

Концепция раннего вмешательства в терапии шизофрении

Г.М. Усов, Д.Ю. Коломыцев

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Изучение закономерностей естественного и модифицированного антипсихотиками течения шизофрении показало, что наиболее высокая эффективность лечения наблюдается на ранних стадиях заболевания. Это позволило сформулировать концепцию раннего вмешательства, включающего в себя терапию на этапах продрома (ультравысокий риск развития психоза) и первого психотического эпизода. В настоящее время детально разработаны организационные, терапевтические и реабилитационные вопросы оказания помощи пациентам с первым психотическим эпизодом, однако вопрос об эффективности вмешательства на этапе продрома остается дискуссионным. Существующие инструменты оценки риска развития психоза у пациентов из группы ультравысокого риска недостаточно точны, а возможности антипсихотиков в профилактике манифестации шизофрении, как минимум, ограничены. Вследствие этого интерес исследователей сосредоточен на изучении возможностей немедикаментозных вмешательств (в частности, когнитивно-поведенческой терапии) на этапе продрома, а пациентам с первым психотическим эпизодом рекомендуется проведение активной антипсихотической терапии с ранним назначением внутримышечных пролонгированных антипсихотиков второго поколения, позволяющей добиться максимальной полной редукции симптоматики и восстановления социального функционирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, раннее вмешательство, ультравысокий риск развития психоза, первый психотический эпизод, лечение шизофрении, пролонгированные внутримышечные антипсихотики

КОНТАКТЫ: Усов Григорий Михайлович, usovgm@list.ru, ORCID: 0000-0002-7619-1179
Коломыцев Дмитрий Юрьевич, docdmk@icloud.com, ORCID: 0000-0002-9330-4438

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Усов Г.М., Коломыцев Д.Ю. Концепция раннего вмешательства в терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 1. – С. 3–13. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.69.86.001

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Early Intervention Concept in Schizophrenia Treatment

G.M. Usov, D.Yu. Kolomytsev

Federal State Funded Educational Institution for Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

SUMMARY

Progress in studies of schizophrenia natural and antipsychotic-modified course indicates the highest treatment efficacy in early periods of disease: prodromal stage (ultra-high risk of psychosis) and first-episode psychosis. Due to this reason early intervention conception was argued. Nowadays different aspects of intervention for patients in and first-episode psychosis are well-investigated, but treatment in prodromal stage remain unclear. Standardized scales and tools for assessment of risk of psychosis manifestation aren't correct and antipsychotics efficacy in schizophrenia prevention at least limited. For these reasons experts focus on studying of non-drug intervention in prodromal stage (cognitive-behavioral therapy, for example) and recommend active antipsychotic therapy for patients with first-episode psychosis, including early prescribing of long-acting intramuscular second-generation antipsychotics to get optimal reduction of symptoms and functional recovery.

KEY WORDS: schizophrenia, early intervention, ultra-high risk of psychosis, first-episode psychosis, treatment of schizophrenia, long-acting intramuscular antipsychotics

CONTACTS: Grigory M. Usov: usovgm@list.ru, ORCID: 0000-0002-7619-1179
Dmitry Yu. Kolomytsev: docdmk@icloud.com, ORCID: 0000-0002-9330-4438

CITATION: Usov G.M., Kolomytsev D.Yu. Early Intervention Concept in Schizophrenia Treatment // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 1. – Pp. 3–13. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.69.86.001 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время шизофрения понимается как тяжелое хроническое психическое расстройство, протекающее в виде последовательно сменяющихся стадий: преморбидной, продромальной, первого в жизни психоза с последующим за ним периодом активного течения заболевания и резидуальной стадии [1]. На преморбидном этапе отсутствуют клинически значимые психопатологические расстройства, но уже имеются врожденные или наследственно обусловленные мозговые изменения, определяющие предрасположенность к развитию психоза, а также могут выявляться мягкие нейрокогнитивные нарушения, верифицируемые при нейропсихологическом обследовании. В интервале от препубертатного до юношеского возраста заболевание переходит в стадию продрома, на которой отсутствуют характерные для шизофрении психотические симптомы в виде бреда и галлюцинаций, а клиническая картина определяется неспецифическими проявлениями: колебаниями настроения с преобладанием депрессий, мягкими субпсихотическими (квазипсихотическими) феноменами, расстройствами мышления по типу шперрунга и ментизма и др. Развитие первого в жизни психоза знаменует наступление манифестного течения шизофрении, в котором выделяют этап первого психотического эпизода (ППЭ) длительностью до пяти лет, отличающегося высокой прогрессивностью, с последующим снижением темпов прогрессирования заболевания на протяжении примерно десяти лет. Через пятнадцать лет активного течения прогрессивность практически утрачивается и заболевание переходит в резидуальную стадию, клинические проявления которой характеризуются комбинацией негативной, остаточной продуктивной симптоматики и личностными изменениями [2]. Таким образом, в настоящее время чрезвычайно высока актуальность стратификации пациентов и разработки для них дифференцированных принципов оказания помощи [3] со специфическим для каждой стадии заболевания пропорциональным использованием ресурсов [4].

Обоснование целесообразности раннего вмешательства

Под влиянием ранних взглядов Е. Краепелина шизофрения на протяжении десятилетий воспринималась как неуклонно прогрессирующее заболевание с неблагоприятным прогнозом [5, 6], что определяло терапевтический нигилизм врачей, отсроченное назначение терапии и нерегулярное поддерживающее лечение. Такой пессимистический взгляд на шизофрению изменился под влиянием результатов трех европейских исследований, в которых оценивались отдаленные исходы заболевания. Несмотря на различия в методологии, их основные результаты оказались похожими. Они поставили под вопрос некоторые традиционные воззрения, поскольку исходы заболевания в долгосрочной перспективе более чем у половины пациентов были благоприятными, тяже-

лое инвалидизирующее течение шизофрении наблюдалось только в 14–24 % случаев, а в целом долгосрочное течение заболевания характеризовалось значительной вариабельностью проявлений [7–9]. Несколько позже было установлено, что эффективность проводимого лечения и его отдаленные результаты критическим образом зависят от периода заболевания, в котором оно проводилось. В 1980-е годы было выполнено несколько исследований, которые позволили доказать необходимость применения особых подходов к оказанию помощи молодым пациентам и сформулировать концепцию раннего вмешательства (РВ). Современные представления о РВ адресуют его к следующим стадиям развития психотического расстройства: преморбидный период (дети из группы риска), продромальный период или группа ультравысокого риска (УВР) развития психоза и первый психотический эпизод. Некоторые исследователи выделяют в качестве критически значимого периода выход из психоза [10].

Обоснование специфики раннего вмешательства с учетом особых потребностей пациентов лучше всего разработано для лиц с ППЭ. Во-первых, пациенты с ППЭ интактны в отношении предшествующей терапии, а также свободны от мозговых изменений, возникающих при длительном течении болезни, поэтому им свойственна высокая чувствительность как к терапевтическому воздействию антипсихотиков, так и к побочным эффектам. Во-вторых, с учетом максимальной прогрессивности шизофрении в первые 5 лет манифестного течения, на данном этапе необходимо наиболее интенсивное оказание помощи, включающей в себя сочетание психофармакотерапии с методами психосоциальной реабилитации. В-третьих, период ППЭ чрезвычайно важен в клинико-прогностическом отношении, поскольку именно в это время происходят не только наиболее значимые биологические, но и психологические, а также социальные изменения. При этом патологические процессы на данном этапе поддаются максимально возможной коррекции [11]. Исходя из этих и других предпосылок были сформулированы ключевые принципы терапии пациентов с ППЭ (минимально возможная нейролептическая нагрузка, стремление к максимально полному купированию психотической симптоматики и т. д.). Внедрение в практику специфических форм оказания помощи пациентам с ППЭ стало первым успешным опытом реализации концепции раннего вмешательства [12–14].

Значение длительности нелеченого психоза

Изначально изучение проблемы ППЭ было полностью сосредоточено на разработке специфических вмешательств для данных пациентов. Однако не менее важным последствием этого поиска стало определение важности понятия «длительность нелеченого психоза» (duration of untreated psychosis – DUP) как ключевого независимого фактора, определяющего неблагоприятный исход заболевания. Большая длительность нелеченого психоза (ДНП) связана

с плохим ответом на лечение, худшим контролем над симптомами и функциональным исходом заболевания [15]. Кроме того, имеется слабая, но устойчивая связь между значительной ДНП и неблагоприятным исходом заболевания, выраженностью симптомов, меньшей вероятностью достижения ремиссии и низким уровнем социального функционирования [16]. Согласно представлениям некоторых авторов, прогностически важен весь период нелеченого психоза, а не только непосредственно предшествующий впервые назначенному лечению. Качество ответа на антипсихотическую терапию также уменьшается после рецидива психоза [17].

