Использование пероральных и пролонгированных инъекционных форм антипсихотиков для предотвращения развития рецидива у пациентов с расстройствами шизофренического спектра: сетевой метаанализ 92 рандомизированных исследований, включающий 22 645 пациентов

Giovanni Ostuzzi[1] , Federico Bertolini[1] , Federico Tedeschi[1] , Giovanni Vita[1] , Paolo Brambilla[2,3], Lorenzo del Fabro[2,3,] Chiara Gastaldon[1] , Davide Papola[1] , Marianna Purgato[1] , Guido Nosari[2,3], Cinzia Del Giovane[4,5], Christoph U. Correll[6-8], Corrado Barbui[1]

[1]WHO Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health and Service Evaluation, Department of Neuroscience, Biomedicine and Movement Sciences, Section of Psychiatry, University of Verona, Verona, Italy;
[2]Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Milan, Italy;
[3]Department of Neurosciences and Mental Health, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy;
[4]Institute of Primary Health Care, University of Bern, Bern, Switzerland;
[5]Population Health Laboratory, University of Fribourg, Fribourg, Switzerland;
[6]Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, USA;
[7]Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA;
[8]Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Перевод: Прусова Т.И. (Санкт-Петербург), Орлова П.О. (Санкт-Петербург), Умаев Х.Х. (Санкт-Петербург)
Редактура: к. м. н. Рукавишников Г.В. (Санкт-Петербург)

Ostuzzi G, Bertolini F, Tedeschi F, et al. Oral and long-acting antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia-spectrum disorders: a network meta-analysis of 92 randomized trials including 22,645 participants. *World Psychiatry*. 2022; 21(2):295-307. doi:10.1002/wps.20972

***Резюме**. Согласно современным данным и рекомендациям, продолжительное лечение антипсихотическими препаратами является ключевым фактором для предотвращения рецидивов у людей с расстройствами шизофренического спектра, однако доказательных рекомендаций по выбору антипсихотического препарата для поддерживающей терапии все еще недостаточно. Хотя пероральные формы (ПФ) нейролептиков часто назначают в качестве препаратов первой линии из практических соображений, инъекционные нейролептики длительного действия (ИФДД) остаются ценным средством для достижения приверженности терапии, начиная с самой ранней фазы заболевания. В базах данных Medline, EMBASE, PsycINFO, CENTRAL и CINAHL, а также в онлайн-реестрах нами был проведен поиск рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных до июня 2021 г., в которых нейролептики для перорального приема и инъекционные нейролептики длительного действия сравнивались либо между собой, либо с плацебо. Относительные риски и стандартизованная разность средних были объединены для сравнения попарно с использованием модели случайных эффектов и сетевого метаанализа. Первичными исходами были рецидив и выбывание из исследования из-за нежелательных явлений. Мы использовали инструмент Cochrane Risk of Bias для оценки качества исследования и подход CINeMA для оценки достоверности объединенных оценок. Из 100 подходящих исследований 92 (N = 22,645) предоставили пригодные для использования в метаанализе данные. Подавляющее большинство из 31 представленной схемы лечения превзошло плацебо в предотвращении рецидива. По сравнению с плацебо, «высокая» достоверность результатов была обнаружена для (в порядке убывания величины эффекта) амисульпирида – ПФ, оланзапина – ПФ, арипипразола – ИФДД, оланзапина – ИФДД, арипипразола – ПФ, палиперидона – ПФ и зипразидона – ПФ. «Умеренная» достоверность результатов была обнаружена для палиперидона – ИФДД при приеме 1 раз в месяц, илоперидона – ПФ, флуфеназина – ПФ, брекспипразола – ПФ, палиперидона – ИФДД при приеме 1 раз в месяц, азенапина – ПФ, галоперидола – ПФ, кветиапина – ПФ, карипразина – ПФ и луразидона – ПФ. Что касается переносимости, ни один из антипсихотических препаратов не был значительно хуже, чем плацебо, но достоверность этого была низкой: только для арипипразола (как ИФДД, так и ПФ) уровень достоверности был «умеренным». Основываясь на этих выводах, можно сделать вывод, что оланзапин, арипипразол и палиперидон становятся лучшим выбором для поддерживающей терапии расстройств шизофренического спектра при учете, что как инъекционные формы длительного действия, так и пероральные формы этих нейролептиков являются одними из наиболее эффективных в лечении и имеют самые высокие уровни доказательности при их использовании для профилактики рецидивов. Эти выводы особенно актуальны для стран с низким и средним уровнем дохода и в условиях ограниченных ресурсов, когда доступен небольшой выбор препаратов. Результаты данного сетевого метаанализа могут использоваться в клинических руководствах и национальной и международной политике регулирования оборота лекарственных средств.*

***Ключевые слова:** предотвращение рецидива; поддерживающая терапия; расстройства шизофренического спектра; пероральные формы антипсихотиков; пролонгированные формы антипсихотиков; оланзапин; арипипразол; палиперидон.*

Расстройства шизофренического спектра считаются основными факторами глобального бремени болезней, измеряемыми по распространенности, годам жизни, скорректированным по нетрудоспособности и годам, прожитым с инвалидностью. Более 50% лиц, у которых было диагностировано расстройство шизофренического спектра, имеют длительно сохраняющиеся, интермиттирующие по течению психотические симптомы, около 20% – хрониче-

ские симптомы и инвалидность[1]. Согласно имеющимся в настоящее время доказательствам, регулярная фармакотерапия с ранних стадий заболевания может стать ключевым элементом сохранения нейрокогнитивных способностей, предотвращения структурных изменений мозга, она способна препятствовать прогрессированию расстройства в направлении хронического функционального ухудшения[2–4].

Во многих рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) сравнивались различные пероральные нейролептики для лечения острых симптомов шизофрении и связанных с ней расстройств[5], в то время как их использование в качестве средства долгосрочной поддерживающей терапии изучено значительно меньше[6-8]. Согласно недавнему *Cochrane review*[9] и сетевому метаанализу (СМА) инъекционных нейролептиков длительного действия (ИФДД)[10], в течение двух лет наблюдения поддерживающего лечения нейролептиками оно оказалось значительно более эффективно против развития рецидива, чем плацебо, хотя в дальнейшем необходимо тщательно проконтролировать долгосрочные побочные эффекты[11,12].

Авторы действующих рекомендаций сошлись во мнении и советуют проводить поддерживающую терапию в течение по крайней мере одного года после первого эпизода психоза, прерывистое же лечение не рекомендуется[13,14]. Однако было подсчитано, что до половины людей с диагнозом «шизофрения» не принимают свои лекарства в соответствии с предписаниями, еще меньшая доля пациентов полностью придерживается антипсихотического лечения[15,16], в то время как несоблюдение режима назначенной фармакотерапии становится одним из наиболее важных предикторов рецидива[17-19]. По этой причине было предложено более раннее, с первых фаз заболевания, и широкое применение пролонгированных инъекционных форм нейролептиков с целью предотвращения самостоятельного прекращения приема фармакотерапии пациентом и – как следствие – предотвращения рецидива и госпитализации[10,20-22]. Тем не менее лицам, которые начинают лечение антипсихотическими препаратами, обычно назначают пероральные формы, поскольку это облегчает титрование дозы препарата, а также позволяет быстрее снизить дозу или полностью прекратить прием препарата в случае возникновения нежелательных эффектов. На ранней стадии заболевания трудно предсказать уровень приверженности пациента к терапии, и в случае возникновения проблемы несоблюдения приема терапии может потребоваться безотлагательный переход на инъекционную пролонгированную форму препарата. Таким образом, клиническое значение имеет то, какие нейролептики, включая доступные как в пероральной форме, так и в инъекционной пролонгированной, окажутся наиболее переносимыми, эффективными и подкрепленными наивысшим уровнем достоверности их использования.

Систематических обзоров исследований, оценивающих сравнительную противорецидивную эффективность и переносимость пероральных нейролептиков, их инъекционных пролонгированных форм как в сравнении с плацебо, так и друг с другом, недостаточно. В одном систематическом обзоре и метаанализе сравнивалась долгосрочная эффективность антипсихотиков I и II поколений[8], также антипсихотики II поколения сравнивались по тем же показателям между собой[7]; в другом сетевом метаанализе была предпринята попытка объединить обе линии сравнения. Однако с тех пор было проведено несколько новых исследований по данной тематике, и некоторые существующие исследования не были включены в обзоры или метаанализы[9,10]. Кроме того, предыдущие метаанализы объединяли исследования, в которых пациенты были рандомизированы во время обострения, с исследованиями, в которых пациенты были рандомизированы после наступления стабилизации состояния, что могло привести к необъективным результатам из-за различий в показателях стабилизации в разных группах лечения. Данное исследование было направлено на оценку дифференциальной эффективности и переносимости пероральных нейролептиков и инъекционных пролонгированных форм в качестве средств поддерживающей терапии расстройств шизофренического спектра путем применения подхода сетевого метаанализа, из которого были исключены исследования, где рандомизация происходила во время обострения заболевания.

МЕТОДЫ

Это исследование проведено и опубликовано в соответствии с Предпочтительными элементами отчетности для систематических обзоров и метаанализов (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA*), специфичными для СМА[24]. Протокол исследования был заранее зарегистрирован на *Open Science Forum* (https://osf.io/3nb4s).

Выборка исследований и выделение данных

Наш поиск был направлен на РКИ, включавших взрослых (≥18 лет), у которых диагностированы расстройства шизофренического спектра (в том числе шизофрения, шизоаффективное расстройство, шизофрениформное расстройство, бредовое расстройство и иные уточненные психотические расстройства) в соответствии с утвержденными диагностическими системами (DSM или МКБ) и которым требовалась поддерживающая терапия антипсихотическими препаратами. Мы рассматривали только те исследования, где на начальном этапе рандомизация проводилась исключительно с клинически стабильными пациентами. Всякий раз, когда стабильность состояния пациентов не была четко отражена авторами конкретного исследования, этот параметр устанавливался на основе средних значений по шкале оценки на начальном этапе исследования в соответствии с утвержденными пороговыми значениями тяжести состояния, то есть по Краткой психиатрической оценочной шкале (BPRS) стабильность состояния соответствовала значениям ≤44; по шкале позитивных и негативных симптомов (PANSS) – ≤78; по шкале общего клинического впечатления – ≤4[25,26].

Все доступные в Анатомотерапевтической и химической классификации с установленными суточными дозами (*ATC/DDD*, https://www.whocc.no/atc_ddd_index) пероральные нейролептики и нейролептики в инъекционных пролонгированных формах были допущены до исследования. Критерием исключения стали РКИ, рассматривающие комбинированные формы нейролептиков. Мы также исключили РКИ продолжительностью менее 12 недель, как и было задумано ранее[27].

Мы провели поиск без временных или языковых ограничений в *Medline, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* и в базах данных *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)*.

Мы выполнили дополнительный поиск в базах данных регулирующих органов (таких как Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США, Европейское агентство лекарственных средств), в онлайн-реестрах клинических испытаний (например, clinicaltrials.gov; controlledtrials.com; платформа для регистрации международных клинических исследований ВОЗ) и на веб-сайтах фармацевтических компаний, производящих нейролептики. Мы искали все записи с момента создания базы данных до

8 июня 2021 г. (для получения информации о полной стратегии поиска см. Дополнительную информацию).

Два автора независимо оценивали названия, тезисы и полные тексты потенциально релевантных статей, а два других извлекали из них данные в соответствии с рекомендациями *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*[28]. Два автора оценили качество методологии включенных исследований с использованием инструмента *Cochrane Risk of Bias* второй версии (*RoB2*)[29]. Разногласия были разрешены путем обсуждения и достижения консенсуса с участием третьего автора.

