратное превышение риска смерти при шизофрении по сравнению с сопоставимыми по соматическим патологиям контролями из общей популяции.

Кроме того, среди пациентов с шизофренией мы отметили значительно большую смертность от конкретных причин, чем в целом по популяции, причем особенно явно разница прослеживалась в показателях смертности от суицида (9,7-кратное превышение); других неестественных причин, включая отравление (8–9-кратное превышение) и пневмонии. (7-кратное превышение). Для людей с шизофренией также был характерен более высокий риск смерти от инфекционных, эндокринных и респираторных заболеваний (3,7–3,8-кратное превышение), травм или несчастных случаев (3,3-кратное превышение); сахарного диабета (3,2-кратное превышение); употребления алкоголя и заболеваний ЖКТ (2,9-кратное превышение); заболеваний мочеполовой системы (2,6-кратное превышение); неврологических заболеваний (2,3-кратное превышение); сердечно-сосудистых заболеваний (2,2-кратное превышение); заболеваний печени (2-кратное превышение) и цереброваскулярных заболеваний (1,6-кратное превышение), а также

от злокачественных новообразований молочной железы, толстой кишки, поджелудочной железы и любых остальных (1,3–1,5 раза).

Относительное увеличение смертности по сравнению с общей популяцией среди новых случаев шизофрении (то есть на более ранней стадии) оказалось выше, чем среди ранее диагностированных (то есть более хронических). Более того, общая смертность и смертность от суицида оказалась выше у пациентов моложе 40 лет, однако в случае смертности от естественных причин такой корреляции не наблюдалось. Коморбидные ПР-ПАВ повышали разрыв в показателях общей смертности, тогда как антипсихотическая терапия (по сравнению с отсутствием таковой), наоборот, сокращала эту разницу. Наибольшим защитным эффектом обладали ИП-АП2 и клозапин. АП1, напротив, увеличивали смертность от суицида и естественных причин в когортах с новыми случаями шизофрении.

Мы выяснили, что первый психотический эпизод при шизофрении ассоциировался с 7,4-кратным повышением риска общей смертности по сравнению с общей популяцией, что подчеркивает исключительную важность быстрой и точной диагностики, а также своевременного начала эффективного лечения. От завершенных самоубийств умирают 5,6% пациентов с шизофренией любого возраста, причем большинство суицидов совершается на ранних стадиях болезни[167]. Более того, оказалось, что предикторами суицидальных попыток выступает большая тяжесть психотических проявлений и депрессивных симптомов[168] – при наличии этих двух факторов врачи, работающие с пациентами на ранней стадии болезни, должны выяснить, не совершали ли те попытки суицида, и вести в этом направлении профилактическую работу. Кроме того, мы обнаружили, что женщины с шизофренией погибают от суицида значительно чаще мужчин, если сравнивать с общей популяцией; эта информация должна побудить врачей расширить фокус внимания с мужчин, которые по-прежнему подвержены наибольшему риску смерти от самоубийства[169], и помнить об этой дополнительной группе риска.

При сравнении с контролями из общей популяции, имеющими те же соматические заболевания, что и участники с шизофренией, общая смертность последних была выше. Эта корреляция оказалась характерна для многих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, эндокринных, желудочно-кишечных, инфекционных, неврологических, респираторных заболеваний, болезней печени, патологий мочеполовой системы, сахарного диабета и онкологических заболеваний. Важно отметить, что среди новых случаев шизофрении относительный риск смерти от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний был значительно выше (ОР=3,47), чем среди ранее диагностированных случаев (ОР=3,47), что, возможно, отражает более низкую заболеваемость этими патологиями среди молодого населения в целом, а также их более ранний дебют у лиц с шизофренией (скорее всего, из-за менее здорового образа жизни и влияния антипсихотиков и других препаратов)[170–172].

Неоднократно сообщалось о том, что люди с шизофренией реже проходят необходимые скрининги (например, на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также сами эти заболевания, на онкологические заболевания) и получают менее качественную медицинскую помощь, в том числе в контексте рекомендаций по изменению образа жизни вроде отказа от курения и физической активности[2,27,28,43,174,175]. На эту проблему особенно важно обратить внимание, так как у людей с шизофренией курение на 70–162% увеличивает риск возникновения астмы, хронической обструктивной болезни легких и пневмонии[176]; причем, по нашим данным, последняя несет наибольший риск смерти среди всех естественных причин. Таким образом, чтобы сократить разрыв в показателях смертности среди людей с шизофренией, необходимо в обязательном порядке проводить мероприятия по отказу от курения, выполнять скрининги на сердечно-сосудистые и онкологические заболевания и вести мониторинг, давать последовательные рекомендации по ведению здорового образа жизни, а также своевременно начинать лечение обнаруженных соматических патологий. Так как лица с шизофренией реже, чем люди из общей популяции, получают медицинскую помощь или обращаются за ней, организацию работы с соматическими заболеваниями психиатрических больных следует взять на себя специалистам по охране физического здоровья, что будет соответствовать модели всестороннего и коллаборативного ухода[17].

В результате метаанализа мы обнаружили, что коморбидные ПР-ПАВ оказались существенным фактором риска повышенной смертности у людей с шизофренией. Вероятно, это можно объяснить многочисленными неблагоприятными соматическими, а также преднамеренными или случайными суицидальными последствиями таких расстройств[177–181]. Все эти факторы указывают на необходимость своевременных выявления и лечения ПР-ПАВ у людей с шизофренией[185,186].

Наш метаанализ показал, что при шизофрении антипсихотическая терапия (по сравнению с отсутствием таковой) ассоциировалась с меньшей общей смертностью. В частности, показатели общей смертности были ниже при приеме любых ИП-АП, любых АП2, в особенности клозапина. Эти выводы подтверждают предыдущие исследования, согласно которым длительный прием клозапина при шизофрении ассоциировался со значительно меньшей общей смертностью в долгосрочной перспективе, по сравнению с использованием других антипсихотиков, несмотря на неблагоприятное влияние клозапина на кардиометаболические факторы риска[187]. У пациентов с резистентной шизофренией, принимавших клозапин, общая смертность оказалась ниже (на пограничном уровне значимости), чем при другой антипсихотической терапии; недостаточная значимость, вероятно, была обусловлена низкой мощностью этих анализов.