Однозначная оценка ДНП как безусловно неблагоприятного прогностического фактора в последние годы была подвергнута ревизии. Несмотря на то что негативное влияние ДНП объясняли нейротоксическим действием психоза [18, 19], в недавно проведенных метаанализах данная гипотеза не получила подтверждения: было обнаружено лишь его влияние на отдельные когнитивные функции [20, 21]. Также высказывались предположения о том, что ДНП может быть большей у пациентов с изначально менее благоприятной формой заболевания, для которой характерно скрытное начало, выраженность апатии и низкая критичность. В недавно проведенном проспективном исследовании было показано, что в ряде случаев поздно начатое лечение менее эффективно не вследствие большей длительности ДНП, а в силу изначально неблагоприятного прогрессирующего течения заболевания. По мнению авторов, продолжительность нелеченого психоза является скорее индикатором стадии заболевания, чем предиктором исхода лечения [22].

Верификация продрома и пациенты группы ультравысокого риска развития психоза

Важным следствием изучения ДНП стал вывод о существовании у большинства пациентов до развития манифестного психоза длительного периода персистирования мягких симптомов непсихотического уровня, который получил название продрома шизофрении. Было высказано предположение, что вмешательство на препсихотической стадии минимизирует ДНП, что может привести к смягчению, отсрочке или даже полному предотвращению развития психоза [23]. К сожалению, успешная реализация модели помощи на стадии продрома затруднена, прежде всего потому, что она до сих пор квалифицируется ретроспективно в силу неспецифичности клинических проявлений [24–26].

В начале продрома доминируют мягкие негативные симптомы, такие как снижение концентрации внимания, ослабление волевых побуждений, которые сочетаются с неспецифическими симптомами в виде расстройств сна, тревоги, раздражительности. Также на этом этапе часто присутствуют аффективные симптомы, особенно депрессия. Со временем количество и тяжесть этих нарушений экспоненциально

накапливаются, и продромальная стадия завершается появлением отчетливых продуктивных психотических симптомов. По мере нарастания выраженности клинических проявлений усиливается социальная и трудовая несостоятельность пациента: своей максимальной выраженности она достигает с момента начала психоза и плохо поддается обратному развитию даже при его успешном купировании [27].

Для повышения надежности проспективной верификации продрома предлагается наряду с клиническими проявлениями учитывать дополнительные факторы риска и значимые условия развития психоза, что позволит избежать ложноположительных решений о необходимости назначения антипсихотиков. В середине 1990-х годов были предложены критерии для выявления лиц с повышенным риском развития психоза в ближайшем будущем. Эти критерии ультравысокого риска (УВР) основаны на комбинации эпидемиологических данных и известных факторов риска развития психоза и включают в себя [28, 29]:

- возраст от 14 до 30 лет, поскольку в этот период жизни наиболее высок риск развития психотических расстройств, и
- обращение за медицинской помощью, поскольку у молодых людей, которых не беспокоят симптомы и не отмечается связанное с ними снижение социального функционирования, гораздо ниже риск развития тяжелого расстройства в ближайшем будущем, и
- наличие мягких (аттенуированных) продуктивных психотических симптомов, или
- наличие в прошлом кратковременных психотических симптомов, разрешившихся спонтанно, или
- наличие психотических расстройств у родственников в сочетании с недавно начавшимся ухудшением социального функционирования у обследуемого.

В дальнейшем критерии совершенствовались, и к настоящему времени разработан и валидизирован в международных исследованиях ряд скрининговых инструментов для диагностики продромальной стадии шизофрении: Комплексная шкала оценки психического состояния, подверженного риску (Comprehensive Assessment of the At-Risk Mental State – CAARMS) [30], Структурированное интервью для выявления продромальных симптомов (Structured Interview for Prodromal Symptoms – SIPS), Шкала продромальных симптомов (Scale of Prodromal Symptoms – SOPS) [31], Шкала оценки склонности к шизофрении (Schizophrenia Proneness Instrument – SPI) [32]. Первые три шкалы направлены на оценку разнообразных факторов риска, в то время как SPI опирается на широкий спектр симптомов и нейрокогнитивных особенностей пациентов, разделяя продром на ранние и поздние стадии.

В шкале SIPS выделяют три основных критерия УВР или критерии риска развития психоза (COPS – Criteria of psychosis risk): наличие кратковременных психотических симптомов, мягких (аттенуированных) психотических симптомов и генетического риска со снижением социального функционирования. Для диагностики УВР достаточно, чтобы как минимум один из пяти представленных симптомов (необычное содержание мышления / бредовые идеи,

подозрительность / идеи преследования, идеи грандиозности, нарушения восприятия / галлюцинации, дезорганизованная речь) присутствовал у пациента:

- в максимальной степени выраженности хотя бы несколько минут в день хотя бы раз в месяц за последние 3 месяца — синдром кратковременных психотических симптомов, *либо*
- пациент обнаруживал хотя бы один из пяти симптомов в умеренной *либо* тяжелой, но не достигающей психоза степени выраженности в течение последнего года, при этом степень их выраженности была выше, чем 12 месяцев назад, и они проявлялись не реже одного раза в неделю в течение последнего месяца — синдром ослабленного психоза, *либо*
- пациент соответствовал критериям шизотипического расстройства личности и/или у пациента имелся родственник первой степени родства с психотическим расстройством, а за последний месяц глобальная оценка социального функционирования пациента снизилась минимум на 30 % по сравнению с состоянием 12-месячной давности [33].

Названные шкалы разнятся между собой перечнем используемых симптомов и нейрокогнитивных нарушений, но для всех характерна относительно невысокая точность прогноза развития психоза – около 35–40 %. В последнее время в исследованиях наметилась тенденция к резкому снижению точности оценок – до 16 %. Это может быть объяснено как повышением эффективности проводимых ранних вмешательств (истинная профилактика развития психоза), так и включением в исследования большего числа «ложноположительных» пациентов. Повышенный риск манифестации психоза – не единственная причина пристального внимания к пациентам с УВР, поскольку они часто страдают от дистресса, нарушений социального и личностного функционирования и других психических расстройств, что влияет на качество их жизни и служит причиной обращения за помощью [34].

Из трех критериев УВР прогностическое значение в отношении развития психоза имеет только наличие мягких или кратковременных психотических симптомов. Критерий генетического риска и функционального ухудшения не так однозначно связан с риском развития психоза [35–37]. Кроме того, современные диагностические критерии УВР не обладают достаточной специфичностью [38], а группа пациентов с УВР неоднородна, что также влияет на качество прогноза и приводит к сложностям в определении наиболее эффективных вмешательств в продромальном периоде [39], поэтому точная верификация продрома шизофрении по-прежнему оказывается возможной только ретроспективно. Кроме того, критерии УВР в исследованиях применяются только к лицам, обращающимся за помощью к психиатрам. На практике они используются в работе с более широким контингентом (подростки кризисных центров, пациенты соматических больниц, старшеклассники и учащиеся колледжей и др.), что приводит к значительному снижению качества прогноза [40]. Ряд авторов также указывает на слабую сопоставимость различных исследований из-за различий критериев УВР [41].

В связи с неспецифичностью критериев УВР некоторые исследователи предлагают модель плюрипотентного риска развития психических расстройств, предполагающую повышенный риск манифестации различных заболеваний, а не только расстройств шизофренического спектра [42]. Кроме того, для пациентов из группы УВР наиболее корректной контрольной точкой оказалось развитие не только психоза, но и, гораздо чаще, непсихотических расстройств (например, тревожных расстройств и депрессии). Это позволяет более широко сформулировать актуальность раннего вмешательства у лиц из группы УВР: снижение риска развития тяжелого психического расстройства. Также предлагается рассматривать пациентов с УВР как страдающих самодостаточным психическим расстройством: синдромом «мягкого психоза». Как показывают исследования, задержки в предоставлении адекватного лечения более характерны для случаев, когда заболевание начинается в детском или подростковом возрасте (симптомы у подростков могут маскироваться под другие расстройства или распознаваться как выражение подросткового кризиса). В связи с этим для детей и подростков требуются специфические стратегии выявления УВР [37].

Качественным прорывом в повышении точности прогнозирования риска манифестации психоза может стать внедрение в практику разрабатываемого в настоящее время инновационного инструмента, работающего на основе самообучающегося алгоритма (machine learning). Над проектом PRONIA работают более 1700 ученых из пяти стран Европы и из Австралии. Исходя из общепризнанного положения о том, что у 75–90 % пациентов манифестному психозу предшествуют неспецифические ранние симптомы, ученые поставили перед собой амбициозную цель: повысить точность прогноза манифестации психоза до 90 %. Работа над проектом еще не завершена, но предварительные данные выглядят весьма обнадеживающе. Применение разработанных алгоритмов врачами позволяет достичь точности прогноза развития психоза в 73,2 % случаев (специфичность – 84,9 %, чувствительность – 61,5 %); в то время как компьютерная оценка отличалась большей чувствительностью (76,0–88,0 %) при меньшей специфичности (53,5–66,8 %). Объединение компьютерного и врачебного подходов к оценке риска развития психоза позволило добиться его точности на уровне 85,5 % (чувствительность – 84,6 %; специфичность – 86,4 %) при оптимальных расчетных показателях точности в пределах 85,9 % [43, 44].