Результаты

Были проанализированы два первичных исхода: рецидив (то есть количество участников, у которых к концу исследования произошел по крайней мере один рецидив, определенных как доля от общего числа рандомизированных участников исследования) и непереносимость (то есть количество участников, выбывших к концу исследования из-за неблагоприятного события, также определенные как доля от общего числа рандомизированных участников). Было учтено, что именно авторы каждого исследования подразумевали под определением «рецидив». Если данные отсутствовали, количество рецидивов подсчитывалось в соответствии с обычно используемыми пороговыми значениями по утвержденным рейтинговым шкалам измерения психопатологии (то есть увеличение по шкале *PANSS* ≥25%; по *BPRS* ≥30%; по *CGI-S* ≥2 балла)[30-32] с использованием утвержденной методики[33].

Вторичные исходы включали: а) определение среднего балла по утвержденным рейтинговым шкалам, измеряющим психопатологию в конце испытаний («эффективность»); б) количество участников, выбывших к концу испытания по любой причине; в) количество участников, которые были госпитализированы по поводу психиатрического рецидива после окончания исследования; г) определение среднего балла по утвержденным рейтинговым шкалам, измеряющим качество жизни в конце испытания; д) определение среднего балла по утвержденным рейтинговым шкалам, измеряющим уровень функционирования в конце исследования; е) частые побочные эффекты, связанные с приемом антипсихотических препаратов, включая седативный эффект, бессонницу, удлинение интервала *QT*, антихолинергические симптомы, увеличение веса, гиперпролактинемию, экстрапирамидные симптомы, акатизию и позднюю дискинезию.

Статистический анализ

Мы использовали стандартный попарный метаанализ случайных эффектов для каждого сравнения, для каждого результата мы также провели сетевой метаанализ с моделью случайных эффектов в частотной структуре, используя пакеты статистики *R software*[34], *netmeta* и *Stata*[35] *mvmeta*. Для дихотомических результатов мы рассчитали и объединили относительные риски (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Для непрерывных результатов мы объединили средние различия (РС) между группами лечения в конце исследования, если во всех испытаниях использовалась одна и та же шкала оценки; в противном случае мы объединяли стандартизированные средние различия (*SMD*).

Нами были рассчитаны дихотомические данные в строгом соответствии с исходно назначенным лечением (ITT) с использованием общего количества рандомизированных участников в качестве знаменателя. Для непрерывных переменных мы применили модифицированный *ITT*-анализ, согласно которому участники, состояние которых оценивалось хотя бы один раз после исходной оценки, были представлены в данных путем переноса вперед данных последнего наблюдения (*LOCF*). Когда исследование включало различные формы одного и того же нейролептика (перорального или *LAI*) в разных дозах, мы объединяли эти формы в одну[28] при условии, что они вводились в диапазоне терапевтических доз[36,37]. Очень низкие дозы нейролептиков рассматривались как псевдоплацебо и при одобрении регулирующими органами[38] в анализе были объединены с плацебо. Кроме того, следуя прагматическому подходу и учитывая фармакологическую схожесть[39], флуфеназин энантат и деканоат, а также клопентиксол и зуклопентиксол деканоат мы объединили в анализе.

Мы попросили авторов анализируемых испытаний предоставить недостающие данные, или (в качестве альтернативы) мы вычислили их с помощью утвержденных статистических методов[28]. В частности, мы рассчитали недостающие среднеквадратичные отклонения (*SD*) на основе стандартных ошибок среднего (*SE*), *t*-критерия Стьюдента или значения *p*[40]. Если это не представлялось возможным, отсутствующие стандартные отклонения были заменены взвешенной разностью стандартных отклонений, по данным других, включенных в анализ, испытаний[41]. Крайним вариантом было использование среднеквадратичных отклонений средних значений исходных показателей.

Для попарного метаанализа мы оценивали неоднородность по форрест-графикам визуально и по критерию I^2. Для CMA общая неоднородность по всем сравнениям предполагалась и оценивалась в каждой из сетей[42,43].

Также была проведена оценка глобальной неоднородности с помощью статистических методов τ^2 и I^2. Как и предлагалось[23], мы сравнили общий τ^2 критерий с эмпирическими распределениями неоднородности, найденными в метаанализах по психофармакологии, и получили следующие результаты: медиана τ^2 распределения составила 0,049, межквартильный диапазон (*IQR*) – от 0,010 до 0,242[44]; неоднородность считалась низкой, когда значение расчетного τ^2-критерия было ниже 25% квартиля, умеренной, когда значение попадало в диапазон между 25 и 50% квартилями, и высокой при t^2 выше 50% квартиля. I^2-статистика интерпретировалась в соответствии с Cochrane handbook: 0–40% – значение может быть статистически не важно; 30–60% – может репрезентовать умеренную неоднородность; 50–90% – существенную неоднородность; 75–100% – значительную неоднородность[29].

В соответствии с предположением о транзитивности, модификаторы эффектов должны быть равномерно распределены между сравнениями. Мы выделили ключевые характеристики, которые считаются потенциальными модификаторами эффекта. Это размер выборки, год публикации, продолжительность последующего наблюдения, характер «ослепления» исследования (двойное слепое исследование или открытое), спонсорство со стороны фармацевтической отрасли, частота рецидивов в группе плацебо, общий показатель выбывания из исследования, средний возраст, процент женщин-участников, средний балл оценки психопатологии по шкалам на исходном уровне и доза лекарства (выраженная как соотношение между назначенной суточной дозой и установленной суточной дозой)[45]. Сравнивая распределение этих возможных модификаторов эффекта схем лечения, включенных в сетевой метаанализ, с помощью критерия Крускала-Уоллиса, тестируя и оценивая их фактическое влияние на лечебный эффект с помощью метарегрессионного анализа, мы формулировали суждения о том, были ли различия в распределении достаточно большими, чтобы угрожать достоверности анализа[46].

Мы оценили наличие несоответствия, сравнив прямые и косвенные доказательства в каждом замкнутом цикле, применяя подход отделения косвенных доказательств от пря-

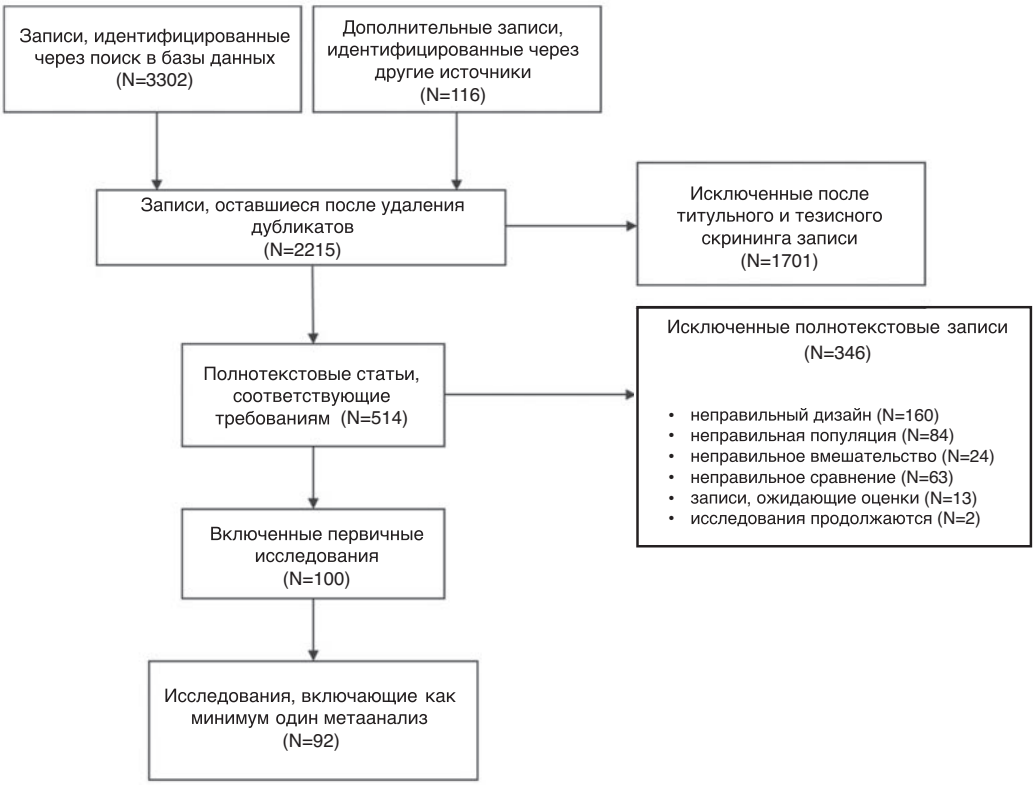

Рисунок 1. Блок-схема ПРИЗМА

Таблица 1. Характеристики рандомизированных контролируемых испытаний, включенных в каждую сеть первичных результатов

	Рецидивы	**Переносимость**
Количество исследований	89	81
Количество исследуемых лиц	22275	21504
Возраст (в годах, среднее ± стандартное отклонение)	39,0 ± 11,9	38,9 ± 11,9
Пол (% женщин)	36,4	37,7
Средний период наблюдения (% исследований)		
12–26 недель	37,1	37,0
27–52 недели	44,9	44,4
53 недели и более	18,0	18,6
Ослепление (% исследований)		
Двойное ослепление	73,0	74,1
Открытое исследование	27,0	25,9
Год публикации (% исследований)		
До 1989	28,1	25,9
1990–2009	33,7	34,6
2010–2019	38,2	39,5
Тип исследований (% исследований)		
Плацебо-контролируемое	33,7	33,3
Только активный компаратор	66,3	66,7
В том числе пероральная форма	73,0	72,8
В том числе инъекционный антипсихотик длительного действия	49,4	49,4
Вид пациентов (% исследований)		
Стационарные	20,2	18,5
Амбулаторные	56,2	55,6
Смешанные	23,6	25,9

мых (*SIDE*)[47,48]. Далее мы оценили, используя функцию decompose.design в пакете статистики *R netmeta*[52], насколько модель СМА, предполагающую согласованность, можно объединить с моделью взаимодействия «дизайн – лечение»[49-51] (*design-by-treatment interaction model)*, которая допускает несогласованность.

Для первичных исходов мы рассчитали вероятность нахождения каждого лечения на каждом возможном ранге, что привело, с использованием средней поверхности под кумулятивной кривой распределения (*SUCRA*) и средних рангов в статистическом пакете *R gemtc*[53], к созданию иерархии схем терапии.

Если в первичный результат было включено ≥10 исследований, мы оценивали погрешность в публикации по воронкообразному графику визуально, проверяя его на асимметрию с помощью регрессионного теста Эггера[54] и изучая возможные причины его асимметрии.

Для каждого первичного исхода мы оценили достоверность доказательств, используя методологию *Confidence in Network Meta-Analysis* (*CINeMA*)[55,56] и ее веб-приложение (http://cinema.ispm.ch).

Также для каждого из первичных исходов мы провели анализ чувствительности, за исключением тех испытаний, в которых: а) не было двойного слепого дизайна исследования; б) был общий высокий риск систематической ошибки в соответствии с *RoB2*; в) информация о клинической стабильности была принята на основе средних баллов по оценочной шкале на исходном уровне; г) продолжительность наблюдения составила <1 года; д) эффективность лечения не служила основным результатом; е) существовал плацебо-контролируемый дизайн.