Недавнее финское общенациональное исследование на основе баз данных[20] показало, что пациенты с шизофренией, принимающие антипсихотики (особенно ИП-АП и клозапин), значительно реже прекращали принимать назначенные им статины, противодиабетические препараты, антигипертензивные средства и бета-блокаторы. Такая связь между использованием антипсихотиков и лучшей приверженностью к лечению соматических патологий (а также, в случае клозапина и ИП-АП более тщательным и регулярным медицинским наблюдением), скорее всего, опосредует защитный эффект антипсихотиков в отношении риска смерти при шизофрении. Чтобы подтвердить эту гипотезу, необходимы отдельные исследования.

Использование любого ИП-АП или клозапина оказывало существенный защитный эффект в отношении смертности от суицида среди людей с ранее диагностированной шизофренией по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии, чего не наблюдали в случае АП1. Несмотря на научное подтверждение антисуицидального эффекта клозапина[188], выбор в пользу ИП-АП может быть обусловлен тем фактом, что суицид при шизофрении часто связан с развитием депрессии[168]. АП1 не облегчают депрессивные симптомы и даже провоцируют их развитие, тогда как многие АП2 продемонстрировали эффективность в лечении таких симптомов[189–191].

Мы выяснили, что в когортах с новыми случаями шизофрении применение АП1 ассоциировалось с повышенным риском смерти от суицида. Поэтому стоит воздержаться от

назначения этих препаратов в качестве первой линии лечения, особенно на ранних стадиях болезни. При использовании ИП-АП1 пациентами с новыми случаями шизофрении эта закономерность не подтвердилась, что указывает на потенциальный опосредующий эффект более слабой приверженности к пероральным АП1 или защитный эффект инъекционной пролонгированной формы благодаря более тщательному наблюдению за пациентом и, возможно, работе с развивающейся депрессией.

Таким образом, наш метаанализ подчеркивает важность всестороннего наблюдения за состоянием физического здоровья пациентов с шизофренией, а также интегрированной и коллаборативной помощи, призванной решать проблемы как соматического, так и психиатрического характера; кроме того, анализ указывает на необходимость поддерживающей антипсихотической терапии, контроля за приверженностью к лечению и смягчения последствий несоблюдения предписаний врача, а также более лояльных и своевременных решений о назначении ИП-АП2. Более того, мы выяснили, что при шизофрении важно проводить скрининг на ПР-ПАВ и депрессию и лечить эти состояния, что позволит снизить смертность по любым и конкретным причинам.

Мы зафиксировали небольшое, однако значимое повышение избыточной смертности при шизофрении по среднему году исследования (в диапазоне от 1957 до 2021 гг.). Это дополнительно подчеркивает, насколько срочно нужно решать проблему со смертностью в этой популяции.

К сильным сторонам нашего метаанализа можно отнести большое количество исследований (n=135), соответствующих критериям включения, внушительное число испытуемых с шизофренией (4 536 447) и контролей из общей популяции (1 115 600 059), а также высокое качество анализируемых исследований, чьи выводы оказались последовательны и надежны даже после *trim-and-fill* проверок. Более того, удалось выделить направления для дальнейшего научного поиска, так как анализы были скорректированы с учетом большего числа потенциально значимых факторов и более длительное наблюдение ассоциировалось с большим защитным эффектом антипсихотических препаратов в отношении повышенного риска смерти.

Результаты данного метаанализа следует интерпретировать с учетом его ограничений.

Во-первых, мы анализировали обсервационные когортные исследования, нерандомизированный характер которых не позволяет прослеживать причинно-следственные связи. Поскольку летальный исход – это относительно редкое и позднее/отдаленное событие, рандомизированные контролируемые исследования (для которых, как правило, характерно небольшое число участников, скромная продолжительность наблюдения, много выбывших и исключение многих пациентов с более тяжелыми психическими или соматическими проблемами[192]) считаются не лучшим выбором для количественной оценки риска смерти и выявления обобщаемых ослабляющих или усугубляющих факторов. Для изучения риска смерти больше подойдут лонгитюдные когортные исследования, и в особенности те, что проводятся на основе общенациональных баз данных. Кроме того, о схожих с нашими выводами результатах сообщили в двух менее объемных метаанализах, сосредоточенных на пациентах в рандомизированных контролируемых исследованиях: смертность среди испытуемых, находящихся на антипсихотической терапии, оказалась на 30–50% ниже показателей тех, кто принимал плацебо[193,194].

Во-вторых, несмотря на то, что в нашем распоряжении было 135 исследований, внушительное число испытуемых с шизофренией и еще больше контролей из общей популяции, некоторые выводы были основаны на результатах пяти или менее исследований. В контексте количественной оценки конкретных факторов, повышающих или сокращающих существующий разрыв показателей смертности, особенно остро встает вопрос о дополнительных исследованиях.

В-третьих, во всех анализируемых исследованиях наблюдалась явная несогласованность в определении возрастных групп, что помешало нам всесторонне оценить влияние возраста на риск смерти по любым и конкретным причинам. В будущих исследованиях возраст следует указывать категориально и последовательно.

В-четвертых, всего в нескольких исследованиях оценивали риск смерти среди пациентов при первом психотическом эпизоде или резистентной шизофрении – двух подгруппах, особенно интересных с клинической точки зрения.

В-пятых, в некоторых работах не проводилась количественная оценка численности контрольной группы из общей популяции, а использовались региональные или общенациональные контрольные выборки, ограниченные определенными временными периодами и/или возрастными группами. В таких случаях мы оценивали количество контролей из общей популяции, исходя из переписи (субпопуляции) на момент сбора данных, что могло привнести некоторые неточности.

В-шестых, для оценки смертности в исследованиях применялись разные метрики: чтобы свести результаты воедино, мы объединили показатели риска, что также могло привнести неточности. Однако поскольку смертность – это относительно редкий исход, во всех исследованиях когорты формировались по одному и тому же принципу и оценивалась одна и та же интересующая нас популяция, степень расхождения, вероятно, остается небольшой.

Наконец, хотя мы предпочитали учитывать показатели риска, скорректированные по наиболее вероятным потенциальным искажающим факторам, мы не отказывались и от нескорректированных оценок риска, и корректировки не обязательно включали все / наиболее значимые ковариаты, связанные с риском смерти. Однако мы не собирались выделять генетическое или узкоспецифичное влияние шизофрении на риск смерти – наша цель заключалась в оценке дифференцированного риска смерти по любым и конкретным причинам среди лиц с шизофренией, отличающихся от общей популяции и остальных контролей по многим психологическим, поведенческим, социальным и средовым аспектам. Таким образом, потенциальное остаточное искажение со статистической точки зрения отражает реальность людей, живущих с шизофренией, и обеспечивает желаемую обобщаемость.