Вмешательство на стадии продрома

Предположения о благоприятном влиянии на течение и прогноз шизофрении терапевтического вмешательства, предшествующего развитию первого манифестного психоза, высказывались еще до появления антипсихотиков. Пожалуй, наиболее известным является высказывание Henry Stack Sullivan, который предполагал, что «многие начинающиеся случаи можно

остановить до наступления полного разрыва контакта с реальностью и до возникновения необходимости госпитализации. Возможность сдвинуть психоз к более позднему возрасту может привести к более благоприятному течению болезни» [11, 45].

Исследования эффективности лечения пациентов с УВР показывают, что оно позволяет, по крайней мере, отсрочить переход от продромальной стадии к манифестации тяжелого психического расстройства [42], привести к уменьшению выраженности отдельных симптомов, но до сих пор не получено убедительных доказательств того, что оно способно предотвратить наступление манифестной стадии заболевания [46]. В связи с этим важным методологическим ограничением исследований эффективности вмешательств на этапе продрома является необходимость разработки критериев ее оценки у пациентов с УВР. Первичные и вторичные конечные точки должны отличаться от таковых при лечении манифестного психоза. В случае профилактического лечения пациентов с УВР имеется неопределенность относительно целей лечения (ослабление отдельных симптомов, предотвращение или задержка прогрессирования заболевания), отсутствие понимания патофизиологических механизмов, лежащих в основе ранних этапов болезни, а также более низкий порог приемлемого риска лечения [38].

Первые исследования эффективности РВ у пациентов УВР были выполнены с применением антипсихотиков. Неудивительно, что первой такой работой стало исследование Patrick D. McGorry из Австралии – одного из пионеров концепции раннего вмешательства и создателя первой в мире клиники первого психотического эпизода. В этом исследовании сравнивали эффективность комбинации когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) и низких доз рисперидона с «обычным» ведением пациента. По завершении первого 6-месячного периода исследования частота развития психоза была значительно ниже в группе пациентов, получавших комбинацию КПТ и антипсихотика. Однако по истечении еще одного 6-месячного периода, во время которого не проводилось вмешательства, а осуществлялось наблюдение за пациентами, различия между группами исчезли. Развитие психозов после отмены лечения отмечалось преимущественно у пациентов, которые плохо соблюдали режим приема рисперидона. В то же время у пациентов, которые соблюдали режим приема антипсихотика, психозы развивались реже даже после отмены лечения. Это исследование впервые показало, что манифестация шизофрении может быть, как минимум, сдвинута во времени (если не полностью предотвращена) в результате специфического вмешательства. Однако сочетание АВР с КПТ не позволило точно установить, какой из компонентов терапии играл ведущую роль [47].

Несколько позже в США было выполнено более сложное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором сравнивали эффективность низких доз оланзапина с плацебо на протяжении 12 месяцев лечения и последующих 12 месяцев наблюдения. Оланзапин про-

демонстрировал превосходство над плацебо в способности предотвращать развитие психоза, которое, однако, не было статистически значимым. Кроме того, прием оланзапина был сопряжен с побочными эффектами, поэтому был сделан вывод о том, что оланзапин уступает рисперидону по соотношению эффективности/безопасности на этапе продрома [48]. В открытом неконтролируемом исследовании 15 пациентов получали лечение гибкими дозами арипипразола (5–30 мг/сут) в течение 8 недель, на фоне которого отмечалось улучшение психического состояния пациентов при минимальном количестве и выраженности побочных эффектов. Не было зарегистрировано ни одного случая манифестации психоза [49]. Аналогичные результаты были получены в 12-недельном рандомизированном контролируемом исследовании амисульприда у 124 пациентов с УВР по сравнению с отсутствием фармакологического вмешательства. На фоне приема гибких доз амисульприда (50–800 мг/сут) к концу исследования отмечалось статистически более значимое уменьшение выраженности продуктивной, негативной и общей психопатологической симптоматики, а также улучшение социального функционирования, чем в контрольной группе [50].

В рамках критической оценки фактов, призванных улучшить терапию шизофрении, ведущим ученым и врачам-психиатрам из США было предложено оценить корректность утверждения «начало терапии в продромальную фазу шизофрении улучшает прогноз» [40]. Врачи высказались значительно более оптимистично, чем эксперты: 81 % практикующих психиатров согласились с данным тезисом полностью либо с незначительными оговорками, в то время как 100 % исследователей отвергли его с незначительными или существенными оговорками. Аргументируя свое решение, эксперты отметили, что точная верификация продрома до сих пор возможна лишь при ретроспективном анализе, однако попытки использования предложенных критериев для прогноза дебюта шизофрении не имеют большого успеха. Невершенство методов диагностики продромальной фазы, а также спорная эффективность назначения антипсихотиков порождают целый ряд юридических и этических проблем такого лечения.

С учетом всех перечисленных ограничений применения антипсихотиков на этапе продрома, неэффективности назначения пациентам с УВР антидепрессантов и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [51] оптимальным вмешательством, с точки зрения сочетания пользы и безопасности, является КПТ [42, 52–54]. Вместе с тем в недавно опубликованных результатах метаанализов не было показано убедительных доказательств превосходства КПТ над вмешательством, основанным на потребностях, а уровень неопределенности полученных данных в отобранных исследованиях оказался слишком высоким [55]. Некоторые авторы утверждают, что среди всех изучавшихся вмешательств (омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, зипразидон, оланзапин, арипипразол, семейная терапия, несколько протоколов КПТ, в том числе в сочетании с рисперидоном) нет ни одного, которое бы превосходило остальные

по эффективности предотвращения риска развития психоза [56, 57].

Крупный метаанализ 2021 года, в котором была продемонстрирована эффективность КПТ для профилактики развития психоза у пациентов с УВР [58], критикуется за методологические ошибки [55]. Тем не менее, несмотря на все ограничения, КПТ считается вмешательством первого выбора для пациентов с УВР, а фармакологические вмешательства приемлемы для пациентов с сопутствующими психическими расстройствами [34]. Это особенно актуально с учетом того, что частота квазипсихотических симптомов в популяции очень высока, поэтому антипсихотики не могут быть показаны всем лицам с подпороговыми психотическими симптомами. Согласно рекомендациям Европейской психиатрической ассоциации, взрослым пациентам следует назначать когнитивно-поведенческую психотерапию в качестве лечения первого выбора. Если психологические вмешательства оказываются неэффективными, их следует дополнять терапией антипсихотиками второго поколения в низких дозах, которые особенно показаны при наличии выраженной прогрессирующей симптоматики и направлены на достижение такой степени стабилизации состояния, которая может поддерживать эффективность психологических вмешательств. Таким образом, какие-либо долгосрочные назначения антипсихотиков с профилактической целью на этапе продрома не рекомендуются. Что касается эффективности психологических и фармакологических вмешательств для детей и подростков младшего возраста, то имеющихся данных недостаточно для обоснованного начала профилактического лечения [59, 60].

Лечение пациентов с первым психотическим эпизодом

Необходимость разработки специальных программ оказания психиатрической помощи для пациентов с впервые в жизни развившимся психозом признана во многих странах мира и обусловлена особыми потребностями данной группы пациентов. Специально разработанные программы раннего вмешательства для пациентов с расстройствами шизофренического спектра обеспечивают мультимодальное лечение, объединяющее психосоциальные и психофармакологические вмешательства, адаптированные для каждого пациента [11]. Важной особенностью пациентов с первым психотическим приступом шизофрении является их высокая чувствительность как к терапевтическому действию антипсихотиков, так и к побочным эффектам. Поэтому на начальных этапах заболевания рекомендуется назначать более низкие дозы препаратов на этапе купирования терапии в связи с возможностью получить хороший терапевтический эффект при уменьшении риска развития экстрапирамидной симптоматики [61, 62]. В связи с этим оптимальным считается постепенное увеличение дозы антипсихотика, позволяющее определить минимальную эффективную дозировку [14]. Проведенный метаанализ (2176 па-

циентов) показал значимое превосходство специально разработанных программ раннего вмешательства над обычным лечением по всем исследуемым параметрам: выраженности всех симптомов, достижению ремиссии и выздоровления, снижению числа и длительности госпитализаций, улучшению общего функционирования, возвращению к работе и учебе, улучшению качества жизни [63].

Несмотря на успех программ лечения и реабилитации для пациентов с ППЭ, многие авторы указывают на необходимость более дифференцированного подхода к пациентам с ППЭ [3, 64]. Только 20 % пациентов с первым психотическим эпизодом дают полный ответ на фармакотерапию, а большая их часть лишь частично отвечает на назначение антипсихотиков [65], при этом первоначальный ответ на лечение является одним из самых значимых предикторов долгосрочных результатов [66].