Мы провели метарегрессионный анализ, чтобы оценить, действовали ли следующие варианты в качестве модераторов эффекта лечения: размер выборки, год публикации, продолжительность наблюдения, «ослепление» (двойное слепое или открытое исследование), спонсорство со стороны отрасли, частота рецидивов при приеме плацебо, общий показатель отсева пациентов из исследования, средний возраст, процент женщин-участников, средний балл

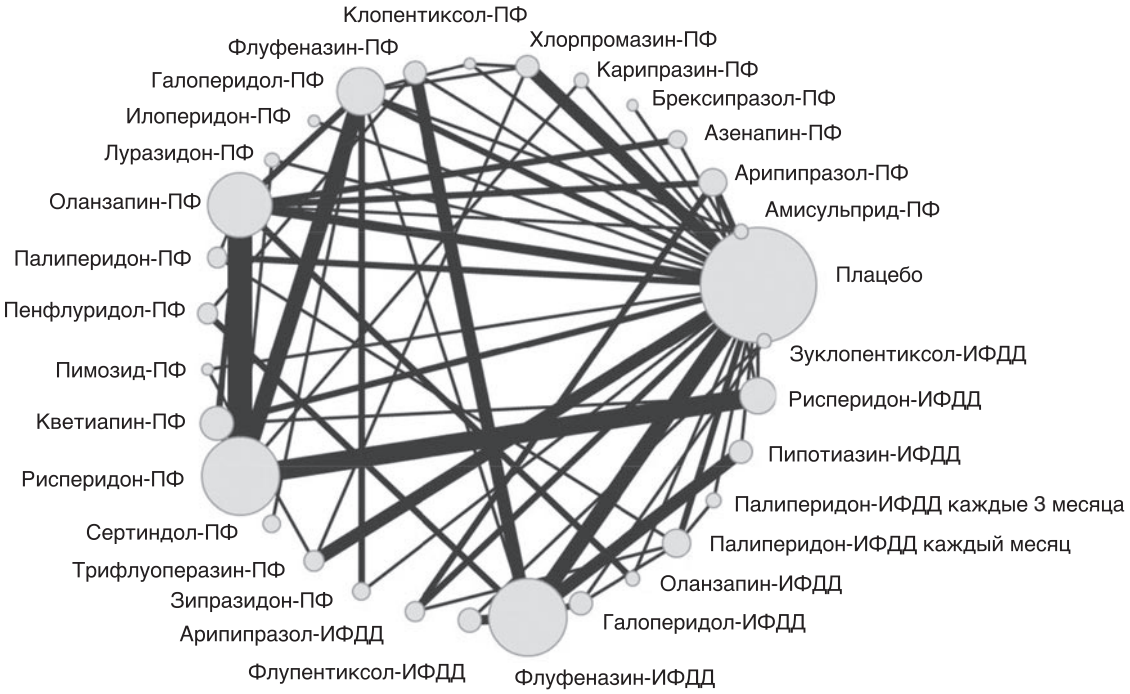

Рисунок 2. Сетевая диаграмма о данных рецидива.
Толщина линий пропорциональна количеству исследований, сравнивающих два лечения, а размер кругов пропорционален количеству пациентов для каждого лечения. *ИФДД* – инъекционная форма антипсихотика длительного действия; *ПФ* – пероральная форма антипсихотика

общей психопатологии на исходном уровне и доза лекарства. В частности, для каждого потенциального модификатора эффекта мы сначала проверили гипотезу о равенстве параметров, связанных с условиями взаимодействия между вариантой и показателями эффективности лечения; затем в случае, если гипотеза не была опровергнута, оценивали статистическую значимость общего ковариантного параметра; в противном случае мы оценивали глобальное значение каждого взаимодействия «ковариант-лечение».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вручную мы идентифицировали 3418 записей в базе данных. После удаления дубликатов и изучения заголовков и аннотаций мы выбрали 514 записей для полнотекстовой оценки. Из них 100 первичных исследований подходили для включения (что соответствует 99 полнотекстовым статьям[57-155], как сообщалось в одной статье о двух испытаниях). Из них 92 исследования, включающих 22 645 участников, предоставили данные для ≥1 интересующего исхода (Рисунок 1). Список включенных и исключенных исследований, а также подробные характеристики включенных исследований представлены в дополнительной информации.

Средний размер выборки включенных исследований составил 274 человека (диапазон: от 49 до 1098; медиана: 134), при этом 42 исследования (45,6%) включали ≤50 участников. Средний возраст участников составил 39,2 года (диапазон: от 21,5 до 69,6; медиана: 39,7). Четыре исследования включали только мужчин. В остальных исследованиях средняя доля женщин составила 38,1% (диапазон: от 8 до 74%, медиана: 39%). Согласно инструменту оценки риска систематической ошибки для рандомизированных исследований (*RoB2*), 34,1% исследований имели общий высокий риск систематической ошибки в отношении рецидива исхода и 16,7% – переносимости исхода (см. доп. информацию).

В Таблице 1 описаны характеристики исследований, включенных в два основных анализа, на Рисунках 2 и 3 показаны соответствующие сетевые графики. На Рисунках 4 и 5 показаны лесные графики, сравнивающие каждый антипсихотик с плацебо для двух основных результатов. Итоги были сгруппированы в соответствии с подходом оценки достоверности результатов сетевого метаанализа (*CINeMA)*. Предположение о транзитивности не было нарушено ни для одного из проанализированных модификаторов потенциального эффекта (см. доп. информацию).

С точки зрения предотвращения рецидивов все антипсихотические препараты, за исключением клопентиксола в пероральной форме (ПФ), галоперидола в инъекционной форме длительного действия (ИФДД) и зуклопентиксола-ИФДД были значительно более эффективны, чем плацебо. «Высокая» достоверность была обнаружена для следующих нейролептиков (от наибольшей до наименьшей точечной оценки): амисульприд-ПФ, оланзапин-ПФ, арипипразол-ИФДД, оланзапин-ИФДД, арипипразол-ПФ, палиперидон-ПФ, зипразидон-ПФ. «Умеренная» достоверность была обнаружена для следующих нейролептиков (в порядке от наибольшей до наименьшей точечной оценки): палиперидон-ИФДД каждый месяц, илоперидон-ПФ, флуфеназин-ПФ, брексипразол-ПФ, палиперидон-ИФДД каждый месяц, азенапин-ПФ, галоперидол-ПФ, кветиапин-ПФ, карипразин-ПФ, луразидон-ПФ. Для остальных нейролептиков достоверность оценки была «низкой» или «очень низкой» (см. Рисунок 4).

Непосредственные сравнения показали относительно небольшое количество статистически значимых различий между нейролептиками. Среди пациентов с умеренной и высокой достоверностью, согласно *CINeMA,* арипипразол-ИФДД был более эффективен, чем луразидон-ПФ; оланзапин-ПФ – чем карипразин-ПФ, хлопромазин-ПФ, галоперидол-ПФ и луразидон-ПФ; палиперидон-ИФДД каждые 3 месяца – чем карипразин-ПФ, хлорпромазин-ПФ, луразидон-ПФ и зипразидон-ПФ; рисперидон-ИФДД – чем луразидон-ПФ (см. доп. информацию).

В попарных метаанализах умеренная гетерогенность (I^2>50%) была обнаружена для следующих парных

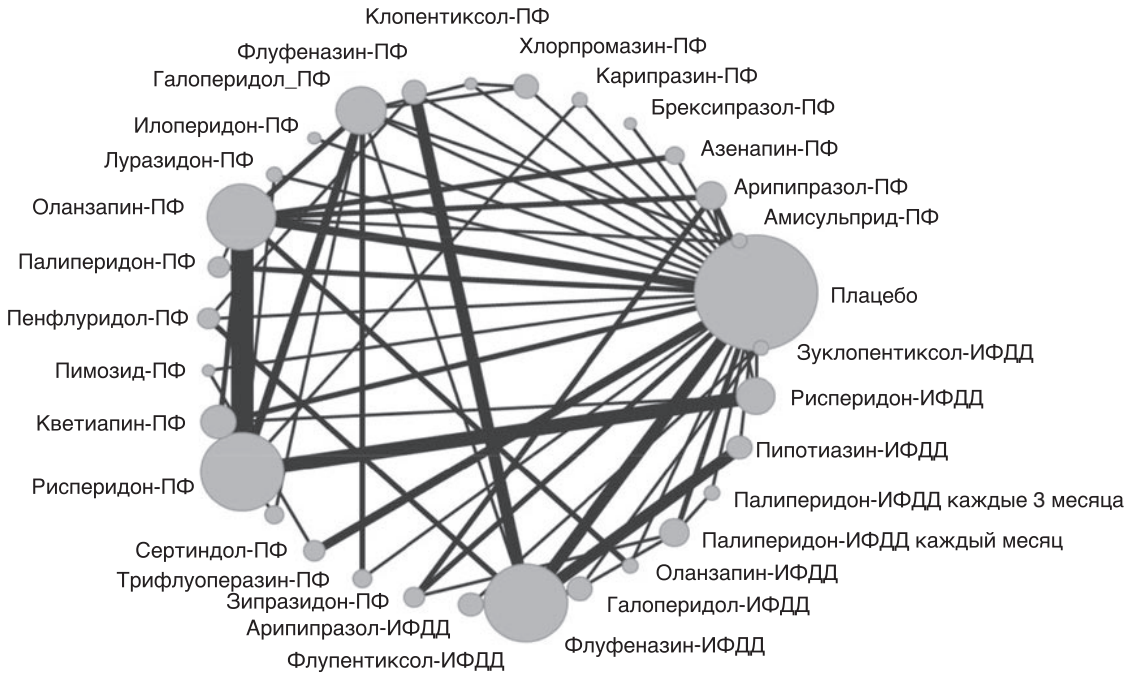

Рисунок 3. Сетевая диаграмма о данных переносимости.
Толщина линий пропорциональна количеству исследований, сравнивающих два лечения, а размер кругов пропорционален количеству пациентов для каждого лечения. *ИФДД* – инъекционная форма антипсихотика длительного действия; *ПФ* – пероральная форма антипсихотика

сравнений: арипипразол-ПФ, оланзапин-ПФ, кветиапин-ПФ и трифлуоперазин-ПФ по сравнению с плацебо; оланзапин-ПФ по сравнению с азенапином-ПФ. Существенная гетерогенность (I^2>75%) была отмечена для рисперидона-ПФ по сравнению с кветиапином-ПФ. В целом система единой научной и этической экспертизы многоцентровых исследований человека (*National Mutual Acceptance, NMA*) продемонстрировала неоднородность от низкой до умеренной (τ^2=0,056; I^2=32,8%, 95% *CI*: от 9,8 до 49,9%), и в соответствии с глобальным подходом не было выявлено общей несогласованности (*design-by-treatment test*), *p*=0,089), в то время как локальный подход *SIDE* показал значительное несоответствие двух сравнений (плацебо против пимозид-ПФ; пимозид-ПФ против трифлуоперазин-ПФ).

Флуфеназин-ИФДД, пенфлуридол-ПФ, палиперидон-ИФДД каждые 3 месяца, флупентиксол-ИФДД, оланзапин-ПФ и амисульприд-ПФ заняли лучшие позиции в соответствии со средним значением *SUCRA*. Однако только для палиперидона-ИФДД каждые 3 месяца, оланзапина-ПФ и амисульприда-ПФ достоверность доказательств была «умеренной» или «высокой» по сравнению с плацебо. В большинстве случаев «низкие» или «очень низкие» оценки были обусловлены непоследовательностью и систематической погрешностью внутри исследования (см. Рисунок 4 и доп. информацию).

Анализ чувствительности показал, что плацебо-контролируемые исследования могли быть ответственны за большую часть наблюдаемой гетерогенности. Удаление исследований с высоким риском систематической ошибки, исследований, для которых предполагалась стабильность, в которых наблюдение длилось менее одного года и плацебо-контролируемых исследований уменьшило наблюдаемую локальную и глобальную несогласованность. Несмотря на это, оценки эффекта на основе анализа чувствительности существенно не изменились по сравнению с первичным анализом (см. доп. информацию).