ВЫВОДЫ

В данном метаанализе приведена наиболее полная и всеохватывающая оценка риска смерти от любых и конкретных причин среди лиц с шизофренией в сравнении с общей популяцией и остальными контрольными группами; дополнительно рассмотрены ослабляющие или усугубляющие факторы. Наш метаанализ подтверждает, что шизофрения ассоциируется с большей смертностью: наибольший разрыв в этих показателях характерен для смертности от суицида, однако он наблюдается и в отношении остальных конкретных причин. Выводы о более высокой смертности при шизофрении основаны на анализе высокоточных данных, полученных из более 97% включенных в работу исследований, надежность и достоверность которых была подтверждена в многочисленных анализах подгрупп и метарегрессионных анализах. Важно отметить, что рост смертности ассоциировался с определенными модифицируемыми факторами риска, знание которых может помочь в клинической практике.

Последовательный и длительный прием АП2, ИП-АП2 и (по показаниям) клозапина при шизофрении на любой стадии болезни может снизить риск смерти, так как антипсихотическая терапия (по сравнению с отсутствием таковой) обладает защитным эффектом в отношении смертности по разным причинам, в том числе от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Из этого следует, что даже антипсихотики, повышающие риск нежелательных кардиометаболических последствий, например клозапин, могут снижать общую смертность, которая не нивелируется большей, а, напротив, подтверждается меньшей смертностью от кардиометаболических осложнений. Подтверждение (и даже более серьезное доказательство) этих выводов можно найти в самых свежих, высококачественных и скорректированных исследованиях с более длительными периодами наблюдения. Наконец, несмотря на повышенную озабоченность большей смертностью среди людей с тяжелыми психическими заболеваниями и (в особенности) с шизофренией, этот разрыв медленно растет, в том числе по данным 2021 г.

Эти результаты показывают, насколько срочно и комплексно необходимо решать проблему с разрывом смертности в этой популяции. Обследование пациентов с шизофренией на предмет сердечно-сосудистых рисков и соматических патологий должно стать частью рутинной клинической практики, как и скрининг на ПР-ПАВ и депрессию. Кроме того, врачам следует проводить скрининг на риск суицида и депрессию среди лиц с первым эпизодом шизофрении независимо от их пола, а также избегать использования АП1.

Таким образом, интегрированное лечение психических и соматических патологий у людей с шизофренией должно стать центральной темой исследований в сфере охраны психического здоровья и войти в повестку дня. Наш метаанализ подчеркивает, что снизить риск смертности можно путем проведения скрининга и оптимизации лечения коморбидных соматических и психических заболеваний, а также за счет более раннего применения ИП-АП и (при наличии показаний) клозапина у лиц с шизофренией. Эти данные следует учесть в руководствах по лечению и внедрить в практическую тактику административного персонала сферы здравоохранения.

Благодарности

C.U. Correll, *M. Solmi* и *G. Croatto* сделали равный вклад в опубликованную работу. Дополнительная информация об исследовании доступна на сайте https://osf.io/j2ymb/.

Библиография

1. Vermeulen J.M., 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.
2. Vancampfort D., Rosenbaum S., Schuch F. et al. Cardiorespiratory fitness in severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. Sports Med 2017; 47:343–52.
3. Björk Brämberg E., Torgerson J., Norman Kjellström A. и др.. Access to primary and specialized somatic health care for persons with severe mental illness: a qualitative study of perceived barriers and facilitators in Swedish health care. BMC Fam Pract 2018; 19:12.
4. Saha S., Chant D., McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2007; 64:1123–31.
5. Bitter I., Czobor P., Borsi A. et al. Mortality and the relationship of somatic comorbidities to mortality in schizophrenia. A nationwide matched-cohort study. Eur Psychiatry 2017; 45:97–103.
6. Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. Mortality in schizophrenia: 30-year nationwide follow-up study. Acta Psychiatr Scand 2018; 138:492–9.
7. Lomholt L.H., Andersen D.V., Sejrsgaard-Jacobsen C. et al. Mortality rate trends in patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: a nationwide study with 20 years of follow-up. Int J Bipolar Disord 2019; 7:6.
8. Huang C.Y., Fang S.C., Shao Y.J. Comparison of long-acting injectable antipsychotics with oral antipsychotics and suicide and all-cause mortality in patients with newly diagnosed schizophrenia. JAMA Net Open 2021; 4:e218810.
9. Taipale H., Mittendorfer-Rutz E., Alexanderson K. et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. Schizophr Res 2018; 197:274–80.
10. Taipale H., Tanskanen A., Mehtälä J. et al. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). World Psychiatry 2020; 19:61–8.
11. 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.
12. Galling B., Roldán A., Nielsen R.E. et al. Type 2 diabetes mellitus in youth exposed to antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry 2016; 73:247–59.
13. Vancampfort D., Stubbs B., Mitchell A.J. 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.
14. Vancampfort D., Correll C.U., Galling B. et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large-scale meta-analysis. World Psychiatry 2016; 15:166–74.
15. Correll C.U., 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.
16. De Hert M., Correll C.U., 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.
17. Liu N.H., Daumit G.L., 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; 16:3040.
18. Firth J., Siddiqi N., Koyanagi A. et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. Lancet Psychiatry 2019; 6:675–712.
19. Nielsen R.E., Banner J., Jensen S.E.. Cardiovascular disease in patients with severe mental illness. Nat Rev Cardiol 2021; 18:136–45.
20. Solmi M., Tiihonen J., Lähteenvuo M. et al. Antipsychotics use is associated with greater adherence to cardiometabolic medications in patients with schizophrenia: results from a nationwide, within-subject design study. Schizophr Bull 2022; 48:166–75.
21. Pillinger T., McCutcheon R.A., Vano L. et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry 2020; 7:64–77.
22. Solmi M., Murru A., Pacchiarotti I. et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. Ther Clin Risk Manag 2017; 13:757–77.
23. Firth J., Solmi M., Wooton R.E. et al. A meta-review of "lifestyle psychiatry": the role of exercise, smoking diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders. World Psychiatry 2020; 19:360–80.
24. Attar R., Jensen S.E., Nielsen R.E. et al. Time trends in the use of coronary procedures, guideline-based therapy, and all-cause mortality following the acute coronary syndrome in patients with schizophrenia. Cardiology 2020; 145:401–9.
25. Ayerbe L., Forgnone I., Foguet-Boreu Q. et al. Disparities in the management of cardiovascular risk factors in patients with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2018; 48:2693–701.
26. Mitchell A.J., Vancampfort D., De Hert M. et al. Do people with mental illness receive adequate smoking cessation advice? A systematic review and metaanalysis. Gen Hosp Psychiatry 2015; 37:14–23.
27. Mitchell A.J., Lord O. Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. J Psychopharmacol 2010; 24(Suppl. 4):69–80.
28. Solmi M., Fiedorowicz J., Poddighe L. et al. Disparities in screening and treatment of cardiovascular diseases in patients with mental disorders across the world: systematic review and meta-analysis of 47 observational studies. Am J Psychiatry 2021; 178:793–803.
29. Chou R.H., Lo L.W., Liou Y.J. et al. Antipsychotic treatment is associated with risk of atrial fibrillation: a nationwide nested case-control study. Int J Cardiol 2017; 227:134–40.
30. Khan A., Schwartz K., Stern C. et al. Mortality risk in patients with schizophrenia participating in premarketing atypical antipsychotic clinical trials. J Clin Psychiatry 2007; 68:1828–33.
31. Jackson J.W., Schneeweiss S., VanderWeele T.J. et al. Quantifying the role of adverse events in the mortality difference between first and second-generation antipsychotics in older adults: systematic review and meta-synthesis. PLoS One 2014; 9:e105376.
32. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372:n71.