Благоприятный результат лечения подразумевает не только купирование продуктивной симптоматики, но и достижение «восстановления» (recovery) – более широкого понятия, которое является многомерным конструктом и включает в себя как клиническое улучшение, так и повышение качества жизни и улучшение социального функционирования пациента. На ранних этапах болезни высокая неопределенность в траектории ее течения создает серьезные сложности для оценки вероятности достижения восстановления и индивидуального прогноза [67, 68]. Риск неполного восстановления у пациентов с ППЭ связан с рядом факторов: значительная ДНП, ранний возраст начала заболевания, выраженный когнитивный дефицит и негативные симптомы, коморбидность с аффективными расстройствами, злоупотребление психоактивными веществами, мужской пол, низкая приверженность терапии [68]. Однако некоторые из перечисленных факторов могут быть модифицируемыми. Результаты 10-летнего проспективного исследования показывают, что прекращение употребления каннабиса благоприятно сказывается на долгосрочных результатах лечения. Кроме того, отказ от каннабиса на ранних этапах может отсрочить и даже предотвратить развитие заболевания [69].

Социальные факторы связаны как с развитием первого эпизода психоза, так и с восстановлением пациентов. В связи с этим обсуждаются социальные интервенции, такие как вмешательства, направленные на снижение враждебной атмосферы в семье пациента [3]. В качестве перспективного метода воздействия на неблагоприятные социальные факторы ряд исследователей разрабатывают стратегии управления «городским стрессом» [70].

В связи с особым значением раннего периода заболевания актуальной является проблема упущенных возможностей повлиять на течение заболевания на этапе ППЭ. В связи с этим обсуждается целесообразность своевременного назначения противорезистентного лечения клозапином пациентам, которым были проведены два курса безуспешного лечения различными антипсихотиками [3]. В ряде исследований показана эффективность психотерапевтических вмешательств (SRT – social recovery therapy) для повышения социальной адаптации и снижения риска

инвалидности у пациентов с формирующейся лекарственной резистентностью (в том числе в результате низкой приверженности фармакотерапии) [71, 72].

Другим способом улучшения отдаленных исходов заболевания и повышения вероятности достижения восстановления при шизофрении является своевременное назначение пролонгированных внутримышечных антипсихотиков второго поколения (АВП). Данная группа препаратов традиционно воспринимается в качестве средства первого выбора для пациентов с низкой приверженностью лечению, получающих психиатрическую помощь в амбулаторных условиях [73, 74]. Тем не менее имеются убедительные данные в пользу как можно более раннего использования пролонгированных внутримышечных АВП, а также попытки разработки критериев назначения максимальных доз антипсихотиков, комбинированной антипсихотической терапии и назначения пролонгированных форм антипсихотиков пациентам с первым психотическим эпизодом [75].

Широкие возможности для успешного применения на всех этапах лечения шизофрении, в том числе критически значимых, открывает антипсихотик палиперидон, выпускаемый в трех лекарственных формах: капсулы контролируемого высвобождения для перорального приема [76], палиперидона пальмитат для внутримышечного введения с частотой 1 раз в месяц (ПП-1М) [77] и палиперидона пальмитат для внутримышечного введения с частотой 1 раз в 3 месяца (ПП-3М) [78]. Отличительной особенностью палиперидона является возможность его применения на этапе ППЭ не только в форме капсул для перорального приема, но и в виде ПП-1М. Это связано с тем, что лечение ПП начинается с инициальной дозы, исключающей необходимость параллельного назначения терапии прикрытия пероральным антипсихотиком. Перевод пациентов с обострением на ПП в гибкой дозировке 50–150 мг после неудачной терапии пероральными антипсихотиками позволил добиться 30%-ной редукции симптоматики у 66,7 % обследованных и 50%-ной редукции – у 43,5 %. Терапия ПП ассоциировалась со значимым улучшением и по другим показателям: хорошее самочувствие, удовлетворенность лечением, улучшение нарушенных болезнью активности и социального функционирования. При этом ПП хорошо переносился и после его назначения уменьшалась выраженность экстрапирамидной симптоматики, развившейся на фоне приема других антипсихотиков [79]. Кроме того, была доказана эффективность трех доз (50, 100 и 150 мг) месячного пролонга палиперидона в купировании тяжелых обострений при шизофрении. Инициация терапии путем введения 150 мг ПП (или плацебо) в дельтовидную мышцу с повторной инъекцией на 8-й день и последующими введениями препарата 1 раз в месяц позволяет быстро достичь стабильного терапевтического уровня палиперидона в плазме крови. Поэтому терапия ПП была эффективной во всем диапазоне доз и хорошо переносилась [80].

Палиперидон, как и другие антипсихотики, проявляет более высокую эффективность при назначении на ранних сроках заболевания. Исходя из данного

правила было проведено сравнение эффективности и безопасности ПП в виде месячного пролонга (ПП-1) у пациентов с недавно установленным диагнозом шизофрении (до трех лет включительно) и длительно болеющих (более трех лет). У всех включенных в исследование пациентов предварительно добивались стабилизации состояния с помощью пероральной лекарственной формы палиперидона, с последующим переводом на ПП-1. Респонс (20 % и более редукция симптоматики) был достигнут у 71,4 % пациентов, болеющих менее трех лет, и у 59,2 % длительно болеющих. Улучшение состояния по шкале PANSS (подшкалы продуктивных, негативных и общепсихопатологических симптомов, фактор Мардера) и доля пациентов с высоким уровнем социального и личностного функционирования по шкале PSP были значимо выше в группе пациентов с недавно установленным диагнозом [81].

Поскольку конечной целью раннего вмешательства является улучшение отдаленных исходов заболевания или, в современной парадигме, достижение восстановления, целесообразным является своевременный перевод пациентов с ПП-1М на ПП-3М. Исследования показывают, что замена антипсихотика лекарственной формой большей длительности действия позволяет не только сохранить раннее достигнутое улучшения, но и способствует более эффективной профилактике рецидивов [82]. После 12-месячного курса терапии ПП-3М у пациентов, чье состояние было стабилизировано с помощью ПП-1М, приверженность лечению сохранили 95,4 % пациентов, симптоматической ремиссии к концу исследования достигли 56,8 % пациентов, а симптоматической и функциональной – 31,8 %. При этом количество пациентов, нуждающихся в госпитализации, снизилось с 13,5 % в предыдущие 12 месяцев на ПП-1 до 4,6 % на ПП-3 [83]. Плацебо-контролируемое исследование эффективности и переносимости ПП-3М у пациентов, предварительно получавших ПП-1М, подтвердило гораздо большую продолжительность периода времени до развития обострения на фоне назначения ПП-3М. Таким образом, назначение трехмесячной формы ПП 4 раза в год значимо увеличивает длительность ремиссии. ПП-3М хорошо переносится и имеет более благоприятный профиль побочных эффектов по сравнению с другими формами палиперидона [84].

Заключение

На сегодняшний день концепция РВ в узком смысле, ограниченном периодом болезни до развития манифестного психоза, остается недостаточно разработанной и нуждается в дальнейшем изучении. Точность критериев и инструментов прогноза развития психотических состояний у пациентов из группы УВР недостаточно высока, хотя в данном направлении наметился прогресс. Тем не менее расширенное понимание периода РВ, включающего в себя ППЭ, позволило переосмыслить ключевые принципы оказания психиатрической помощи данной группе пациентов. Важными результатами научных исследований, выполненных в данном направлении, стали

концептуализация ключевых понятий (например, длительность нелеченого психоза), а также определение краткосрочных и долгосрочных целей терапии: максимально полное купирование психопатологической симптоматики, длительное поддержание ремиссии, курс на достижение восстановления.