Метарегрессионный анализ показал, что только клиническая тяжесть на исходном уровне была статистически значимым модификатором эффекта, при этом рандомизированные исследования с более тяжелобольными пациентами показали меньшую величину эффекта. Однако результаты апостериорного анализа чувствительности, за исключением людей, которые были заметно больны на исходном уровне, существенно не отличались от результатов первичного анализа (см. доп. информацию).

По сравнению с плацебо ни один из включенных нейролептиков не показал существенных различий в переносимости (показатели отсева из-за нежелательных явлений), за исключением оланзапина-ПФ, переносимость которого была лучше, чем плацебо. Однако только для арипипразола-ИФДД и арипипразола-ПФ достоверность по оценке *CINeMA* была «умеренной», в то время как для всех остальных видов лечения она была «низкой» или «очень низкой» (см. Рисунок 5).

Непосредственный анализ показал, что оланзапин-ПФ лучше переносится, чем галоперидол-ПФ, илоперидон-ПФ и луразидон-ПФ; и оланзапин-ИФДД более переносим, чем илоперидон-ПФ и флуфеназин-ИФДД.

Существенная гетерогенность (I^2 >75%) была обнаружена для двух парных сравнений (оланзапин-ПФ против плацебо; зипразидон-ПФ против галоперидола-ПФ). В целом, система единой научной и этической экспертизы многоцентровых исследований человека (*National Mutual Acceptance, NMA*) показала умеренную неоднородность (τ^2=0,078; I^2=20,9%, 95% *Cl*: от 0 до 42,8%). Некогерентность была обнаружена в соответствии с глобальным подходом (*design-by-treatment test*, *p*=0,01), в то время как локальный подход *SIDE* обнаружил значительное несоответствие между плацебо и азенапином-ПФ, флуфеназином-ИФДД и галоперидолом-ПФ, оланзапином-ПФ и кветиапином-ПФ. Пимозид-ПФ, флупентиксол-ИФДД, зуклопентиксол-ИФДД, оланзапин-ПФ и амисульприд-ПФ заняли лучшие места в соответствии со средним значением

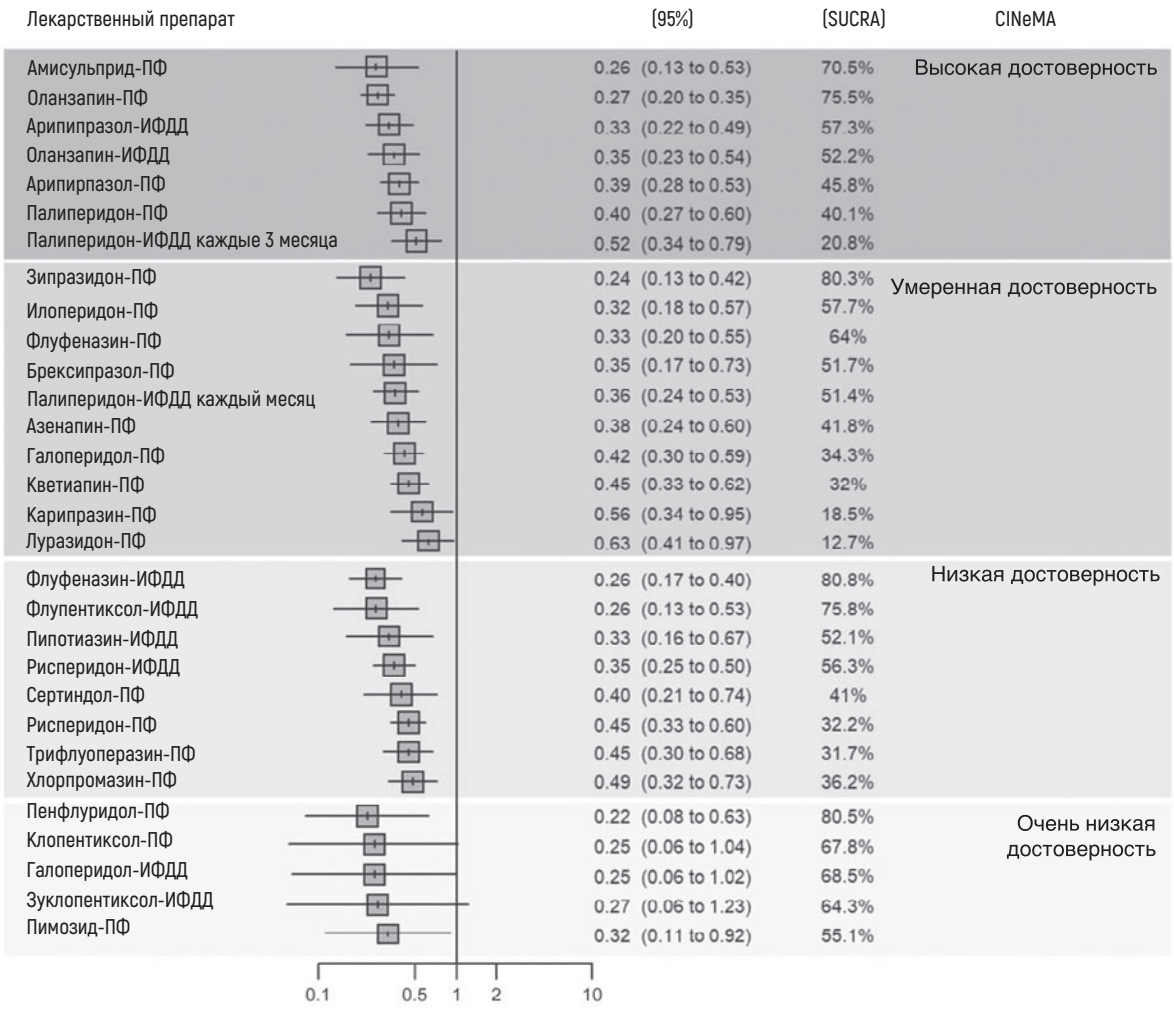

Рисунок 4. Форест-плот, сравнивающий каждый антипсихотический препарат с плацебо на предмет рецидива, с соответствующей ранжирующей вероятностью (*SUCRA*) и достоверностью доказательств (*CINeMA*).
ИФДД – инъекционная форма антипсихотика длительного действия; *ПФ* – пероральная форма антипсихотика; *RR* – относительный риск; *SUCRA – surface under the cumulative ranking*; *CINeMA – Confidence In Network Meta-Analysis*

SUCRA. Однако для всех этих сравнений достоверность доказательств была «низкой» или «очень низкой». В большинстве случаев «низкие» или «очень низкие» оценки были обусловлены непоследовательностью, неточностью и погрешностью внутри исследования (см. Рисунок 5 и доп. информацию).

Анализ чувствительности показал, что плацебо-контролируемые исследования были основным источником наблюдаемой гетерогенности. Локальная и глобальная несогласованность была заметно снижена при удалении исследований с периодом наблюдения менее одного года (глобальный подход: от p=0,09 до p=0,51; локальный подход *SIDE*: от двух до нуля несовместимых сравнений) и плацебо-контролируемых исследований (глобальный подход: от p=0,09 до p=0,88, локальный подход *SIDE*: от двух до нуля противоречивых сравнений). Несмотря на это, оценки эффекта на основе анализа чувствительности существенно не изменились по сравнению с первичным анализом (см. доп. информацию).

Что касается вторичных результатов, связанных с эффективностью, в порядке убывания эффекта по сравнению с плацебо, схемы лечения сертиндолом-ИФДД, оланзапином-ИФДД, рисперидоном-ИФДД, оланзапином-ИФДД, палиперидоном-ИФДД каждые 3 месяца, рисперидоном-ИФДД и флуфеназином-ИФДД показали более низкий риск госпитализации по поводу психиатрического рецидива; брекспипразол-ПФ, луразидон-ПФ, пимозид-ПФ, сертиндол-ПФ, зипразидон-ПФ, илоперидон-ПФ, оланзапин-ПФ, асенапин-ПФ, рисперидон-ПФ, карипразин-ПФ, палиперидон-ПФ, рисперидон-ИФДД, арипипразол-ПФ, оланзапин-ИФДД, галоперидол-ПФ, арипипразол-ПФ, палиперидон-ИФДД каждые 3 месяца, палиперидон-ИФДД каждый месяц и кветиапин-ПФ продемонстрировали большее снижение средних баллов по оценочной шкале в конечной точке исследования; клопентиксол-ИФДД, пимозид-ПФ, оланзапин-ПФ, арипипразол-ИФДД, трифлуоперазин-ПФ, палиперидон-ИФДД каждые 3 месяца, галоперидол-ИФДД, оланзапин-ИФДД, амисульприд-ПФ, азенапин-ПФ, арипипразол-ПФ, флуфеназин-ИФДД, галоперидол-ПФ и рисперидон-ПФ показали более низкий риск полного отсева.

Что касается вторичных результатов, связанных с переносимостью, в порядке убывания эффекта по сравнению с плацебо, рисперидон-ИФДД, палиперидон-ПФ, луразидон-ПФ и рисперидон-ПФ показали значительно более высокий риск седативного эффекта; арипипразол-ПФ, оланзапин-ИФДД, оланзапин-ПФ, палиперидон-ИФДД каждый месяц и палиперидон-ИФДД каждые 3 месяца показали значительно более высокий риск увеличения веса; галоперидол-ПФ, флуфеназин-ИФДД и пипотиазин-ИФДД показали значительно более высокий риск экстрапирамидных симптомов; галоперидол-ПФ, галоперидол-ИФДД и трифлуоперазин-ПФ показали значительно более высокий риск акатизии; оланзапин-ПФ, оланзапин-ИФДД, палиперидон-