33. Wells G.A., Shea B., O'Connel D. et al. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses. http:// www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
34. Serghiou S., Goodman S.N. Random-effects meta-analysis: summarizing evidence with caveats. JAMA 2019; 321:301–2.
35. Von Hippel P.T. The heterogeneity statistic I2 can be biased in small metaanalyses. BMC Med Res Methodol 2015; 15:35.
36. Egger M., Smith G.D., Schneider M. et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 1997; 315: 629–34.
37. Duval S., Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. Biometrics 2000; 56:455–63.
38. Alleback P., Wistedt B. Mortality in schizophrenia. a ten-year follow-up based on the Stockholm County inpatient register. Arch Gen Psychiatry 1986; 43:650–3.
39. Amaddeo F., Bisoffi G., Bonizzato P. et al. Mortality among patients with psychiatric illness. A ten-year case register study in an area with a communitybased system of care. Br J Psychiatry 1995; 166:783–8.
40. Attar R., Valentin J.B., Freeman P. et al. The effect of schizophrenia on major adverse cardiac events, length of hospital stay and prevalence of somatic comorbidities following acute coronary syndrome. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2018; 5:121–6.
41. Bagewadi V.I., Kumar C.N., Thirthalli J. et al. Standardized mortality ratio in patients with schizophrenia – findings from Thirthahalli: a rural South Indian community. Indian J Psychol Med 2016; 38:202–6.
42. Berardi D., Stivanello E., Chierzi F. et al. Mortality in mental health patients of the Emilia-Romagna region of Italy: a registry-based study. Psychiatry Res 2021; 296:113702.
43. Black D.W., Fisher R. Mortality in DSM-IIIR schizophrenia. Schizophr Res 1992; 7:109–10.
44. Bouza C., López-Cuadrado T., Amate J.M. Physical disease in schizophrenia: a population-based analysis in Spain. BMC Public Health 2010; 10:745.
45. Bralet M.C., Yon V., Loas G. et al. Cause of mortality in schizophrenic patients: prospective study of years of a cohort of 150 chronic schizophrenic patients. Encephale 2000; 26:32–41.
46. Brown S., Kim M., Mitchell C. et al. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. Br J Psychiatry 2010; 196:116–21.
47. Buda M., Tsuang M.T., Fleming J.A. Causes of death in DSM-III schizophrenics and other psychotics (atypicals): a comparison with the general population. Arch Gen Psychiatry 1988; 45:283–5.
48. Castagnini A., Foldager L., Bertelsen A. Excess mortality of acute and transient psychotic disorders: comparison with bipolar affective disorder and schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 2013; 128:370–5.
49. Chan J.K.N., Wong C.S.M., Yung N.C.L. et al. Pre-existing chronic physical morbidity and excess mortality in people with schizophrenia: a populationbased cohort study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2021; doi: 10.1007/ s00127-021-02130-9.
50. Chen P.-H., Tsai S.-Y., Pan C.-H. et al. Age effect on incidence, physical, and psychiatric comorbidity for sudden cardiac death in schizophrenia. Can J Psychiatry 2020; 66:367–75.
51. Chen W.-Y., Huang S.-J., Chang C.-K. et al. Excess mortality and risk factors for mortality among patients with severe mental disorders receiving home care case management. Nord J Psychiatry 2021; 75:109–17.
52. Chen Y.-H., Lee H.-C., Lin H.-C.. Mortality among psychiatric patients in Taiwan – Results from a universal national health insurance programme. Psychiatry Res 2010; 178:160–5.
53. Cheng K.-Y., Lina C.-Y., Chang T.-K. et al. Mortality among long-stay patients with schizophrenia during the setting-up of community facilities under the Yuli model. Health Psych Behav Med 2014; 2:602–12.
54. Crump C., Sundquist K., Winkleby M.A. et al. Mental disorders and risk of accidental death. Br J Psychiatry 2013; 203:297–302.
55. Curkendall S.M., Mo J., Glasser D.B. et al. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. J Clin Psychiatry 2004; 65:71520.
56. Daumit G.L., Anthony C.B., Ford D.E. et al. Pattern of mortality in a sample of Maryland residents with severe mental illness. Psychiatry Res 2010; 176:2425.
57. Dickerson F., Stallings C., Origoni A. et al. Mortality in schizophrenia: clinical and serological predictors. Schizophr Bull 2013; 40:796–803.
58. Dickerson F., Origoni A., Schroeder J. et al. Mortality in schizophrenia and bipolar disorder: clinical and serological predictors. Schizophr Res 2016; 170: 177–83.
59. Enger C., Weatherby L., Reynolds R.F. et al. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. J Nerv Ment Dis 2004; 192:1927.
60. Fors B.M., Isacson D., Bingefors K. et al. Mortality among persons with schizophrenia in Sweden: an epidemiological study. Nord J Psychiatry 2007; 61:2529.
61. Gatov E., Rosella L., Chiu M. et al. Trends in standardized mortality among individuals with schizophrenia, 1993–2012: a population-based, repeated cross-sectional study. CMAJ 2017; 189:E1177–87.