Ограниченная эффективность антипсихотиков на этапе продрома и принципиальная невозможность оценить их способность предотвращать развитие психоза в рамках существующей парадигмы актуализировала необходимость изучения возможностей психотерапевтических и психосоциальных вмешательств, что стало удачной моделью валидации биопсихосоциальной теории развития шизофре-

нии. Несмотря на чрезвычайно высокую значимость раннего периода заболевания (продром + ППЭ), он не может рассматриваться в отрыве от всей траектории развития шизофрении, что определяет необходимость соблюдения преемственности терапии и открывает широкие возможности для применения пролонгированных внутримышечных антипсихотиков второго поколения. Исследователи признают необходимость дальнейших усилий, направленных на разработку и внедрение в практику программ ранней превенции психических расстройств, целью которых является возможное предотвращение или отсрочка манифестации психоза, что особенно важно для молодых пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Nasrallah H.A., Smeltzer D.J. Contemporary diagnosis and management of the patient with schizophrenia. – 2nd ed. – Newtown, PA: Handbooks in Health Care Co., 2011.
- Smulevich A.B. Negativnyye rasstroystva v psikhopatologicheskom prostranstve shizofrenii. – M.: MEDpress-inform, 2021. – 248 с.
- Griffiths S.L., Birchwood M. A synthetic literature review on the management of emerging treatment resistance in first episode psychosis: can we move towards precision intervention and individualised care? // *Medicina (Kaunas)*. – 2020. – Vol. 56 (12). – Art. 638. – DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina56120638>
- McGorry P.D., Mei C. Early intervention in youth mental health: progress and future directions // *Evid Based Ment Health*. – 2018. – Vol. 21 (4). – Pp. 182–184. – DOI: <https://doi.org/10.1136/ebmental-2018-300060>
- Engstrom E.J., Weber M.M. The directions of psychiatric research by Emil Kraepelin. 1887 // *Hist Psychiatry*. – 2005. – Vol. 16 (63 Pt. 3). – Pp. 345–364. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0957154X05056763>
- Heckers S., Kendler K.S. The evolution of Kraepelin's nosological principles // *World Psychiatry*. – 2020. – Vol. 19 (3). – Pp. 381–388. – DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20774>
- Bleuler M. The long-term course of the schizophrenic psychoses // *Psychological Medicine*. – 1974. – Vol. 4 (3). – Pp. 244–254. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291700042926>
- Huber G., Gross G., Schüttler R., Linz M. Longitudinal studies of schizophrenic patients // *Schizophr Bull*. – 1980. – Vol. 6 (4). – Pp. 592–605. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/6.4.592>
- Ciampi L. Is there really a schizophrenia? The long-term course of psychotic phenomena // *Br J Psychiatry*. – 1984. – Vol. 145. – Pp. 636–640. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.145.6.636>
- Gaebel W. (ed.). Schizophrenia: current science and clinical practice. – 2011. – DOI: <https://doi.org/10.1002/9780470978672>
- Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь) / Под ред. И.Я. Гуровича, А.Б. Шмуклера. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2010. – 544 с.
- Усов Г.М., Шеевелева К.П. Эволюция подходов к купирующей терапии антипсихотиками первого в жизни психоза при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра [20-летнее ретроспективное исследование // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2020. – Т. 30, № 3. – С. 55–61.
- Усов Г.М. Антипсихотики второго поколения в купирующей и профилактической терапии шизофрении: критический анализ научных данных // *Современная терапия психических расстройств*. – 2020. – № 4. – С. 28–35. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.94.92.004>
- Шизофрения. Клинические рекомендации / Российское общество психиатров. – Москва, 2019. – 133 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/451_2 (дата обращения 12.02.2023).
- Murru A., Carpiniello B. Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: A review // *Neurosci Lett*. – 2018. – Vol. 669. – Pp. 59–67. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.10.003>
- Penttilä M., Jääskeläinen E., Hirvonen N., Isohanni M., Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis // *Br J Psychiatry*. – 2014. – Vol. 205 (2). – Pp. 88–94. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.127753>
- Takeuchi H., Siu C., Remington G. et al. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second- episode schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 44. – Pp. 1036–1042.
- Goff D.C., Zeng B., Ardekani B.A. et al. Association of hippocampal atrophy with duration of untreated psychosis and molecular biomarkers during initial antipsychotic treatment of first-episode psychosis // *JAMA Psychiatry*. – 2018. – Vol. 75. – Pp. 370–378.
- Nasrallah H.A., Smeltzer D.J. Contemporary diagnosis and management of the patient with schizophrenia. – 2nd ed. – Newtown, PA: Handbooks in Health Care Co., 2011.
- Smulevich A.B. Negativnyye rasstroystva v psikhopatologicheskom prostranstve shizofrenii. – M.: MEDpress-inform, 2021. – 248 с.
- Griffiths S.L., Birchwood M. A synthetic literature review on the management of emerging treatment resistance in first episode psychosis: can we move towards precision intervention and individualised care? // *Medicina (Kaunas)*. – 2020. – Vol. 56 (12). – Art. 638. – DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina56120638>
- McGorry P.D., Mei C. Early intervention in youth mental health: progress and future directions // *Evid Based Ment Health*. – 2018. – Vol. 21 (4). – Pp. 182–184. – DOI: <https://doi.org/10.1136/ebmental-2018-300060>
- Engstrom E.J., Weber M.M. The directions of psychiatric research by Emil Kraepelin. 1887 // *Hist Psychiatry*. – 2005. – Vol. 16 (63 Pt. 3). – Pp. 345–364. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0957154X05056763>
- Heckers S., Kendler K.S. The evolution of Kraepelin's nosological principles // *World Psychiatry*. – 2020. – Vol. 19 (3). – Pp. 381–388. – DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20774>
- Bleuler M. The long-term course of the schizophrenic psychoses // *Psychological Medicine*. – 1974. – Vol. 4 (3). – Pp. 244–254. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291700042926>
- Huber G., Gross G., Schüttler R., Linz M. Longitudinal studies of schizophrenic patients // *Schizophr Bull*. – 1980. – Vol. 6 (4). – Pp. 592–605. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/6.4.592>
- Ciampi L. Is there really a schizophrenia? The long-term course of psychotic phenomena // *Br J Psychiatry*. – 1984. – Vol. 145. – Pp. 636–640. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.145.6.636>
- Gaebel W. (ed.). Schizophrenia: current science and clinical practice. – 2011. – DOI: <https://doi.org/10.1002/9780470978672>
- Pervyy psikhotosheskii epizod (problemy i psikiatricheskaya pomoshch') / Pod red. I.Ya. Gurovicha, A.B. Shmuklera. – M.: ID «Medpraktika-M», 2010. – 544 s.
- Usov G.M., Sheveleva K.P. Evolyutsiya podkhodov k kupiruyushchei terapii antipsikhotikami pervogo v zhizni psikhoza pri shizofrenii i rasstroistvakh shizofrenicheskogo spektra [20-letnee retrospektivnoe issledovanie // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. – 2020. – T. 30, № 3. – S. 55–61.
- Usov G.M. Antipsikhotiki vtorogo pokoleniya v kupiruyushchei i profilakticheskoi terapii shizofrenii: kriticheskii analiz nauchnykh dannykh // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2020. – № 4. – S. 28–35. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.94.92.004>
- Shizofreniya. Klinicheskie rekomendatsii / Rossiiskoe obshchestvo psikiatrov. – Moskva, 2019. – 133 s. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/451_2 (data obrashcheniya 12.02.2023).
- Murru A., Carpiniello B. Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: A review // *Neurosci Lett*. – 2018. – Vol. 669. – Pp. 59–67. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.10.003>
- Penttilä M., Jääskeläinen E., Hirvonen N., Isohanni M., Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis // *Br J Psychiatry*. – 2014. – Vol. 205 (2). – Pp. 88–94. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.127753>
- Takeuchi H., Siu C., Remington G. et al. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second- episode schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 44. – Pp. 1036–1042.
- Goff D.C., Zeng B., Ardekani B.A. et al. Association of hippocampal atrophy with duration of untreated psychosis and molecular biomarkers during initial antipsychotic treatment of first-episode psychosis // *JAMA Psychiatry*. – 2018. – Vol. 75. – Pp. 370–378.