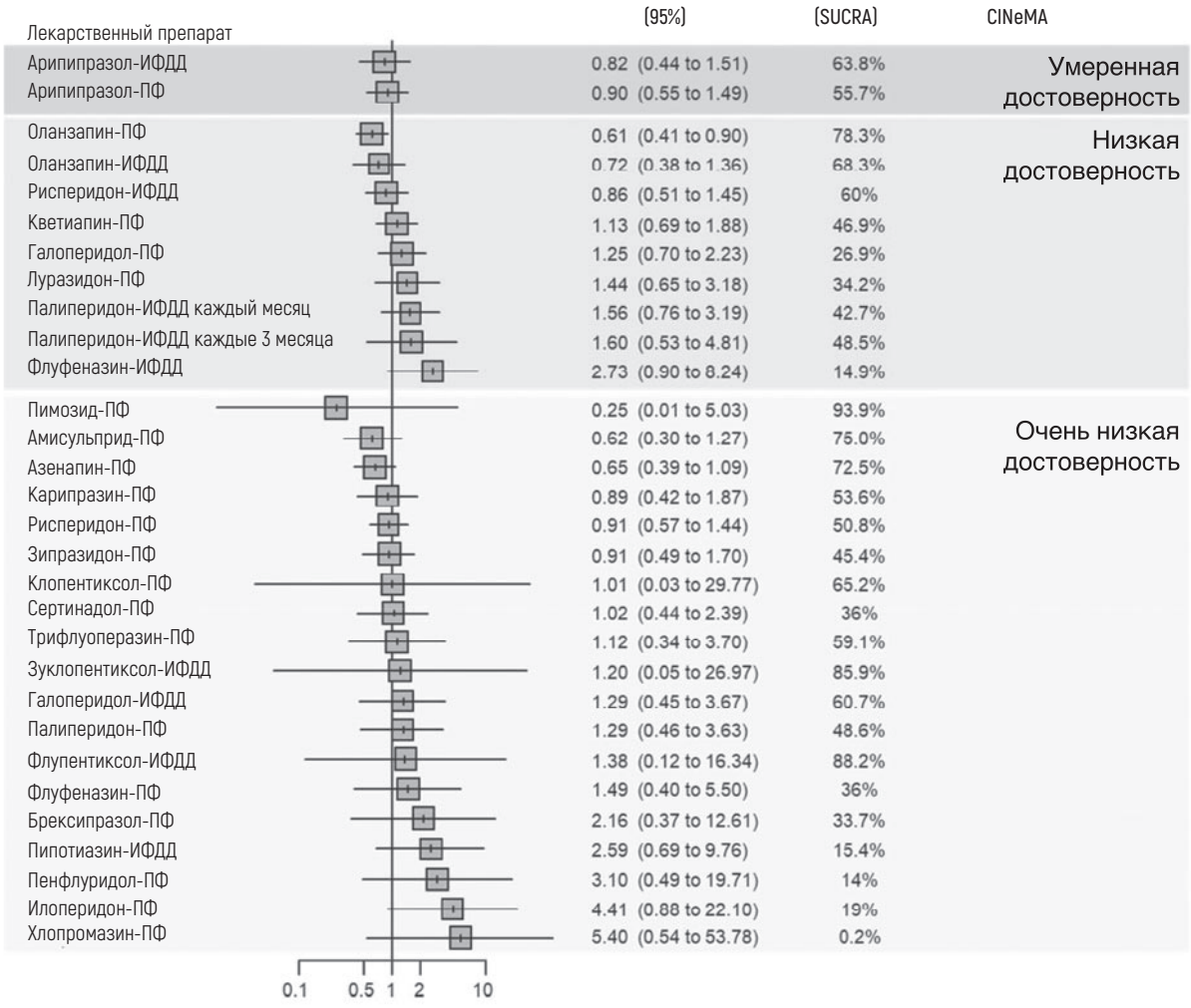

Рисунок 5. Лесной график, сравнивающий каждый антипсихотический препарат с плацебо на предмет переносимости, с соответствующей ранжирующей вероятностью (*SUCRA*) и достоверностью доказательств (*CINeMA*).
ИФДД – инъекционная форма антипсихотика длительного действия, *ПФ* – пероральная форма антипсихотика; *RR* – относительный риск; *SUCRA – surface under the cumulative ranking*, *CINeMA – Confidence In Network Meta-Analysis*

ИФДД каждый месяц, палиперидон-ИФДД каждые 3 месяца, рисперидон-ИФДД, рисперидон-ПФ и палиперидон-ПФ показали значительно более высокий риск гиперпролактинемии; оланзапин-ПФ, оланзапин-ИФДД, асенапин-ПФ, палиперидон-ИФДД каждые 3 месяца и рисперидон-ПФ показали значительно более низкий риск бессонницы. Ни один из антипсихотических препаратов не показал более высокого риска удлинения интервала QT и поздней дискинезии по сравнению с плацебо, хотя доверительные интервалы были неточными для большинства сравнений. Для антихолинергических симптомов *NMA* не могла быть выполнена, так как данных было относительно мало, а сеть плохо связана (были идентифицированы четыре подсети); парные метаанализы продемонстрировали более высокий риск для рисперидона-ИФДД и кветиапина-ПФ по сравнению с плацебо (см.: доп. информацию).

Эффективность, измеренная с помощью оценочных шкал, частоты госпитализаций и выбывших по любой причине, в целом соответствовала результатам первичного анализа, в то время как данные о качестве жизни, функционировании и некоторых частых нежелательных явлениях (в частности, антихолинергические симптомы, изменения интервала *QT*, поздняя дискинезия) были относительно немногочисленны. Также значительная несогласованность и высокая гетерогенность не были обнаружены ни для одного из этих результатов, за исключением эффективности, измеренной с помощью оценочных шкал (см. доп. информацию).

ОБСУЖДЕНИЕ

Насколько нам известно, это самый крупный и наиболее актуальный систематический обзор и CMA, сравнивающие данные по поддерживающей терапии лиц с расстройствами шизофренического спектра.

Было рекомендовано использование ИФДД на самой ранней стадии заболевания[10,20,22]. Однако в реальной практике большинство людей начинают с перорального лечения по практическим соображениям. Таким образом, с чисто клинической точки зрения выбор антипсихотического препарата, для которого доступны как пероральные формы, так и формы ИФДД, был бы ценным для облегчения перехода на ИФДД, когда это необходимо. Согласно этой точке зрения, наш анализ показывает, что оланзапин, арипипразол и палиперидон оказываются наиболее разумным выбором, поскольку они: а) являются одними из наиболее эффективных методов лечения с точки зрения предотвращения рецидивов в соответствии с оценкой эффекта и рейтингом *SUCRA*; б) подтверждается доказательствами с наивысшей достоверностью в соответствии с подходом *CINEMA*; в) доступны как в форме для перорального применения, так и в форме ИФДД.

Что касается переносимости (отсев из-за побочных эффектов), ни один антипсихотик не был значительно хуже, чем плацебо, хотя уровень доказательств в целом был низким или умеренным только для арипипразола-ПР и арипи-

празола-ИФДД. Хотя отсев из-за непереносимости отражает общее бремя побочных эффектов, сама по себе эта информация не может быть исчерпывающей при подборе антипсихотических препаратов для отдельных пациентов, для которых более полезными могут оказаться подробные сведения о конкретных побочных эффектах. Однако анализ частых побочных эффектов во многих случаях был ограниченным и неточным, что требует большего внимания к измерению и регистрации этих побочных эффектов в поддерживающих/профилактических исследованиях нейролептиков.

В целом вывод о том, что большинство ИФДД и пероральных нейролептиков эффективны в предотвращении рецидивов и повторных госпитализаций по сравнению с неактивным лечением (как в плацебо-контролируемых исследованиях) или отсутствием лечения / стандартным лечением (как в обсервационных исследованиях), согласуется с существующими крупными обсервационными базами данных исследований[22,156] и метаанализов обсервационных и рандомизированных исследований[6,9,157] по поддерживающей терапии шизофрении.

Наши результаты в целом соответствуют результатам предыдущего СМА по приему пероральных антипсихотических препаратов пациентами с острыми заболеваниями[23]. По сравнению с плацебо, ранжирование и величина эффекта лечения примерно сопоставимы между двумя СМА, за некоторыми исключениями, такими как рисперидон-ПФ, в то время как сертиндол-ПФ и луразидон-ПФ, по-видимому, лучше работают в «острой», а флуфеназин-ПФ – в «поддерживающей» популяции. Однако такие различия имеют относительно небольшую величину, и достоверность данных об этих методах лечения была оценена как «низкая» или «очень низкая», по крайней мере в одном из двух СМА. Кроме того, необходимо признать, что различия в популяциях и моделях испытаний на протяжении нескольких десятилетий, когда проводились неотложные и поддерживающие исследования, также могли повлиять на результаты, ограничивая косвенную сопоставимость антипсихотической эффективности как внутри, так и между стадиями заболевания (острая и неотложная).

Этот СМА не выявил явных преимуществ ИФДД по сравнению с пероральными антипсихотиками в отношении рецидивов и повторных госпитализаций. Это согласуется с наблюдением, что в целом ИФДД продемонстрировали более явные преимущества перед пероральными нейролептиками в обсервационных исследованиях[21,22,158,159], а не в рандомизированных исследованиях[6,21,160]. Как предполагалось ранее, наблюдательные исследования могут иметь большую внешнюю достоверность из-за менее строгого отбора пациентов, хотя отсутствие «ослепления» может увеличить риск систематической ошибки (например, систематическая ошибка обнаружения, эффективности и назначения)[161].

Результаты этого СМА следует интерпретировать в свете некоторых возможных ограничений. Во-первых, для некоторых исследований клиническая стабильность не была четко описана, и мы условно использовали эту информацию, применяя исходные баллы рейтинговых шкал, измеряющих психопатологию в соответствии с утвержденными пороговыми значениями. Эту информацию можно рассматривать как достоверный показатель клинической стабилизации, хотя ей может не хватать точности. Однако после исключения этих исследований из анализа чувствительности результаты существенно не изменились.

Во-вторых, в некоторых исследованиях отсутствовала соответствующая информация, и мы использовали методы вменения, которые были проверены эмпирически[41], но, тем не менее, могли оказаться неточными.

В-третьих, во включенных РКИ использовались разные модели исследований и диагностические критерии, а также были разные первичные исходы, условия набора и периоды наблюдения. Несмотря на это, общая согласованность сетей, по-видимому, сохранилась для первичных анализов и для большинства вторичных результатов.

В-четвертых, мы включили плацебо-контролируемые испытания, которые имеют возможные ограничения[162,163] и, вероятно, сыграли заметную роль в появлении гетерогенности и непоследовательности, как показали анализы чувствительности, которые, однако, не продемонстрировали существенных изменений общих результатов.

В-пятых, общий риск систематической ошибки имел значение для многих исследований. Однако после удаления этих исследований с помощью анализа чувствительности первичные результаты существенно не изменились.

В-шестых, некоторые вторичные исходы, такие как качество жизни и функционирование, которые могут сыграть значительную роль, помогая клиницистам адаптировать свой выбор к конкретным пациентам, недостаточно сообщались в первоначальных исследованиях, что приводило к скудному заполнению и связыванию схем, а также к неточным результатам.

В-седьмых, эффективность необходимо рассматривать в контексте переносимости, особенно при длительном лечении. Однако о побочных эффектах сообщалось лишь частично и непоследовательно, что не позволяло провести детальную оценку соотношения пользы и риска. Тем не менее мы использовали результат прекращения лечения, связанный с непереносимостью, в качестве косвенного показателя клинически значимых побочных эффектов и обнаружили аналогичную эффективность антипсихотических препаратов, поддающихся метаанализу, а также отсутствие различий с плацебо. Таким образом, хотя отдельные долгосрочные побочные эффекты нейролептиков могут быть потенциально проблематичными[12,164], в целом пациенты, по-видимому, не прекращают поддерживающую терапию антипсихотическими препаратами чаще, чем пациенты, рандомизированные в группу плацебо. Кроме того, эффективное длительное лечение антипсихотическими препаратами способствует выбору более здорового образа жизни и соблюдению режима терапии, назначенной для смягчения кардиометаболической нагрузки, связанной с болезнью и/или лекарствами[165,166].

Наконец, поскольку ни одно из сравнений не включало ≥10 исследований, нельзя исключать риск систематической ошибки публикации, хотя ожидается, что она будет менее значимой по сравнению с другими исследованиями различных классов психотропных препаратов[167].

Несмотря на эти ограничения, насколько нам известно, это крупнейший и наиболее полный метаанализ антипсихотических препаратов для поддерживающей терапии людей с шизофренией. Таким образом, результаты этого СМА могут иметь существенное значение для клинической практики, тактики и исследований. Текущие руководства сходятся во мнении, что рекомендуется длительное поддерживающее лечение в течение как минимум одного года после первого эпизода[13,14,168,169]. Однако четкая информация о том, какой антипсихотик выбрать, отсутствует. Согласно рекомендациям *UK National Institute for Health and Care Excellence* (*NICE*), имеющиеся данные не могут служить руководством для выбора между нейролептиками в поддерживающей фазе[170], в то время как недавно обновленные рекомендации *American Psychiatric Association* предлагают использовать то же лечение, которое принесло пользу в острой фазе[168], поскольку это неявно рекомендуется также в руководящих принципах *WHO mental health Gap Action Programme* (*mhGAP*)[169]. Данные этого СМА показывают, что, хотя величина пользы, по-видимому, одинакова для

антипсихотиков, они не все одинаковы, потому что достоверность оценки может сильно различаться, что имеет первостепенное значение для выбора, основанного на доказательствах.