62. Girardi P., Schievano E., Fedili U. et al. Causes of mortality in a large population-based cohort of psychiatric patients in Southern Europe. J Psychiatr Res 2021; 136:167–72.
63. Guan N.C., Termorshuizen F., Laan W. et al. Cancer mortality in patients with psychiatric diagnoses: a higher hazard of cancer death does not lead to a higher cumulative risk of dying from cancer. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2013; 48:1289–95.
64. Haugland G., Craig T.J., Goodman A.B. et al. Mortality in the era of deinstitutionalization. Am J Psychiatry 1983; 140:848–52.
65. Hayes J.F., Marston L., Walters K. et al. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK based cohort study 2000-2014. Br J Psychiatry 2017; 211:175–81.
66. Heila H., Haukka J., Suvisaari J. et al. Mortality among patients with schizophrenia and reduced psychiatric hospital care. Psychol Med 2005; 35:725–32.
67. Hellemose A.A., Laursen T.M., Larsen J.T. et al. Accidental deaths among persons with schizophrenia: a nationwide population-based cohort study. Schizophr Res 2018; 199:149–53.
68. Hennessy S., Bilker W.B., Knauss J.S. et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. BMJ 2002; 325:1070–2.
69. Hewer W., Rössler W. Mortalität von Patienten mit funktionellen psychischen erkrankungen während des Zeitraums stationärer behandlung. Fortschr Neurol Psychiatr 1997; 65:171–81.
70. Kilbourne A.M., Morden N.E., Austin K. et al. Excess heart-disease-related mortality in a national study of patients with mental disorders: identifying modifiable risk factors. Gen Hosp Psychiatry 2009; 31:555–63.
71. Kim W., Jang S.-Y., Chun S.Y. et al. Mortality in schizophrenia and other psychoses: data from the South Korea National Health Insurance Cohort, 20022013. J Korean Med Sci 2017; 32:836–42.
72. Kiviniemi M., Suvisaard J., Pirkola S. et al. Regional differences in five-year mortality after a first episode of schizophrenia in Finland. Psychiatr Serv 2010; 61:272–9.
73. Kredentser M.S., Martens P.J., Chochinov H.M. et al. Cause and rate of death in people with schizophrenia across the lifespan: a population-based study in Manitoba, Canada. J Clin Psychiatry 2014; 75:154–61.
74. Kugathasan P., Stubbs B., Aagaard J. et al. Increased mortality from somatic multimorbidity in patients with schizophrenia: a Danish nationwide cohort study. Acta Psychiatr Scand 2019; 140:340–8.
75. Kugathasan P., Laursen T.M., Grøntved S. et al. Increased long-term mortality after myocardial infarction in patients with schizophrenia. Schizophr Res 2018; 199:103–8.
76. Kurdyak P., Mallia E., de Oliveira C. et al. Mortality after the first diagnosis of schizophrenia-spectrum disorders: a population-based retrospective cohort study. Schizophr Bull 2021; 47:864–74.
77. Lahti M., Tiihonen J., Wildgust H. et al. Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia. Psychol Med 2012; 42: 2275–85.
78. Laursen T.M., Wahlbeck K., Hällgren J. et al. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. PLoS One 2013; 8:e67133.
79. Laursen T.M., Nordentoft M. Heart disease treatment and mortality in schizophrenia and bipolar disorder: changes in the Danish population between 1994 and 2006. J Psychiatr Res 2011; 45:29–35.
80. Laursen T.M., Munk-Olsen T., Gasse C. Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. PLoS One 2011; 6:e24597.
81. Luo Y., Pang L., Guo C. et al. Association of urbanicity with schizophrenia and related mortality in China. Can J Psychiatry 2021; 66:385–94.
82. Meesters P.D., Comijs H.C., Smit J.H. et al. Mortality and its determinants in late-life schizophrenia: a 5-year prospective study in a Dutch catchment area. Am J Geriatr Psychiatry 2016; 24:272–7.
83. Mortensen P.B., Juel K. Mortality and causes of death in schizophrenic patients in Denmark. Acta Psychiatr Scand 1990; 81:372–7.
84. Mortensen P.B., Juel K. Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. Br J Psychiatry 1993; 163:183–9.
85. Newman S.C., Bland R.C. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. Can J Psychiatry 1991; 36:239–45.
86. Nielsen R.E., Uggerby A.S., Jensen S.O.W. et al. Increasing mortality gap for patients diagnosed with schizophrenia over the last three decades – A Danish nationwide study from 1980 to 2010. Schizophr Res 2013; 146:22–7.
87. Olfson M., Gerhard T., Huang C. et al. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. JAMA Psychiatry 2015; 72:1172–81.
88. Olfson M., Stroup T.S., Huang C. et al. Suicide risk in Medicare patients with schizophrenia across the life span. JAMA Psychiatry 2021; 78:876–85.
89. Ösby U., Correia N., Brandt L. et al. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm County, Sweden. Schizophr Res 2000; 45:21–8.
90. Pan C.H., Chen P.H., Chang H.M. et al. Incidence and method of suicide mortality in patients with schizophrenia: a nationwide cohort study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2021; 56:1437–46.