19. Maximo J.O., Nelson E.A., Armstrong W.P. et al. Duration of untreated psychosis correlates with brain connectivity and morphology in medication-naïve patients with first-episode psychosis // *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. – 2020. – Vol. 5. – Pp. 231–238.
20. Bora E., Yalincetin B., Akdede B.B., Alptekin K. Duration of untreated psychosis and neurocognition in first-episode psychosis: A meta-analysis // *Schizophr Res*. – 2018. – Vol. 193. – Pp. 3–10. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.021>
21. Allott K., Fraguas D., Bartholomeusz C.F. et al. Duration of untreated psychosis and neurocognitive functioning in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis // *Psychol Med*. – 2018. – Vol. 48 (10). – Pp. 1592–1607. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291717003002>
22. Jonas K.G., Fochtmann L.J., Perlman G. et al. Lead-time bias confounds association between duration of untreated psychosis and illness course in schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177 (4). – Pp. 327–334. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030324>
23. Yung A.R., Phillips L.J., McGorry P.D. et al. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia // *Br J Psychiatry*. – 1998. – Suppl. 172. – Pp. 14–20.
24. Huber G. The heterogeneous course of schizophrenia // *Schizophr Res*. – 1997. – Vol. 28. – Pp. 177–185.
25. McGorry P.D., Yung A.R., Phillips L.J. The "close-in" or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder // *Schizophr Bull*. – 2003. – Vol. 29. – Pp. 771–790.
26. Yung A.R., Phillips L.J., McGorry P.D. Treating schizophrenia in the prodromal phase. – London: Taylor and Francis, 2004.
27. Hafner H., Maurer K., Löffler W. et al. Modelling the early course of schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 2003. – Vol. 29. – Pp. 325–34.
28. Yung A.R., McGorry P.D. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects // *Aust N Z J Psychiatry*. – 1996. – Vol. 30. – Pp. 587–599.
29. Yung A.R., Phillips L.J., Yuen H.P. et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group // *Schizophr Res*. – 2003. – Vol. 60. – Pp. 21–32.
30. Yung A.R., Yuen H.P., McGorry P.D., Phillips L.J., Kelly D., Dell'Olio M. et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2005. – Vol. 39. – Pp. 964–971.
31. Miller T.J., McGlashan T.H., Rosen J.L., Cadenhead K., Cannon T., Ventura J. et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: Predictive validity, interrater reliability, and training to reliability // *Schizophr Bull*. – 2003. – Vol. 29. – Pp. 703–715.
32. Schultze-Lutter F., Addington J., Ruhrmann S., Klosterkötter J. Schizophrenia Proneness Instrument. Adult version. – Rome: Giovanni Fioriti, 2007.
33. McGlashan T.H., Walsh B.C., Woods S.W. The psychosis-risk syndrome: handbook for diagnosis and follow-up. – Oxford: Oxford University Press, 2010.
34. Lavan O., Apter A., Benaroya-Milshtein N., Fennig S. Selective PP2A Enhancement through Biased Heterotrimer Stabilization // *Harefuah*. – Vol. 2021. – Pp. 160 (2). – Pp. 104–109.
35. Schultze-Lutter F., Michel C., Schmidt S.J. et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses // *Eur Psychiatry*. – 2015. – Vol. 30 (3). – Pp. 405–416. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.010>
36. Fusar-Poli P., Cappucciati M., Borgwardt S. et al. Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: A meta-analytical stratification // *JAMA Psychiatry*. – 2016. – Vol. 73 (2). – Pp. 113–120. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2324>
37. Schultze-Lutter F., Walger P., Francini M. et al. Clinical high-risk criteria of psychosis in 8–17-year-old community subjects and inpatients not suspected of developing psychosis // *World J Psychiatry*. – 2022. – Vol. 12 (3). – Pp. 425–449. – DOI: <https://doi.org/10.5498/wjp.v12.i3.425>
38. Lieberman J.A., Small S.A., Girgis R.R. Early Detection and Preventive Intervention in Schizophrenia: From Fantasy to Reality // *Am J Psychiatry*. – 2019. – Vol. 176 (10). – Pp. 794–810. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19080865>
39. McGorry P.D., Mei C., Hartmann J., Yung A.R., Nelson B. Intervention strategies for ultra-high risk for psychosis: Progress in delaying the onset and reducing the impact of first-episode psychosis // *Schizophr Res*. – 2021. – Vol. 228. – Pp. 344–356. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.12.026>
40. Nasrallah H.A., Keshavan M.S., Benes F.M. et al. Proceedings and data from The Schizophrenia Summit: a critical appraisal to improve the management of Schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70, suppl. 1. – Pp. 4–46.
41. Schultze-Lutter F., Schimmelmann B.G., Ruhrmann S., Michel C. 'A rose is a rose is a rose', but at-risk criteria differ // *Psychopathology*. – 2013. – Vol. 46 (2). – Pp. 75–87. DOI: <https://doi.org/10.1159/000339208>
42. Nelson B., McGorry P. The prodrome of psychotic disorders: identification, prediction, and Preventive treatment [published correction appears in *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. – 2020. – Vol. 29 (2). – P. xi] // *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. – 2020. – Vol. 29 (1). – Pp. 57–69. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.08.001>
19. Maximo J.O., Nelson E.A., Armstrong W.P. et al. Duration of untreated psychosis correlates with brain connectivity and morphology in medication-naïve patients with first-episode psychosis // *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. – 2020. – Vol. 5. – Pp. 231–238.
20. Bora E., Yalincetin B., Akdede B.B., Alptekin K. Duration of untreated psychosis and neurocognition in first-episode psychosis: A meta-analysis // *Schizophr Res*. – 2018. – Vol. 193. – Pp. 3–10. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.021>
21. Allott K., Fraguas D., Bartholomeusz C.F. et al. Duration of untreated psychosis and neurocognitive functioning in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis // *Psychol Med*. – 2018. – Vol. 48 (10). – Pp. 1592–1607. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291717003002>
22. Jonas K.G., Fochtmann L.J., Perlman G. et al. Lead-time bias confounds association between duration of untreated psychosis and illness course in schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177 (4). – Pp. 327–334. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030324>
23. Yung A.R., Phillips L.J., McGorry P.D. et al. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia // *Br J Psychiatry*. – 1998. – Suppl. 172. – Pp. 14–20.
24. Huber G. The heterogeneous course of schizophrenia // *Schizophr Res*. – 1997. – Vol. 28. – Pp. 177–185.
25. McGorry P.D., Yung A.R., Phillips L.J. The "close-in" or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder // *Schizophr Bull*. – 2003. – Vol. 29. – Pp. 771–790.
26. Yung A.R., Phillips L.J., McGorry P.D. Treating schizophrenia in the prodromal phase. – London: Taylor and Francis, 2004.
27. Hafner H., Maurer K., Löffler W. et al. Modelling the early course of schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 2003. – Vol. 29. – Pp. 325–34.
28. Yung A.R., McGorry P.D. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects // *Aust N Z J Psychiatry*. – 1996. – Vol. 30. – Pp. 587–599.
29. Yung A.R., Phillips L.J., Yuen H.P. et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group // *Schizophr Res*. – 2003. – Vol. 60. – Pp. 21–32.
30. Yung A.R., Yuen H.P., McGorry P.D., Phillips L.J., Kelly D., Dell'Olio M. et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2005. – Vol. 39. – Pp. 964–971.
31. Miller T.J., McGlashan T.H., Rosen J.L., Cadenhead K., Cannon T., Ventura J. et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: Predictive validity, interrater reliability, and training to reliability // *Schizophr Bull*. – 2003. – Vol. 29. – Pp. 703–715.
32. Schultze-Lutter F., Addington J., Ruhrmann S., Klosterkötter J. Schizophrenia Proneness Instrument. Adult version. – Rome: Giovanni Fioriti, 2007.
33. McGlashan T.H., Walsh B.C., Woods S.W. The psychosis-risk syndrome: handbook for diagnosis and follow-up. – Oxford: Oxford University Press, 2010.
34. Lavan O., Apter A., Benaroya-Milshtein N., Fennig S. Selective PP2A Enhancement through Biased Heterotrimer Stabilization // *Harefuah*. – Vol. 2021. – Pp. 160 (2). – Pp. 104–109.
35. Schultze-Lutter F., Michel C., Schmidt S.J. et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses // *Eur Psychiatry*. – 2015. – Vol. 30 (3). – Pp. 405–416. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.010>
36. Fusar-Poli P., Cappucciati M., Borgwardt S. et al. Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: A meta-analytical stratification // *JAMA Psychiatry*. – 2016. – Vol. 73 (2). – Pp. 113–120. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2324>
37. Schultze-Lutter F., Walger P., Francini M. et al. Clinical high-risk criteria of psychosis in 8–17-year-old community subjects and inpatients not suspected of developing psychosis // *World J Psychiatry*. – 2022. – Vol. 12 (3). – Pp. 425–449. – DOI: <https://doi.org/10.5498/wjp.v12.i3.425>
38. Lieberman J.A., Small S.A., Girgis R.R. Early Detection and Preventive Intervention in Schizophrenia: From Fantasy to Reality // *Am J Psychiatry*. – 2019. – Vol. 176 (10). – Pp. 794–810. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19080865>
39. McGorry P.D., Mei C., Hartmann J., Yung A.R., Nelson B. Intervention strategies for ultra-high risk for psychosis: Progress in delaying the onset and reducing the impact of first-episode psychosis // *Schizophr Res*. – 2021. – Vol. 228. – Pp. 344–356. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.12.026>
40. Nasrallah H.A., Keshavan M.S., Benes F.M. et al. Proceedings and data from The Schizophrenia Summit: a critical appraisal to improve the management of Schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70, suppl. 1. – Pp. 4–46.
41. Schultze-Lutter F., Schimmelmann B.G., Ruhrmann S., Michel C. 'A rose is a rose is a rose', but at-risk criteria differ // *Psychopathology*. – 2013. – Vol. 46 (2). – Pp. 75–87. DOI: <https://doi.org/10.1159/000339208>
42. Nelson B., McGorry P. The prodrome of psychotic disorders: identification, prediction, and Preventive treatment [published correction appears in *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. – 2020. – Vol. 29 (2). – P. xi] // *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. – 2020. – Vol. 29 (1). – Pp. 57–69. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.08.001>