Как пероральные, так и ИФДД формы оланзапина, арипипразола и палиперидона доказали свою эффективность и подтверждаются доказательствами со средней и высокой достоверностью, поэтому им следует отдавать приоритет при начале фармакологической поддерживающей терапии людей с расстройствами шизофренического спектра, хотя различия в профилях побочных эффектов также следует учитывать в процессе принятия решений. Кроме того, выявление антипсихотических препаратов, позволяющих переключаться между пероральными препаратами и препаратами ИАДД, может быть особенно полезным в странах с низким и средним уровнем дохода и в условиях ограниченных ресурсов в целом, где для включения в анализ может быть выбрано лишь ограниченное число препаратов в национальных фармакологических справочниках. Хотя стоимость препаратов может быть проблемой, это не должно препятствовать включению методов лечения, основанных на доказательствах. С этой точки зрения, такие данные требуют усилий по созданию более доступных ИАДД II поколения, как это было сделано для других видов лечения в странах с низким и средним уровнем дохода[171].

В совокупности результаты данного СМА могут быть использованы в руководствах по клинической практике, а также в национальной и международной политике регулирования лекарственных средств, включая перечень основных лекарственных средств ВОЗ.

Благодарности

Авторы благодарят *Y. Zhang* и *G.P. Morgano* (*Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, McMaster University Health Sciences Centre, Hamilton, ON*, Канада) за помощь в поиске и переводе полнотекстовых статей. *C.U. Correll* и *C. Barbui* внесли равный вклад в эту работу. Дополнительная информация об исследовании доступна по адресу http://doi.org/10.23728/b2s.

Библиография

1. Owen M.J., Sawa A., Mortensen PB. Schizophrenia. Lancet 2016; 388:86–97. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. McEvoy J.P. The importance of early treatment of schizophrenia. Behav Healthc 2007; 27:40–3. [Google Scholar]
3. Correll C.U., Rubio J.M., Kane J.M. What is the risk-benefit ratio of long□term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? World Psychiatry 2018; 17:149–60. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Fountoulakis K.N., Moeller H.J., Kasper S. et al. The report of the joint WPA/CINP workgroup on the use and usefulness of antipsychotic medication in the treatment of schizophrenia. CNS Spectr 2021; 26:562–86. [Google Scholar]
5. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi–episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2019; 394:939–51. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. Zhao Y.J., Lin L., Teng M. et al. Long–term antipsychotic treatment in schizophrenia: systematic review and network meta–analysis of randomised controlled trials. BJPsych Open 2016; 2:59–66. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
7. Kishimoto T., Hagi K., Nitta M. et al. Long–term effectiveness of oral second–generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta–analysis of direct head-to-head comparisons. World Psychiatry 2019; 18:208–24. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Kishimoto T., Agarwal V., Kishi T. et al. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta–analysis of second–generation antipsychotics versus first–generation antipsychotics. Mol Psychiatry 2013; 18:53–66. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
9. Ceraso A., Lin J.J., Schneider-Thoma J. et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2020; 8:CD008016. [PubMed] [Google Scholar]
10. Ostuzzi G., Bertolini F., Del Giovane C. et al. Maintenance treatment with long-acting injectable antipsychotics for people with nonaffective psychoses: a network meta-analysis. Am J Psychiatry 2021; 178:424–36. [PubMed] [Google Scholar]
11. 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. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
12. Correll C.U., Detraux J., De Lepeleire J. et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. World Psychiatry 2015; 14:119–36. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
13. Gaebel W., Stricker J., Riesbeck M. The long-term antipsychotic treatment of schizophrenia: a selective review of clinical guidelines and clinical case examples. Schizophr Res 2020; 225:4–14. [PubMed] [Google Scholar]
14. Correll C.U., Patel C., Benson C. et al. A systematic literature review of schizophrenia clinical practice guidelines: recommendations for the acute and maintenance management with antipsychotics. NPJ Schizophr 2022; 8:5. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. Nosé M., Barbui C., Tansella M. How often do patients with psychosis fail to adhere to treatment programmes? A systematic review. Psychol Med 2003; 33:1149–60. [PubMed] [Google Scholar]
16. Marder S.R. Overview of partial compliance. J Clin Psychiatry 2003; 64(Suppl. 16):3–9. [Google Scholar]
17. Chen E.Y., Hui C.L., Dunn E.L. et al. A prospective 3-year longitudinal study of cognitive predictors of relapse in first-episode schizophrenic patients. Schizophr Res 2005; 77:99–104. [PubMed] [Google Scholar]
18. Kane J.M., Kishimoto T., Correll C.U. Non–adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. World Psychiatry 2013; 12:216–26. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
19. Carbon M., Correll C.U. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. Dialogues Clin Neurosci 2014; 16:505–24. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
20. Rubio J.M., Taipale H., Tanskanen A. et al. Long-term continuity of antipsychotic treatment for schizophrenia: a nationwide study. Schizophr Bull 2021; 47:1611–20. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
21. Kishimoto T., Hagi K., Kurokawa S. et al. Long–acting injectable versus oral antipsychotics for the maintenance treatment of schizophrenia: a systematic review and comparative meta–analysis of randomised, cohort, and pre–post studies. Lancet Psychiatry 2021; 8:387–404. [PubMed] [Google Scholar]
22. Taipale H., Mehtala J., Tanskanen A. et al. Comparative effectiveness of anti-psychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia – a nationwide study with 20-year follow-up. Schizophr Bull 2018; 44:1381–7. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
23. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2019; 394:939–51. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
24. Hutton B., Salanti G., Caldwell D.M. et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta–analyses of health care interventions: checklist and explanations. Ann Intern Med 2015; 162:777–84. [PubMed] [Google Scholar]
25. Leucht S,. Kane J.M., Kissling W. et al. Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. Br J Psychiatry 2005; 187:366–71. [PubMed] [Google Scholar]
26. Leucht S., Kane J.M., Kissling W. et al. What does the PANSS mean? Schizophr Res 2005; 79:231–8. [PubMed] [Google Scholar]
27. Miura T., Noma H., Furukawa T.A. et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry 2014; 1:351–9. [PubMed] [Google Scholar]
28. Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. et al (eds). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 2nd ed. Chichester: Wiley, 2019. [Google Scholar]

29. Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. et al (eds). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. [Google Scholar]
30. Wang D., Gopal S., Baker S. et al. Trajectories and changes in individual items of positive and negative syndrome scale among schizophrenia patients prior to impending relapse. NPJ Schizophr 2018; 4:10. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
31. Leucht S., Rothe P., Davis J.M. et al. Equipercentile linking of the BPRS and the PANSS. Eur Neuropsychopharmacol 2013; 23:956–9. [PubMed] [Google Scholar]
32. Correll C.U., Kishimoto T., Nielsen J. et al. Quantifying clinical relevance in the treatment of schizophrenia. Clin Ther 2011; 33:B16–39. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
33. Furukawa T.A., Cipriani A., Barbui C. et al. Imputing response rates from means and standard deviations in meta-analyses. Int Clin Psychopharmacol 2005; 20:49–52. [PubMed] [Google Scholar]
34. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2020. [Google Scholar]
35. StataCorp. Stata statistical software: release 17. College Station: StataCorp LLC, 2021. [Google Scholar]
36. Gardner D.M., Murphy A.L., O'Donnell H. et al. International consensus study of antipsychotic dosing. Am J Psychiatry 2010; 167:686–93. [PubMed] [Google Scholar]
37. Leucht S., Samara M., Heres S. et al. Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. Schizophr Bull 2014; 40:314–26. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
38. European Medicines Agency . EMA/737723/2013 – Assessment report ABILIFY MAINTENA. London: European Medicines Agency, 2013. [Google Scholar]
39. Haddad P., Lambert T., Lauriello J. (eds). Antipsychotic long–acting injections, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2016. [Google Scholar]
40. Altman D.G., Bland J.M. Detecting skewness from summary information. BMJ 1996; 313:1200. [Google Scholar]
41. Furukawa T.A., Barbui C., Cipriani A. et al. Imputing missing standard deviations in meta–analyses can provide accurate results. J Clin Epidemiol 2006; 59:7–10. [PubMed] [Google Scholar]
42. Lu G., Ades A.E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23:3105–24. [PubMed] [Google Scholar]
43. Shim S.R., Kim S.J., Lee J. et al. Network meta-analysis: application and practice using R software. Epidemiol Health 2019; 41:e2019013. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
44. Rhodes KM, Turner RM, Higgins JP. Predictive distributions were developed for the extent of heterogeneity in meta-analyses of continuous outcome data. J Clin Epidemiol 2015; 68:52–60. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
45. Nosè M., Tansella M., Thornicroft G. et al. Is the Defined Daily Dose system a reliable tool for standardizing antipsychotic dosages? Int Clin Psychopharmacol 2008; 23:287–90. [PubMed] [Google Scholar]
46. Cipriani A., Higgins J.P., Geddes J.R. et al. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. Ann Intern Med 2013; 159:130–7. [PubMed] [Google Scholar]
47. Bucher H.C., Guyatt G.H., Griffith L.E. et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50:683–91. [PubMed] [Google Scholar]
48. Shih M.C., Tu Y.K. An evidence-splitting approach to evaluation of direct-indirect evidence inconsistency in network meta–analysis. Res Synth Methods 2021; 12:226–38. [PubMed] [Google Scholar]
49. Higgins J.P., Jackson D., Barrett J.K. et al. Consistency and inconsistency in network meta–analysis: concepts and models for multi-arm studies. Res Synth Methods 2012; 3:98–110. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
50. Veroniki A.A., Vasiliadis H.S., Higgins J.P. et al. Evaluation of inconsistency in networks of interventions. Int J Epidemiol 2013; 42:332–45. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
51. Jackson D., Barrett J.K., Rice S. et al. A design-by-treatment interaction model for network meta-analysis with random inconsistency effects. Stat Med 2014; 33:3639–54. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
52. Rücker G., Krahn U., König J. et al. netmeta: network meta–analysis using frequentist methods. https://cran.r–project.org/web/packages/netmeta/netmeta.pdf.
53. Van Valkenhoef G., Kuiper J. gemtc: network meta-analysis using Bayesian methods. https://rdrr.io/cran/gemtc.
54. Egger M., Davey Smith G., Schneider M. et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 1997; 315:629–34. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
55. Salanti G., Del Giovane C., Chaimani A. et al. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. PLoS One 2014; 9:e99682. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
56. Nikolakopoulou A., Higgins J.P.T., Papakonstantinou T. et al. CINeMA: an approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS Med 2020; 17:e1003082. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
57. Alvarez E., Ciudad A., Olivares J.M. et al. A randomized, 1-year follow-up study of olanzapine and risperidone in the treatment of negative symptoms in outpatients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2006; 26:238–49. [PubMed] [Google Scholar]
58. Arato M., O'Connor R., Meltzer H.Y. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. Int Clin Psychopharmacol 2002; 17:207–15. [PubMed] [Google Scholar]
59. Bai Y.M., Yu S.C., Chen J.Y. et al. Risperidone for pre–existing severe tardive dyskinesia: a 48-week prospective follow-up study. Int Clin Psychopharmacol 2005; 20:79–85. [PubMed] [Google Scholar]
60. Beasley C.M., Sutton V.K., Hamilton S.H. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of olanzapine in the prevention of psychotic relapse. J Clin Psychopharmacol 2003; 23:582–94. [PubMed] [Google Scholar]
61. Berwaerts J., Liu Y., Gopal S. et al. Efficacy and safety of the 3-month formulation of paliperidone palmitate vs placebo for relapse prevention of schizophrenia: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2015; 72:830–9. [PubMed] [Google Scholar]
62. Bozzatello P., Bellino S., Mancini I. et al. Effects on satisfaction and service engagement of paliperidone palmitate compared with oral paliperidone in patients with schizophrenia: an open label randomized controlled trial. Clin Drug Investig 2019; 39:169–78. [Google Scholar]
63. Buchanan R.W., Panagides J., Zhao J. et al. Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2012; 32:36–45. [Google Scholar]
64. Charalampous K.D., Thornby J., Ford B.K. et al. Penfluridol versus oral fluphenazine in the maintenance treatment of chronic schizophrenics. Curr Ther Res Clin Exp 1977; 21:215–23. [PubMed] [Google Scholar]
65. Chen E.Y., Hui C.L., Lam M.M. et al. Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: randomised controlled trial. BMJ 2010; 341:c4024. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
66. Chouinard G., Annable L., Campbell W. et al. A double–blind, controlled clinical trial of haloperidol decanoate and fluphenazine decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. Psychopharmacol Bull 1984; 20:108–9. [PubMed] [Google Scholar]
67. Chue P., Eerdekens M., Augustyns I. et al. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. Eur Neuropsychopharmacol 2005; 15:111–7. [PubMed] [Google Scholar]
68. Citrome L., Cucchiaro J., Sarma K. et al. Long–term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12–month, double–blind, active–controlled study. Int Clin Psychopharmacol 2012; 27:165–76. [PubMed] [Google Scholar]
69. Crespo-Facorro B., Rodríguez-Sánchez J.M., Pérez-Iglesias R. et al. Neurocognitive effectiveness of haloperidol, risperidone, and olanzapine in first-episode psychosis: a randomized, controlled 1-year follow-up comparison. J Clin Psychiatry 2009; 70:717–29. [PubMed] [Google Scholar]
70. Csernansky J.G., Mahmoud R., Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. N Engl J Med 2002; 346:16–22. [PubMed] [Google Scholar]
71. Daniel D.G., Wozniak P., Mack R.J. et al. Long–term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. Psychopharmacol Bull 1998; 34:61–9. [PubMed] [Google Scholar]
72. De Hert M., Mittoux A., He Y. et al. Metabolic parameters in the short- and long-term treatment of schizophrenia with sertindole or risperi-

done. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2011; 261:231–9. [PubMed] [Google Scholar]
73. Deberdt W., Lipkovich I., Heinloth A.N. et al. Double–blind, randomized trial comparing efficacy and safety of continuing olanzapine versus switching to quetiapine in overweight or obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Ther Clin Risk Manag 2008; 4:713–20. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
74. Giudice J.D., Clark W.G., Gocka E.F. Prevention of recidivism of schizophrenics treated with fluphenazine enanthate. Psychosomatics 1975; 16:32–6. [PubMed] [Google Scholar]
75. Dencker S.J., Frankenberg K., Malm U. et al. A controlled one-year study of pipotiazine palmitate and fluphenazine decanoate in chronic schizophrenic syndromes. Evaluation of results at 6 and 12 months' trial. Acta Psychiatr Scand 1973; 49(Suppl. 241):101–18. [Google Scholar]
76. Dencker S.J., Lepp M., Malm U. Clopenthixol and flupenthixol depot preparations in outpatient schizophrenics. I. A one year double-blind study of clopenthixol decanoate and flupenthixol palmitate. Acta Psychiatr Scand 1980; 61(Suppl. 279):10–28. [Google Scholar]
77. Detke H.C., Weiden P.J., Llorca P.M. et al. Comparison of olanzapine long-acting injection and oral olanzapine: a 2-year, randomized, open–label study in outpatients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2014; 34:426–34. [PubMed] [Google Scholar]
78. Durgam S., Earley W., Li R. et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Schizophr Res 2016; 176:264–71. [PubMed] [Google Scholar]
79. Fleischhacker W.W., Baker R.A., Eramo A. et al. Effects of aripiprazole once-monthly on symptoms and functioning of patients with an acute episode of schizophrenia stratified by age. Neuropsychopharmacology 2014; 39:S375. [Google Scholar]
80. Freeman L.S., Alson E. Prolonged withdrawal of chlorpromazine in chronic patients. Dis Nerv Syst 1962; 23:522–5. [PubMed] [Google Scholar]
81. Fu D.J., Turkoz I., Simonson R.B. et al. Paliperidone palmitate once–monthly reduces risk of relapse of psychotic, depressive, and manic symptoms and maintains functioning in a double-blind, randomized study of schizoaffective disorder. J Clin Psychiatry 2015; 76:253–62. [PubMed] [Google Scholar]
82. Gaebel W., Schreiner A., Bergmans P. et al. Relapse prevention in schizophrenia and schizoaffective disorder with risperidone long-acting injectable vs quetiapine: results of a long-term, open-label, randomized clinical trial. Neuropsychopharmacology 2010; 35:2367–77. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
83. Gallant D.M., Mielke D.H., Spirtes M.A. et al. Penfluridol: an efficacious long-acting oral antipsychotic compound. Am J Psychiatry 1974; 131:699–702. [PubMed] [Google Scholar]
84. Gerlach J., Kramp P., Kristjansen P. et al. Peroral and parenteral administration of long-acting neuroleptics: a double–blind study of penfluridol compared to flupenthixol decanoate in the treatment of schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1975; 52:132–44. [PubMed] [Google Scholar]
85. Gitlin M., Nuechterlein K., Subotnik K.L. et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. Am J Psychiatry 2001; 158:1835–42. [PubMed] [Google Scholar]
86. Good W.W., Sterling M., Holtzman W.H. Termination of chlorpromazine with schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1958; 115:443–8. [PubMed] [Google Scholar]
87. Goldberg J.F., Ng-Mak D., Siu C. et al. Remission and recovery associated with lurasidone in the treatment of major depressive disorder with subthreshold hypomanic symptoms (mixed features): post-hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study with longer-term extension. CNS Spectr 2017; 22:220–7. [PubMed] [Google Scholar]
88. Green A.I., Brunette M.F., Dawson R. et al. Long-acting injectable vs oral risperidone for schizophrenia and co-occurring alcohol use disorder: a randomized trial. J Clin Psychiatry 2015; 76:1359–65. [PubMed] [Google Scholar]
89. Gross H.S. A double-blind comparison of once-a-day pimozide, trifluoperazine, and placebo in the maintenance care of chronic schizophrenic outpatients. Curr Ther Res Clin Exp 1974; 16:696–705. [PubMed] [Google Scholar]
90. Hershon H.I., Kennedy P.F., McGuire R.J. Persistence of extra-pyramidal disorders and psychiatric relapse after withdrawal of long–term phenothiazine therapy. Br J Psychiatry 1972; 120:41–50. [PubMed] [Google Scholar]
91. Hirsch S.R., Kissling W., Bäuml J. et al. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. J Clin Psychiatry 2002; 63:516–23. [PubMed] [Google Scholar]
92. Hirsch S.R., Gaind R., Rohde P.D. et al. Outpatient maintenance of chronic schizophrenic patients with long-acting fluphenazine: double-blind placebo trial. Report to the Medical Research Council Committee on Clinical Trials in Psychiatry. Br Med J 1973; 1:633–7. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
93. Hirsch S.R.K.A., Okasha M.S., Salih M.A. Maintenance therapy in out-patient schizophrenics: a report of a double-blind trial comparison of fluphenazine decanoate and flupenthixol decanoate. Br J Psychiatry 1978; 133:370–1. [PubMed] [Google Scholar]
94. Hogarty G.E., Goldberg S.C. Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. One-year relapse rates. Arch Gen Psychiatry 1973; 28:54–64. [PubMed] [Google Scholar]
95. Hogarty G.E., Schooler N.R., Ulrich R. et al. Fluphenazine and social therapy in the aftercare of schizophrenic patients. Relapse analyses of a two-year controlled study of fluphenazine decanoate and fluphenazine hydrochloride. Arch Gen Psychiatry 1979; 36:1283–94. [PubMed] [Google Scholar]
96. Hollister L.E., Erickson G.V., Motzenbecker F.P. Trifluoperazine in chronic psychiatric patients. J Clin Exp Psychopathol Q Rev Psychiatry Neurol 1960; 21:15–24. [PubMed] [Google Scholar]
97. Hough D., Gopal S., Vijapurkar U. et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Schizophr Res 2010; 116:107–17. [PubMed] [Google Scholar]
98. Ishigooka J., Nakamura J., Fujii Y. et al. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in Asian patients with schizophrenia: a multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study versus oral aripiprazole. Schizophr Res 2015; 161:421–8. [PubMed] [Google Scholar]
99. Jolley A.G., Hirsch S.R., Morrison E. et al. Trial of brief intermittent neuroleptic prophylaxis for selected schizophrenic outpatients: clinical and social outcome at two years. BMJ 1990; 301:837–42. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
100. Kamijima K., Higuchi T., Ishigooka J. et al. Aripiprazole augmentation to antidepressant therapy in Japanese patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (ADMIRE study). J Affect Disord 2013; 151:899–905. [PubMed] [Google Scholar]
101. Kane J.M. Ziprasidone in schizophrenia: from acute treatment to long-term management. J Clin Psychiatry 2003; 64(Suppl. 19):3–5. [Google Scholar]
102. Kane J.M., Mackle M., Snow-Adami L. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of asenapine in prevention of relapse after long-term treatment of schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 2010; 13:223. [Google Scholar]
103. Kane J.M., Mackle M., Snow-Adami L. et al. A randomized placebo-controlled trial of asenapine for the prevention of relapse of schizophrenia after long-term treatment. J Clin Psychiatry 2011; 72:349–55. [PubMed] [Google Scholar]
104. Kane J.M., Sanchez R., Perry P.P. et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2012; 73:617–24. [PubMed] [Google Scholar]
105. Kaneno S., Okuma T., Yamashita et al. A double-blind comparative study on the efficacy and safety of fluphenazine decanoate (SQ10, 733) and oral haloperidol in the treatment of schizophrenic patients. Clinical Evaluation 1991; 19:15–45. [Google Scholar]
106. Kelly H.B., Freeman H.L., Banning B. et al. Clinical and social comparison of fluphenazine decanoate and flupenthixol decanoate in the community maintenance therapy of schizophrenia. Int Pharmacopsychiatry 1977; 12:54–64. [PubMed] [Google Scholar]
107. Kern R.S., Green M.F., Cornblatt B.A. et al. The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine. Psychopharmacology 2006; 187:312–20. [PubMed] [Google Scholar]
108. Kissling W., Möller H.J., Walter K. et al. Double-blind comparison of haloperidol decanoate and fluphenazine decanoate effectiveness, side-effects, dosage and serum levels during a six months' treatment for relapse prevention. Pharmacopsychiatry 1985; 18:240–5. [PubMed] [Google Scholar]