91. Pan Y.-J., Yeh L.-L., Chan H.-Y. et al. Excess mortality and shortened life expectancy in people with major mental illnesses in Taiwan. Epidemiol Psychiatr Sci 2020; 29:1–11.
92. Phillippe A., Vaiva G., Casadebaig F. Data on diabetes from the French cohort study in schizophrenia. Eur Psychiatry 2005; 20:S340–4.
93. Phillips M.R., Yang G., Li S. et al. Suicide and the unique prevalence pattern of schizophrenia in mainland China: a retrospective observational study. Lancet 2004; 364:1062–8.
94. Ran M.S., Chen E.Y.-H., Conwell Y. et al. Mortality in people with schizophrenia in rural China: 10-year cohort study. Br J Psychiatry 2007; 190:237–42.
95. Ruschena D., Mullen P.E., Burgess P. et al. Sudden death in psychiatric patients. Br J Psychiatry 1998; 172:331–4.
96. Talaslahti T., Alanen H.-M., Hakko H. et al. Mortality and causes of death in older patients with schizophrenia. Int J Geriatr Psychiatry 2012; 27:1131–7.
97. Teferra S., Shibre T., Fekadu A. et al. Five-year mortality in a cohort of people with schizophrenia in Ethiopia. BMC Psychiatry 2011; 11:165.
98. Tenback D., Pijl B., Smeets H. et al. All-cause mortality and medication risk factors in schizophrenia: a prospective cohort study. J Clin Psychopharmacol 2012; 31:31–5.
99. Tokuda Y., Obara H., Nakazato N. et al. Acute care hospital mortality of schizophrenic patients. J Hosp Med 2008; 3:110–6.
100. Tornianen M., Mittendorfer-Rutz E., Tanskanen A. et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. Schizophr Bull 2015; 41:656–63.
101. Tran E., Rouillon F., Loze J.-Y. et al. Cancer mortality in patients with schizophrenia: an 11-year prospective cohort study. Cancer 2009; 115:3555–62.
102. Westman J., Eriksson S.V., Gissler M. et al. Increased cardiovascular mortality in people with schizophrenia: a 24-year national register study. Epidemiol Psychiatr Sci 2018; 27:519–27.
103. Wood J.B, Evenson R.C., Cho D.W. et al. Mortality variations among public mental health patients. Acta Psychiatr Scand 1985; 72:218–29.
104. Yung N.C.L., Wong C.S.M., Chan J.K.N. et al. Excess mortality and life-years lost in people with schizophrenia and other non-affective psychoses: an 11-year population-based cohort study. Schizophr Bull 2021; 47:474–84.
105. Yung N.C.L., Wong C.S.M., Chan J.K.N. et al. Mortality in patients with schizophrenia admitted for incident ischemic stroke: a population-based cohort study. Eur Neuropsychopharmacol 2019; 31:152–7.
106. Zilber N., Schufman N., Lerner Y. Mortality among psychiatric patients – the groups at risk. Acta Psychiatr Scand 1985; 79:248–56.
107. Attar R., Wester A., Koul S. et al. Higher risk of major adverse cardiac events after acute myocardial infarction in patients with schizophrenia. Open Heart 2020; 7:e001286.
108. Babidge N.C., Buhrich N., Butler T. Mortality among homeless people with schizophrenia in Sydney, Australia: a 10-year follow-up. Acta Psychiatr Scand 2001; 103:105–10.
109. Bodén R., Molin E., Jernberg T. et al. Higher mortality after myocardial infarction in patients with severe mental illness: a nationwide cohort study. J Intern Med 2014; 277:727–36.
110. Bradford D.W., Goulet J., Hunt M. et al. A cohort study of mortality in individuals with and without schizophrenia after diagnosis of lung cancer. J Clin Psychiatry 2016; 77:e1626–30.
111. Chan J.K.N., Wong C.S.M., Or P.C.F. et al. Risk of mortality and complications in patients with schizophrenia and diabetes mellitus: population-based cohort study. Br J Psychiatry 2021; 219:375–82.
112. Chong S.-A., Tay J.A.M., Subramaniam M. et al. Mortality rates among patients with schizophrenia and tardive dyskinesia. J Clin Psychopharmacol 2009; 29:5–8.
113. Chou F.H.-C., Tsai K.-Y., Su C.-Y. et al. The incidence and relative risk factors for developing cancer among patients with schizophrenia: a nine-year followup study. Schizophr Res 2011; 129:97–103.
114. Chou F.H.-C., Tsai K.-Y., Chou Y.-M. The incidence and all-cause mortality of pneumonia in patients with schizophrenia: a nine-year follow-up study. J Psychiatr Res 2013; 47:460–6.
115. Closson K., McLinden T., Patterson T.L. et al. HIV, schizophrenia, and all-cause mortality: a population-based cohort study of individuals accessing universal medical care from 1998 to 2012 in British Columbia, Canada. Schizophr Res 2019; 209:198–205.
116. Crump C., Winkleby M.A., Sundquist K. et al. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. Am J Psychiatry 2013; 170:324–33.
117. Druss B.G., Bradford W.D., Rosenheck R.A. et al. Quality of medical care and excess mortality in older patients with mental disorders. Arch Gen Psychiatry 2001; 58:565–72.
118. Fleetwood K., Wild S.H., Smith D.J. et al. Severe mental illness and mortality and coronary revascularization following a myocardial infarction: a retrospective cohort study. BMC Med 2021; 19:67.
119. Fond G., Pauly V., Leone M. et al. Disparities in intensive care unit admission and mortality among patients with schizophrenia and COVID-19: a national cohort study. Schizophr Bull 2021; 47:624–34.
120. Guerrero Fernandez de Alba I., Gimeno-Miguel A., Poblador-Plou B. et al. Association between mental health comorbidity and health outcomes in type 2 diabetes mellitus patients. Sci Rep 2020; 10:19583.