43. Fusar-Poli P., Salazar de Pablo G., Correll C.U. et al. Prevention of psychosis: Advances in detection, prognosis, and intervention // *JAMA Psychiatry*. – 2020. – Vol. 77 (7). – Pp. 755–765. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4779>
44. Koutsouleris N., Dwyer D.B., Degenhardt F. et al. Multimodal machine learning workflows for prediction of psychosis in patients with clinical high-risk syndromes and recent-onset depression // *JAMA Psychiatry*. – 2021. – Vol. 78 (2). – Pp. 195–209. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3604>
45. Sullivan H.S. The onset of schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 1927. – Vol. 6. – Pp. 105–134.
46. Дорофейкова М.В., Петрова Н.Н. Эффективность и целесообразность превентивной терапии психозов // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2019. – № 119 (8). – С. 108–112. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119081108>
47. McGorry P.D., Yung A.R., Phillips L.J., Yuen H.P., Francey S., Cosgrave E.M. et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms // *Arch Gen Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59. – Pp. 921–928.
48. McGlashan T.H., Zipursky R.B., Perkins D., Addington J., Miller T., Woods S.W. et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – Pp. 790–799.
49. Woods S.W., Tully E.M., Walsh B.C., Hawkins K.A., Callahan J.L., Cohen S.J. et al. Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome: an open-label pilot study // *Br J Psychiatry*. – 2007. – Suppl. 51. – Pp. s96–s101.
50. Ruhrmann S., Bechdolf A., Kuhn K.U., Wagner M., Schultze-Lutter F., Janssen B. et al. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis // *Br J Psychiatry*. – 2007. – Vol. 51. – Pp. s88–s95.
51. Van der Gaag M., Smit F., Bechdolf A. et al. Preventing a first episode of psychosis: Meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups // *Schizophr Res*. – 2013. – Vol. 149 (1–3). – Pp. 56–62. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.004>
52. Ising H.K., Smit F., Veling W. et al. Cost-effectiveness of preventing first-episode psychosis in ultra-high-risk subjects: multi-centre randomized controlled trial // *Psychol Med*. – 2015. – Vol. 45 (7). – Pp. 1435–1446. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291714002530>
53. Van der Gaag M., van den Berg D., Ising H. CBT in the prevention of psychosis and other severe mental disorders in patients with an at-risk mental state: A review and proposed next steps // *Schizophr Res*. – 2019. – Vol. 203. – Pp. 88–93. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.018>
54. Mei C., van der Gaag M., Nelson B. et al. Preventive interventions for individuals at ultra-high risk for psychosis: An updated and extended meta-analysis // *Clin Psychol Rev*. – 2021. – Vol. 86. – Art. 102005. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102005>
55. Fusar-Poli P., Radua J., Davies C., Jauhar S. Overoptimistic literature and methodological biases favoring cognitive behavioral therapy for the prevention of psychosis // *Schizophr Bull*. – 2022. – Vol. 48 (1). – Pp. 1–3. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab129>
56. Davies C., Cipriani A., Ioannidis J.P.A. et al. Lack of evidence to favor specific preventive interventions in psychosis: a network meta-analysis // *World Psychiatry*. – 2018. – Vol. 17 (2). – Pp. 196–209. – DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20526>
57. Bosnjak Kuharic D., Kekin I., Hew J., Rojnic Kuzman M., Puljak L. Interventions for prodromal stage of psychosis // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2019. – Vol. 11. – CD012236. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012236.pub2>
58. Zheng Y., Xu T., Zhu Y. et al. Cognitive behavioral therapy for prodromal stage of psychosis-outcomes for transition, functioning, distress, and quality of life: A systematic review and meta-analysis // *Schizophr Bull*. – 2022. – Vol. 48 (1). – Pp. 8–19. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab044>
59. Michel C., Toffel E., Schmidt S.J. et al. Détection et traitement précoce des sujets à haut risque clinique de psychose: définitions et recommandations [Detection and early treatment of subjects at high risk of clinical psychosis: Definitions and recommendations] // *Encephale*. – 2017. – Vol. 43 (3). – Pp. 292–297. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.01.005>
60. Schmidt S.J., Schultze-Lutter F., Schimmelmann B.G. et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses // *Eur Psychiatry*. – 2015. – Vol. 30 (3). – Pp. 388–404. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.013>
61. Шмуклер А.Б. Шизофрения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 176 с.
62. Усов Г.М., Шеевлева К.П. Эволюция подходов к купирующей терапии антипсихотиками первого в жизни психоза при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра (20-летнее ретроспективное исследование) // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2020. – Т. 30, № 3. – С. 55–61.
63. Correll C.U., Galling B., Pawar A. et al. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *JAMA Psychiatry*. – 2018. – Vol. 75 (6). – Pp. 555–565. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0623>
43. Fusar-Poli P., Salazar de Pablo G., Correll C.U. et al. Prevention of psychosis: Advances in detection, prognosis, and intervention // *JAMA Psychiatry*. – 2020. – Vol. 77 (7). – Pp. 755–765. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4779>
44. Koutsouleris N., Dwyer D.B., Degenhardt F. et al. Multimodal machine learning workflows for prediction of psychosis in patients with clinical high-risk syndromes and recent-onset depression // *JAMA Psychiatry*. – 2021. – Vol. 78 (2). – Pp. 195–209. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3604>
45. Sullivan H.S. The onset of schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 1927. – Vol. 6. – Pp. 105–134.
46. Dorofeykova M.V., Petrova N.N. Effektivnost' i tselesoobraznost' preventivnoi terapii psikhovozov // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2019. – № 119 (8). – S. 108–112. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119081108>
47. McGorry P.D., Yung A.R., Phillips L.J., Yuen H.P., Francey S., Cosgrave E.M. et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms // *Arch Gen Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59. – Pp. 921–928.
48. McGlashan T.H., Zipursky R.B., Perkins D., Addington J., Miller T., Woods S.W. et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – Pp. 790–799.
49. Woods S.W., Tully E.M., Walsh B.C., Hawkins K.A., Callahan J.L., Cohen S.J. et al. Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome: an open-label pilot study // *Br J Psychiatry*. – 2007. – Suppl. 51. – Pp. s96–s101.
50. Ruhrmann S., Bechdolf A., Kuhn K.U., Wagner M., Schultze-Lutter F., Janssen B. et al. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis // *Br J Psychiatry*. – 2007. – Vol. 51. – Pp. s88–s95.
51. Van der Gaag M., Smit F., Bechdolf A. et al. Preventing a first episode of psychosis: Meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups // *Schizophr Res*. – 2013. – Vol. 149 (1–3). – Pp. 56–62. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.004>
52. Ising H.K., Smit F., Veling W. et al. Cost-effectiveness of preventing first-episode psychosis in ultra-high-risk subjects: multi-centre randomized controlled trial // *Psychol Med*. – 2015. – Vol. 45 (7). – Pp. 1435–1446. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291714002530>
53. Van der Gaag M., van den Berg D., Ising H. CBT in the prevention of psychosis and other severe mental disorders in patients with an at-risk mental state: A review and proposed next steps // *Schizophr Res*. – 2019. – Vol. 203. – Pp. 88–93. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.018>
54. Mei C., van der Gaag M., Nelson B. et al. Preventive interventions for individuals at ultra-high risk for psychosis: An updated and extended meta-analysis // *Clin Psychol Rev*. – 2021. – Vol. 86. – Art. 102005. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102005>
55. Fusar-Poli P., Radua J., Davies C., Jauhar S. Overoptimistic literature and methodological biases favoring cognitive behavioral therapy for the prevention of psychosis // *Schizophr Bull*. – 2022. – Vol. 48 (1). – Pp. 1–3. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab129>
56. Davies C., Cipriani A., Ioannidis J.P.A. et al. Lack of evidence to favor specific preventive interventions in psychosis: a network meta-analysis // *World Psychiatry*. – 2018. – Vol. 17 (2). – Pp. 196–209. – DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20526>
57. Bosnjak Kuharic D., Kekin I., Hew J., Rojnic Kuzman M., Puljak L. Interventions for prodromal stage of psychosis // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2019. – Vol. 11. – CD012236. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012236.pub2>
58. Zheng Y., Xu T., Zhu Y. et al. Cognitive behavioral therapy for prodromal stage of psychosis-outcomes for transition, functioning, distress, and quality of life: A systematic review and meta-analysis // *Schizophr Bull*. – 2022. – Vol. 48 (1). – Pp. 8–19. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab044>
59. Michel C., Toffel E., Schmidt S.J. et al. Détection et traitement précoce des sujets à haut risque clinique de psychose: définitions et recommandations [Detection and early treatment of subjects at high risk of clinical psychosis: Definitions and recommendations] // *Encephale*. – 2017. – Vol. 43 (3). – Pp. 292–297. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.01.005>
60. Schmidt S.J., Schultze-Lutter F., Schimmelmann B.G. et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses // *Eur Psychiatry*. – 2015. – Vol. 30 (3). – Pp. 388–404. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.013>
61. Shmukler A.B. Shizofreniya. – M.: GEOTAR-Media, 2017. – 176 s.
62. Usov G.M., Sheveleva K.P. Evolyutsiya podkhodov k kupiruyushchei terapii antipsikhotikami pervogo v zhizni psikhoza pri shizofrenii i rasstroistvakh shizofrenicheskogo spektra [20-letnee retrospektivnoe issledovanie] // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. – 2020. – T. 30, № 3. – S. 55–61.
63. Correll C.U., Galling B., Pawar A. et al. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *JAMA Psychiatry*. – 2018. – Vol. 75 (6). – Pp. 555–565. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0623>