109. Kramer M., Simpson G., Maciulis V. et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 2007; 27:6–14. [PubMed] [Google Scholar]
110. Suresh Kumar P.N., Anish P.K., Rajmohan V. Olanzapine has better efficacy compared to risperidone for treatment of negative symptoms in schizophrenia. Indian J Psychiatry 2016; 58:311–6. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
111. Laties A.M., Flach A.J., Baldycheva I. et al. Cataractogenic potential of quetiapine versus risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, open-label, ophthalmologist-masked, flexible-dose, non-inferiority trial. J Psychopharmacol 2015; 29:69–79. [PubMed] [Google Scholar]
112. Lecrubier Y., Quintin P., Bouhassira M. et al. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. Acta Psychiatr Scand 2006; 114:319–27. [PubMed] [Google Scholar]
113. Leong O.K., Wong K.E., Tay W.K. et al. A comparative study of pipothiazine palmitate and fluphenazine decanoate in the maintenance of remission of schizophrenia. Singapore Med J 1989; 30:436–40. [PubMed] [Google Scholar]
114. Lundin L., Dencker S.J., Malm U. Community-based rehabilitation of schizophrenia. Nord J Psychiatry 1992; 46:121–7. [Google Scholar]
115. Macfadden W., Ma Y.-W., Haskins J.T. et al. A prospective study comparing the long-term effectiveness of injectable risperidone long-acting therapy and oral aripiprazole in patients with schizophrenia. Psychiatry 2010; 7:23–31. [Google Scholar]
116. Marder S.R., Glynn S.M., Wirshing W.C. et al. Maintenance treatment of schizophrenia with risperidone or haloperidol: 2-year outcomes. Am J Psychiatry 2003; 160:1405–12. [PubMed] [Google Scholar]
117. McEvoy J.P., Byerly M., Hamer R.M. et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. JAMA 2014; 311:1978–87. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
118. Naber D., Peuskens J., Schwarzmann N. et al. Subjective well-being in schizophrenia: a randomised controlled open-label 12-month non-inferiority study comparing quetiapine XR with risperidone (RECOVER). Eur Neuropsychopharmacol 2013; 23:1257–69. [PubMed] [Google Scholar]
119. Németh G., Laszlovszky I., Czobor P. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2017; 389:1103–13. [PubMed] [Google Scholar]
120. Nielsen J., Matz J., Mittoux A. et al. Cardiac effects of sertindole and quetiapine: analysis of ECGs from a randomized double-blind study in patients with schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol 2015; 25:303–11. [PubMed] [Google Scholar]
121. Noordsy D.L., Glynn S.M., Sugar C.A. et al. Risperidone versus olanzapine among patients with schizophrenia participating in supported employment: eighteen-month outcomes. J Psychiatr Res 2017; 95:299–307. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
122. Odejide O.A., Aderounmu A.F. Double-blind placebo substitution: withdrawal of fluphenazine decanoate in schizophrenic patients. J Clin Psychiatry 1982; 43:195–6. [PubMed] [Google Scholar]
123. Ota K.Y., Kurland A.A. A double–blind comparison of haloperidol oral concentrate, haloperidol solutabs and placebo in the treatment of chronic schizophrenia. J Clin Pharmacol New Drugs 1973; 13:99–110. [PubMed] [Google Scholar]
124. Peuskens J., Trivedi J., Malyarov S. et al. Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomized, placebo-controlled trial in clinically stable patients. Psychiatry 2007; 4:34–50. [Google Scholar]
125. Pigott T.A., Carson W.H., Saha A.R. et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. J Clin Psychiatry 2003; 64:1048–56. [PubMed] [Google Scholar]
126. Pinto R., Bannerjee A., Ghosh N. A double–blind comparison of flupenthixol decanoate and fluphenazine decanoate in the treatment of chronic schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1979; 60: 313–22. [PubMed] [Google Scholar]
127. Potkin S.G., Loze J.Y., Forray C. et al. Multidimensional assessment of functional outcomes in schizophrenia: results from QUALIFY, a head-to-head trial of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate. Int J Neuropsychopharmacol 2017; 20:40–9. [Google Scholar]
128. Potkin S.G., Weiden P.J., Loebel A.D. et al. Remission in schizophrenia: 196-week, double–blind treatment with ziprasidone vs. haloperidol. Int J Neuropsychopharmacol 2009; 12:1233–48. [PubMed] [Google Scholar]
129. Prien R.F., Levine J., Cole J.O. High dose trifluoperazine therapy in chronic schiz-ophrenia. Am J Psychiatry 1969; 126:305–13. [PubMed] [Google Scholar]
130. Purdon S.E., Jones B.D., Stip E. et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:249–58. [PubMed] [Google Scholar]
131. Quitkin F., Rifkin A., Kane J. et al. Long-acting oral vs injectable antipsychotic drugs in schizophrenics: a one-year double-blind comparison in multiple episode schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 1978; 35:889–92. [PubMed] [Google Scholar]
132. Rifkin A., Quitkin F., Klein D.F. Fluphenazine decanoate, oral fluphenazine, and placebo in treatment of remitted schizophrenics. II. Rating scale data. Arch Gen Psychiatry 1977; 34:1215–9. [PubMed] [Google Scholar]
133. Ritchie C.W., Chiu E., Harrigan S. et al. The impact upon extra-pyramidal side effects, clinical symptoms and quality of life of a switch from conventional to atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) in elderly patients with schizophrenia. Int J Geriatr Psychiatry 2003; 18:432–40. [PubMed] [Google Scholar]
134. Rui Q., Wang Y., Liang S. et al. Relapse prevention study of paliperidone extended-release tablets in Chinese patients with schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2014; 53:45–53. [PubMed] [Google Scholar]
135. Savitz A.J., Xu H., Gopal S. et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate 3-month formulation for patients with schizophrenia: a randomized, multicenter, double-blind, noninferiority study. Int J Neuropsychopharmacol 2016; 19:pyw018. [Google Scholar]
136. Schooler N.R., Levine J., Severe J.B. et al. Prevention of relapse in schizophrenia. An evaluation of fluphenazine decanoate. Arch Gen Psychiatry 1980; 37:16–24. [PubMed] [Google Scholar]
137. Schneider S.J., Kirby E.J., Itil T.M. Clinical blood chemistry values and long acting phenothiazines. Pharmacopsychiatria 1981; 14:107–14. [PubMed] [Google Scholar]
138. Schlosberg A.S.M. A comparative controlled study of two long-acting phenothiazines: pipothiazine palmitate and fluphenazine decanoate. Curr Ther Res 1978; 23:642–54. [Google Scholar]
139. Schreiner A., Niehaus D., Shuriquie N.A. et al. Metabolic effects of paliperidone extended release versus oral olanzapine in patients with schizophrenia: a prospective, randomized, controlled trial. J Clin Psychopharmacol 2012; 32:449–57. [PubMed] [Google Scholar]
140. Serafetinides E.A., Collins S., Clark M.L. Haloperidol, clopenthixol, and chlorpromazine in chronic schizophrenia. Chemically unrelated antipsychotics as therapeutic alternatives. J Nerv Ment Dis 1972; 154:31–42. [PubMed] [Google Scholar]
141. Shrivastava A., Gopa S. Comparative study of risperidone and haloperidol on clinical and psychosocial parameters in treatment of schizophrenia: a randomised open trial. Indian J Psychiatry 2000; 42: 52–6. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
142. Song Y. A double-blind control study on the effect of pipotiazine palmitate and fluphenazine decanoate in the treatment of schizophrenia. Chinese J Neurol Psychiatry 1993; 26:137–40. [Google Scholar]
143. Speller J.C., Barnes T.R., Curson D.A. et al. One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms. Amisulpride v. haloperidol. Br J Psychiatry 1997; 171:564–8. [PubMed] [Google Scholar]
144. Subotnik K.L., Casaus L.R., Ventura J. et al. Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia. A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2015; 72:822–9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
145. Tandon R., Cucchiaro J., Phillips D. et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study of lurasidone for the maintenance of efficacy in patients with schizophrenia. J Psychopharmacol 2016; 30:69–77. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
146. Voruganti L.P., Awad A.G., Parker G. et al. Cognition, functioning and quality of life in schizophrenia treatment: results of a one-year ran-

domized controlled trial of olanzapine and quetiapine. Schizophr Res 2007; 96:146–55. [PubMed] [Google Scholar]
147. Wani R.A., Dar M.A., Chandel R.K. et al. Effects of switching from olanzapine to aripiprazole on the metabolic profiles of patients with schizophrenia and metabolic syndrome: a double-blind, randomized, open-label study. Neuropsychiatr Dis Treat 2015; 11:685–93. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
148. Weiden P.J., Manning R., Wolfgang C.D. et al. A randomized trial of iloperidone for prevention of relapse in schizophrenia: the REPRIEVE study. CNS Drugs 2016; 30:735–47. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
149. Wistedt B., Koskinen T., Thelander S. et al. Zuclopenthixol decanoate and haloperidol decanoate in chronic schizophrenia: a double-blind multicentre study. Acta Psychiatr Scand 1991; 84:14–21. [PubMed] [Google Scholar]
150. Wistedt B.P. A comparative trial of haloperidol decanoate and fluphenazine decanoate in chronic schizophrenic patients. Int Clin Psychopharmacol 1986; 1(Suppl. 1):15–23. [PubMed] [Google Scholar]
151. Woggon B., Dick P., Fleischhauer H.J. et al. Comparison of the effects of pipothiazine palmitate and fluphenazine decanoate. Results of a multicenter double-blind trial. Int Pharmacopsychiatry 1977; 12:193–209. [PubMed] [Google Scholar]
152. Lilly Ely. NCT00190749. Safety study of olanzapine and a comparator in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. https://clinicaltrials.gov. [Google Scholar]
153. Janssen Ltd. NCT00236379 . A study of the effects of risperidone and olanzapine on blood glucose (sugar) in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. https://clinicaltrials.gov. [Google Scholar]
154. Janssen Ltd. NCT00253110. A comparison of risperidone with haloperidol in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. https://clinicaltrials.gov. [Google Scholar]
155. Janssen Korea Ltd. NCT00992407. An efficacy and safety study of long acting injectable risperidone and oral risperidone in participants with schizophrenia or schizoaffective disorder. https://clinicaltrials.gov.
156. Tiihonen J., Mittendorfer-Rutz E., Majak M. et al. Real–world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29823 patients with schizophrenia. JAMA Psychiatry 2017; 74:686–93. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
157. Kishimoto T., Nitta M., Borenstein M. et al. Long–acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. J Clin Psychiatry 2013; 74:957–65. [PubMed] [Google Scholar]
158. Tiihonen J., Taipale H., Mehtälä J. et al. Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia. JAMA Psychiatry 2019; 76:499–507. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
159. Kishimoto T., Hagi K., Nitta M. et al. Effectiveness of long-acting injectable vs oral antipsychotics in patients with schizophrenia: a meta-analysis of prospective and retrospective cohort studies. Schizophr Bull 2018; 44:603–19. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
160. Kishimoto T., Robenzadeh A., Leucht C. et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. Schizophr Bull 2014; 40:192–213. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
161. Haddad P.M., Kishimoto T., Correll C.U. et al. Ambiguous findings concerning potential advantages of depot antipsychotics: in search of clinical relevance. Curr Opin Psychiatry 2015; 28:216–21. [PubMed] [Google Scholar]
162. Ostuzzi G., Barbui C. Comparative effectiveness of long-acting antipsychotics: issues and challenges from a pragmatic randomised study. Epidemiol Psychiatr Sci 2016; 25:21–3. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
163. Ostuzzi G., Papola D., Gastaldon C. et al. New EMA report on paliperidone 3-month injections: taking clinical and policy decisions without an adequate evidence base. Epidemiol Psychiatr Sci 2017; 26:231–3. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
164. 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. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
165. 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. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
166. 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. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
167. Turner E.H., Knoepflmacher D., Shapley L. Publication bias in antipsychotic trials: an analysis of efficacy comparing the published literature to the US Food and Drug Administration database. PLoS Med 2012; 9:e1001189. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
168. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Washington: American Psychiatric Association, 2020. [Google Scholar]
169. World Health Organization. mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings: mental health Gap Action Programme (mhGAP) – version 2.0. Geneva: World Health Organization, 2019. [Google Scholar]
170. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults. Treatment and management. National Clinical Guideline Number 178. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014. [Google Scholar]
171. Burrone E., Gotham D., Gray A. et al. Patent pooling to increase access to essential medicines. Bull World Health Organ 2019; 97:575–7. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

DOI: 10.1002/wps.20972