121. Hauck T.S., Liu N., Wijeysundera H.C. et al. Mortality and revascularization among myocardial infarction patients with schizophrenia: a populationbased cohort study. Can J Psychiatry 2020; 65:454–62.
122. Jeon H.-L., Kwon J.S., Park S.-H. et al. Association of mental disorders with SARSCoV-2 infection and severe health outcomes: nationwide cohort study. Br J Psychiatry 2021; 218:344–51.
123. Kang J.-H., Xirasagar S., Lin H.-C. Lower mortality among stroke patients with schizophrenia: a nationwide population-based study. Psychosom Med 2011; 73:106–11.
124. Kapral M.K., Kurdyak P., Casaubon LK et al. Stroke care and case fatality in people with and without schizophrenia: a retrospective cohort study. BMJ Open 2021; 11:e044766.
125. Kershenbaum A., Cardinal R.N., Chen S. et al. Investigation of risk of dementia diagnosis and death in patients in older people's secondary care mental health services. Int J Geriatr Psychiatry 2020; 36:573–82.
126. Kugathasan P., Horsdal H.T., Aagaard J. et al. Association of secondary preventive cardiovascular treatment after myocardial infarction with mortality among patients with schizophrenia. JAMA Psychiatry 2018; 85:1261–9.
127. Kurdyak P., VIgod S., Calzavara A. et al. High mortality and low access to care following incident acute myocardial infarction in individuals with schizophrenia. Schizophr Res 2012; 142:52–57.
128. Laursen T.M., Mortensen P.B., MacCabe J.H. et al. Cardiovascular drug use and mortality in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a Danish population-based study. Psychol Med 2014; 44:1625–37.
129. Liao C.-C., Shen W.W., Chang C.-C. et al. Surgical adverse outcomes in patients with schizophrenia: a population-based study. Ann Surg 2013; 257:433–8.
130. Mohamed M.O., Rashid M., Farooq S. et al. Acute myocardial infarction in severe mental illness: prevalence, clinical outcomes, and process of care in U.S. hospitalizations. Can J Cardiol 2019; 35:821–30.
131. Shen H.-N., Lu C.-L., Yang H.-H.. Increased risks of acute organ dysfunction and mortality in intensive care unit patients with schizophrenia: a nationwide population-based study. Psychosom Med 2011; 73:620–6.
132. Søgaard M., Skjøth F., Kjaeldgaard J.N. et al. Atrial fibrillation in patients with severe mental disorders and the risk of stroke, fatal thromboembolic events and bleeding: a nationwide cohort study. BMJ Open 2017; 7:e018209.
133. Toender A., Vestergaard M., Munk-Olsen T. et al. Risk of diabetic complications and subsequent mortality among individuals with schizophrenia and diabetes – a population-based register study. Schizophr Res 2020; 218:99–106.
134. Tsai K.-Y., Lee C.-C., Chou Y.-M. et al. The incidence and relative risk of stroke in patients with schizophrenia: a five-year follow-up study. Schizophr Res 2012; 138:41–7.
135. Tsai K.-Y., Lee C.-C., Chou Y.-M. et al. The risks of major osteoporotic fractures in patients with schizophrenia: a population-based 10-year follow-up study. Schizophr Res 2014; 159:322–8.
136. Tzur Bitan D., Kridin K., Cohen A.D. et al. COVID-19 hospitalization, mortality, vaccination, and postvaccination trends among people with schizophrenia in Israel: a longitudinal cohort study. Lancet Psychiatry 2021; 8:901–8.
137. Wellejus Albertsen L.W., Heide-Jørgensen U., Schmidt S.A.J. et al. The DANish Comorbidity Index for Acute Myocardial Infarction (DANCAMI): development, validation and comparison with existing comorbidity indices. Clin Epidemiol 2020; 12:1299–311.
138. Alaräisänen A., Miettunen J., Räsänen P. et al. Suicide rate in schizophrenia in the Northern Finland, 1966 Birth Cohort. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2009; 44:1107–10.
139. Dickerson F., Origoni A., Rowe K. et al. Risk factors for natural cause mortality in a cohort of 1494 persons with serious mental illness. Psychiatry Res 2021; 298:113755.
140. Hayes R.D., Chang C.-K., Fernandes A. et al. Associations between symptoms and all-cause mortality in individuals with serious mental illness. J Psychosom Res 2012; 72:114–9.
141. Kodesh A., Goldberg Y., Rotstein A. et al. Risk of dementia and death in verylate-onset schizophrenia-like psychosis: a national cohort study. Schizophr Res 2020; 223:220–6.
142. Chen V.C.-H., Liao Y.-T., Lai T.-J. et al. Survival analysis of the use of first and second-generation antipsychotics among patients suffering schizophrenia: a nationwide population-based cohort study. Schizophr Res 2015; 169:40611.
143. Cho J., Hayes R.D., Jewell A. et al. Clozapine and all-cause mortality in treatment-resistant schizophrenia: a historical cohort study. Acta Psychiatr Scand 2019; 139:237–47.
144. Cullen B.A., McGinty E.E., Zhang Y. et al. Guideline-concordant antipsychotic use and mortality in schizophrenia. Schizophr Bull 2013; 39:1159–68.
145. Dickerson F., Boronow J., Stallings C. et al. Toxoplasma gondii in individuals with schizophrenia: association with clinical and demographic factors and with mortality. Schizophr Bull 2007; 33:737–40.
146. Fontanella C.A., Campo J.V., Phillips G.S. et al. Benzodiazepine use and risk of mortality among patients with schizophrenia: a retrospective longitudinal study. J Clin Psychiatry 2016; 77:661–7.