64. Albert N., Weibell M.A. The outcome of early intervention in first episode psychosis // *Int Rev Psychiatry*. – 2019. – Vol. 31 (5–6). – Pp. 413–424. – DOI: <https://doi.org/10.1080/09540261.2019.1643703>
65. Kern D.M., Cepeda M.S., Defalco F., Etropolski M. Treatment patterns and sequences of pharmacotherapy for patients diagnosed with depression in the United States: 2014 through 2019 // *BMC Psychiatry*. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 4. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2418-7>
66. Demjaha A., Lappin J.M., Stahl D. et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: Prevalence, subtypes and predictors // *Psychol Med*. – 2017. – Vol. 47 (11). – Pp. 1981–1989. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291717000435>
67. Power P. Outcome and recovery in first-episode psychosis // *Br J Psychiatry*. – 2017. – Vol. 211 (6). – Pp. 331–333. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.205492>
68. Griffiths S.L., Lalouis P.A., Wood S.J., Upthegrove R. Heterogeneity in treatment outcomes and incomplete recovery in first episode psychosis: does one size fit all? // *Transl Psychiatry*. – 2022. – Vol. 12 (1). – Art. 485. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02256-7>
69. Setién-Suero E., Neergaard K., Ortiz-García de la Foz V. et al. Stopping cannabis use benefits outcome in psychosis: findings from 10-year follow-up study in the PAFIP-cohort // *Acta Psychiatr Scand*. – 2019. – Vol. 140 (4). – Pp. 349–359. – DOI: <https://doi.org/10.1111/acps.13081>
70. Baumann P.S., Söderström O., Abrahamyan Empson L. et al. Urban remediation: A new recovery-oriented strategy to manage urban stress after first-episode psychosis // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. – 2020. – Vol. 55 (3). – Pp. 273–283. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00127-019-01795-7>
71. Fowler D., Hodgekins J., French P. et al. Social recovery therapy in combination with early intervention services for enhancement of social recovery in patients with first-episode psychosis (SUPEREDEN3): A single-blind, randomised controlled trial // *Lancet Psychiatry*. – 2018. – Vol. 5 (1). – Pp. 41–50. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30476-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30476-5)
72. Morrison A.P., Pyle M., Gumley A. et al. Cognitive behavioural therapy in clozapine-resistant schizophrenia (FOCUS): an assessor-blinded, randomised controlled trial // *Lancet Psychiatry*. – 2018. – Vol. 5 (8). – Pp. 633–643. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30184-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30184-6)
73. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
74. Мосолов С.Н. Основы психотерапии. – М.: Восток/Запад, 1996. – 288 с.
75. Gardner K.N., Nasrallah H.A. Managing first-episode psychosis: Rationale and evidence for nonstandard first-line treatments for schizophrenia // *Current Psychiatry*. – 2015. – Vol. 14 (7). – Pp. 33, 38–45.
76. Инструкция по медицинскому применению препарата Инвега, РУ ЛСР-001646/07.
77. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксеплион, РУ ЛСР-009014/10
78. Инструкция по медицинскому применению препарата Тревикта, РУ ЛП-003861.
79. Hargarter L., Cherubin P., Bergmans P. et al. Intramuscular long-acting paliperidone palmitate in acute patients with schizophrenia unsuccessfully treated with oral antipsychotics // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2015. – Vol. 58. – Pp. 1–7.
80. Pandina G.J., Lindenmayer J.-P., Lull J. et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of Paliperidone Palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2010. – Vol. 30, no. 3. – Pp. 235–244.
81. Hargarter L., Bergmans P., Cherubin P. et al. Once-monthly paliperidone palmitate in recently diagnosed and chronic non-acute patients with schizophrenia // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 17 (8). – Pp. 1043–1053. – DOI: <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1174692>
82. 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 // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 1–14. – DOI: <https://doi.org/doi:10.1093/ijnp/pyw018>
83. Garcia-Portilla M.P., Llorca P.-M., Maina G. et al. Symptomatic and functional outcomes after treatment with paliperidone palmitate 3-month formulation for 52 weeks in patients with clinically stable schizophrenia // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2020. – Vol. 10. – Pp. 1–20. – DOI: <https://doi.org/10.1177/2045125320926347>
84. 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. – Vol. 72 (8). – Pp. 830–839. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0241>
64. Albert N., Weibell M.A. The outcome of early intervention in first episode psychosis // *Int Rev Psychiatry*. – 2019. – Vol. 31 (5–6). – Pp. 413–424. – DOI: <https://doi.org/10.1080/09540261.2019.1643703>
65. Kern D.M., Cepeda M.S., Defalco F., Etropolski M. Treatment patterns and sequences of pharmacotherapy for patients diagnosed with depression in the United States: 2014 through 2019 // *BMC Psychiatry*. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 4. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2418-7>
66. Demjaha A., Lappin J.M., Stahl D. et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: Prevalence, subtypes and predictors // *Psychol Med*. – 2017. – Vol. 47 (11). – Pp. 1981–1989. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291717000435>
67. Power P. Outcome and recovery in first-episode psychosis // *Br J Psychiatry*. – 2017. – Vol. 211 (6). – Pp. 331–333. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.205492>
68. Griffiths S.L., Lalouis P.A., Wood S.J., Upthegrove R. Heterogeneity in treatment outcomes and incomplete recovery in first episode psychosis: does one size fit all? // *Transl Psychiatry*. – 2022. – Vol. 12 (1). – Art. 485. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02256-7>
69. Setién-Suero E., Neergaard K., Ortiz-García de la Foz V. et al. Stopping cannabis use benefits outcome in psychosis: findings from 10-year follow-up study in the PAFIP-cohort // *Acta Psychiatr Scand*. – 2019. – Vol. 140 (4). – Pp. 349–359. – DOI: <https://doi.org/10.1111/acps.13081>
70. Baumann P.S., Söderström O., Abrahamyan Empson L. et al. Urban remediation: A new recovery-oriented strategy to manage urban stress after first-episode psychosis // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. – 2020. – Vol. 55 (3). – Pp. 273–283. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00127-019-01795-7>
71. Fowler D., Hodgekins J., French P. et al. Social recovery therapy in combination with early intervention services for enhancement of social recovery in patients with first-episode psychosis (SUPEREDEN3): A single-blind, randomised controlled trial // *Lancet Psychiatry*. – 2018. – Vol. 5 (1). – Pp. 41–50. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30476-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30476-5)
72. Morrison A.P., Pyle M., Gumley A. et al. Cognitive behavioural therapy in clozapine-resistant schizophrenia (FOCUS): an assessor-blinded, randomised controlled trial // *Lancet Psychiatry*. – 2018. – Vol. 5 (8). – Pp. 633–643. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30184-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30184-6)
73. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
74. Mosolov S.N. Osnovy psikhofarmakoterapii. – M.: Vostok/Zapad, 1996. – 288 s.
75. Gardner K.N., Nasrallah H.A. Managing first-episode psychosis: Rationale and evidence for nonstandard first-line treatments for schizophrenia // *Current Psychiatry*. – 2015. – Vol. 14 (7). – Pp. 33, 38–45.
76. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Invega, RU LSR-001646/07.
77. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Kseplion, RU LSR-009014/10.
78. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Trevikta, RU LP-003861.
79. Hargarter L., Cherubin P., Bergmans P. et al. Intramuscular long-acting paliperidone palmitate in acute patients with schizophrenia unsuccessfully treated with oral antipsychotics // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2015. – Vol. 58. – Pp. 1–7.
80. Pandina G.J., Lindenmayer J.-P., Lull J. et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of Paliperidone Palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2010. – Vol. 30, no. 3. – Pp. 235–244.
81. Hargarter L., Bergmans P., Cherubin P. et al. Once-monthly paliperidone palmitate in recently diagnosed and chronic non-acute patients with schizophrenia // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 17 (8). – Pp. 1043–1053. – DOI: <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1174692>
82. 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 // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 1–14. – DOI: <https://doi.org/doi:10.1093/ijnp/pyw018>
83. Garcia-Portilla M.P., Llorca P.-M., Maina G. et al. Symptomatic and functional outcomes after treatment with paliperidone palmitate 3-month formulation for 52 weeks in patients with clinically stable schizophrenia // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2020. – Vol. 10. – Pp. 1–20. – DOI: <https://doi.org/10.1177/2045125320926347>
84. 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. – Vol. 72 (8). – Pp. 830–839. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0241>