147. Funayama M., Takata T., Koreki A. et al. Catatonic stupor in schizophrenic disorders and subsequent medical complications and mortality. Psychosom Med 2018; 80:370–6.
148. Hayes R.D., Downs J., Chang C.-K. et al. The effect of clozapine on premature mortality: an assessment of clinical monitoring and other potential confounders. Schizophr Bull 2014; 41:644–55.
149. Hjorthoj C., Östergaard M.L.D., Benros M.E. et al. Association between alcohol and substance use disorders and all-cause and cause-specific mortality in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression: a nationwide, prospective, register-based study. Lancet Psychiatry 2015; 2:801–8.
150. Horsdal H.T., Köhler-Forsberg O., Benros M.E. et al. C-reactive protein and white blood cell levels in schizophrenia, bipolar disorders and depression – associations with mortality and psychiatric outcomes: a population-based study. Eur Psychiatry 2017; 44:164–72.
151. Kadra G., Stewart R., Shetty H. et al. Long-term antipsychotic polypharmacy prescribing in secondary mental health care and the risk of mortality. Acta Psychiatr Scand 2018; 138:123–32.
152. Kiviniemi M., Suvisaari J., Koivumaa-Honkanen H. et al. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish study with 5-year follow-up. Schizophr Res 2013; 159:274–80.
153. Kugathasan P., Wu H., Gaughran F. et al. Association of physical health multimorbidity with mortality in people with schizophrenia spectrum disorders: using a novel semantic search system that captures physical diseases in electronic patient records. Schizophr Res 2020; 216:408–15.
154. Lähteenvuo M., Batalla A., Luykx J.J. et al. Morbidity and mortality in schizophrenia with comorbid substance use disorders. Acta Psychiatr Scand 2021; 144:42–9.
155. Liu T., Song X., Chen G. et al. Prevalence of schizophrenia disability and associated mortality among Chinese men and women. Psychiatr Res 2014; 220:1817.
156. Oh J., Nam H., Park S. et al. Decreased cardiovascular death in schizophrenia patients treated with antipsychotics: a Korean national cohort study. Schizophr Res 2021; 228:417–24.
157. Pridan S., Swartz M., Baruch Y. et al. Effectiveness and safety of clozapine in elderly patients with chronic resistant schizophrenia. Int Psychogeriatr 2015; 27:131–4.
158. Ran M.-S., Ziao Y., Fazel S. et al. Mortality and suicide in schizophrenia: 21-year follow-up in rural China. BJPsych Open 2020; 6:e121.
159. Strom B.L., Eng S.M., Faich G. et al. Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-world use among 18,154 patients with schizophrenia: the Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). Am J Psychiatry 2011; 168:193–201.
160. Strømme M.F., Mellesdal L.S., Bartz-Johannesen C. et al. Mortality and non-use of antipsychotic drugs after acute admission in schizophrenia: a prospective total-cohort study. Schizophr Res 2021; 235:29–35.
161. Stroup T.S., Gerhard T., Crystal S. et al. Comparative effectiveness of clozapine and standard antipsychotic treatment in adults with schizophrenia. Am J Psychiatry 2016; 173:166–73.
162. Tang C.H., Ramcharran D., Yang C.W. et al. A nationwide study of the risk of all-cause, sudden death, and cardiovascular mortality among antipsychotictreated patients with schizophrenia in Taiwan. Schizophr Res 2021; 237:9–19.
163. Taub S., Hoshen M., Balicer R. et al. Metabolic predictors for mortality among patients treated with long-term clozapine – A longitudinal study. Eur Neuropsychopharmacol 2020; 41:63–9.
164. Tiihonen J., Suokas J.T., Suvisaari J.M. et al. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2012; 69:476–83.
165. Wimberley T., MacCabe H., Laursen T.M. et al. Mortality and self-harm in association with clozapine in treatment-resistant schizophrenia. Am J Psychiatry 2017; 174:990–8.
166. Wu C.-S., Shur-Fen Gau S.. Association between antipsychotic treatment and advanced diabetes complications among schizophrenia patients with Type 2 diabetes mellitus. Schizophr Bull 2016; 42:703–11.
167. Palmer B.A., Pankratz V.S., Bostwick J.M. The lifetime risk of suicide in schizophrenia. A reexamination. Arch Gen Psychiatry 2005; 62:247–53.
168. Díaz-Caneja C.M., Pina-Camacho L., Rodríguez-Quiroga A. et al. Predictors of outcome in early-onset psychosis: a systematic review. NPJ Schizophr 2015; 1:14005.
169. Miranda-Mendizabal A., Castellví P., Parés-Badell O. et al. Gender differences in suicidal behavior in adolescents and young adults: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Int J Public Health 2019; 64:265–83.
170. Pillinger T., D'Ambrosio E., McCutcheon R. et al. Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first-episode psychosis and perspective on potential models. Mol Psychiatry 2019; 24:776–94.
171. Pillinger T., Beck K., Stubbs B. et al. Cholesterol and triglyceride levels in firstepisode psychosis: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2017; 211:339–49.
172. Pillinger T., Beck K., Gobjila C. et al. Impaired glucose homeostasis in first-episode schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry 2017; 74:261–9.
173. Correll C.U., Robinson D.G., Schooler N.R. et al. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. JAMA Psychiatry 2014; 71:1350–63.
174. Solmi M., Firth J., Miola A. et al. Disparities in cancer screening in people with mental illness across the world versus the general population: prevalence and comparative meta-analysis including 4 717 839 people. Lancet Psychiatry 2020; 7:52–63.
175. Shao M., Tian H., Wang L. et al. Mortality risk following acute coronary syndrome among patients with schizophrenia: a meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2020; 96:108737.
176. Suetani S., Honarparvar F., Siskind D. et al. Increased rates of respiratory disease in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis including 619,214 individuals with schizophrenia and 52,159,551 controls. Schizophr Res 2021; 237:131–40.
177. Forray A., Yonkers K.A. The collision of mental health, substance use disorder, and suicide. Obstet Gynecol 2021; 137:1083–90.
178. Harris B.R., Tracy M., Comber K.G. et al. Suicide safer care in behavioral health settings: a comparative analysis of perceptions, training completion, and practice between mental health and substance use disorder treatment providers. J Subst Abuse Treat 2021; 126:108330.
179. Miller K.A., Hitschfeld M.J., Lineberry T.W. et al. How does active substance use at psychiatric admission impact suicide risk and hospital length-of-stay? J Addict Dis 2016; 35:291–7.
180. Ostergaard M.L.D., Nordentoft M., Hjorthoj C. Associations between substance use disorders and suicide or suicide attempts in people with mental illness: a Danish nation-wide, prospective, register-based study of patients diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, unipolar depression or personality disorder. Addiction 2017; 112:1250–9.
181. Volkow N.D., Torrens M., Poznyak V. et al. Managing dual disorders: a statement by the Informal Scientific Network, UN Commission on Narcotic Drugs. World Psychiatry 2020; 19:396–7.
182. Ameller A., Gorwood P. Attributable risk of co-morbid substance use disorder in poor observance to pharmacological treatment and the occurrence of relapse in schizophrenia. Encephale 2015; 41:174–83.
183. Foglia E., Schoeler T., Klamerus E. et al. Cannabis use and adherence to antipsychotic medication: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2017; 47:1691–705.
184. Schoeler T., Petros N., Di Fort M. et al. Effect of continued cannabis use on medication adherence in the first two years following onset of psychosis. Psychiatr Res 2017; 255:36–41.
185. Masroor A., Khorochkov A., Prieto J. et al. Unraveling the association between schizophrenia and substance use disorder – predictors, mechanisms and treatment modifications: a systematic review. Cureus 2021; 13:e16722.
186. Maj M., van Os J., De Hert M. et al. The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management. World Psychiatry 2021; 20:4–33.
187. Vermeulen J.M., van Rooijen G., van de Kerkhof M.P.J. et al. Clozapine and longterm mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1–12.5 years. Schizophr Bull 2019; 45:31529.
188. Wilkinson S.T., Trujillo Diaz D., Rupp Z.W. et al. Pharmacological and somatic treatment effects on suicide in adults: a systematic review and meta-analysis. Depress Anxiety 2022; 39:100–12.
189. Miura I., Nosaka T., Yabe H. et al. Antidepressive effect of antipsychotics in the treatment of schizophrenia: meta-regression analysis of randomized placebo-controlled trials. Int J Neuropsychopharmacol 2021; 24:200–15.
190. Kadakia A., Dembek C., Heller V. et al. Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics for acute bipolar depression: a network meta-analysis. BMC Psychiatry 2021; 21:249.
191. Nuñez N.A., Joseph B., Pahwa M. et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: a systematic review and network meta-analysis. J Affect Disord 2022; 302:385–400.
192. Taipale H., Schneider-Thoma J., Pinzón-Espinosa J. et al. Representation and outcomes of individuals with schizophrenia seen in everyday practice who are ineligible for randomized clinical trials. JAMA Psychiatry 2022; doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.3990.
193. Khan A., Faucett J., Morrison S. et al. Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder, anxiety disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder participating in psychopharmacology clinical trials. JAMA Psychiatry 2013; 70:1091–9.
194. Schneider-Thoma J., Efthimiou O., Huhn M. et al. Second-generation antipsychotic drugs and short-term mortality: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomised controlled trials. Lancet Psychiatry 2018; 5:653–63.

DOI:10.1002/wps.20994