

Роль современных пролонгированных антипсихотиков на ранних этапах шизофрении

Н.Н. Петрова

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ.

В обзорной статье дана клинико-патогенетическая характеристика первого эпизода шизофрении, описаны особенности терапевтического ответа и приверженности терапии у больных шизофренией с первым эпизодом. Нарушения приверженности фармакотерапии у пациентов с ранней шизофренией – одна из основных причин плохих исходов, притом что применение пролонгов может значительно улучшить комплаенс и значимо повлиять на общую эффективность длительной противорецидивной терапии. Обоснована целесообразность длительной противорецидивной антипсихотической терапии, приведены данные о применении инъекционных пролонгированных антипсихотиков второй генерации на ранних этапах течения шизофрении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, первый эпизод, комплаенс, инъекционные антипсихотики второй генерации пролонгированного действия

КОНТАКТ: petrova_nn@mail.ru

Модель выделения клинических стадий шизофрении, характеризующихся определенными анатомическими и функциональными изменениями в головном мозге, включая этап первого эпизода и хронической фазы течения, позволяет описать развитие шизофрении во времени, выбрать адекватную терапию и установить взаимосвязи между известными биомаркерами и психосоциальными факторами риска и стадией болезни [1]. Значение раннего этапа течения шизофрении трудно переоценить: первые 5 лет болезни сопряжены с высоким риском социальной дезадаптации и суицида, самостигматизацией, с долгосрочным клинико-функциональным прогнозом и особенностями реагирования на психофармакотерапию. В соответствии с действующими руководящими принципами, лечение первого эпизода шизофрении включает использование минимальной эффективной дозы антипсихотика второй генерации, когда это возможно [2–5]. Свидетельством в пользу целесообразности выделения первого эпизода психоза служит тот факт, что первый эпизод в качестве варианта течения расстройств шизофренического спектра введен в МКБ-11 [6, 7].

Еще до начала психоза у пациентов с шизофренией биологический процесс заболевания продолжается много лет. При развитии первого эпизода у пациентов, ранее не получавших лечение, по сравнению с контрольной группой здоровых лиц меньше общий объем головного мозга, объем как белого, так и серого вещества, что коррелирует со снижением интеллекта (IQ) [8]. После начала болезни превалирует утрата серого вещества, в то время как дефицит белого вещества стабилен или даже уменьшается. Повышение синтеза дофамина в стриатуме наблюдается еще до установления диагноза, обнаруживается у лиц с ультравысоким риском и возрастает у больных с первым эпизодом психоза. Когнитивные и негативные нарушения могут быть результирующей гиподисфункции NMDA-рецепторов и подострого воспаления в головном мозге; эти два механизма длительно предшествуют повышенному синтезу дофамина, отражаясь в раннем развитии когнитивной и социальной дисфункции [9].

С учетом фактора образования пациенты подросткового возраста с первым эпизодом демонстрируют нейрокогнитивный дефицит в большинстве нейропсихологических тестов в сравнении со здоровыми лицами [10]. Первый эпизод психоза – это «мозговая атака», нейротоксические эффекты психоза приводят к деградации мозговой ткани с каждым новым психотическим эпизодом, результатом чего является прогрессирующее снижение социального и профессионального функционирования больных. При первом психотическом эпизоде желудочки головного мозга расширяются примерно на 7 %, имеется потеря 1 % общего объема мозга и 3 % объема серого вещества.

Психоз связан с активацией микроглии, которая представляет собой моноцитарные клетки, проникающие через гематоэнцефалический барьер в эмбриональный период и составляющие 10–15 % всех клеток головного мозга. После активации они вызывают иммунный ответ, приводящий к нейровоспалению и окислительному стрессу. С каждым новым эпизодом психоза эти процессы разрушают вещество мозга, особенно в кортикальной области. Еще одним фактором уязвимости мозга при шизофрении является митохондриальная дисфункция. Поскольку митохондрии служат основным источником антиоксидантов (например, глутатиона), дефицит антиоксидантов увеличивает окислительный стресс, способствуя уязвимости головного мозга к потере ткани. Среди других биологических процессов, которые, как полагают, связаны с нейродегенерацией при шизофрении, – нарушение антиапоптотической сигнализации, эксайтотоксичность глутамата, длительная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (гиперкортизолемия) и гиподисфункция гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), дофаминергическая гиперактивность [11, 12].

Депрессивные расстройства, потребление психоактивных веществ и личностные дисфункции, сопровождающие первый психотический эпизод, существенно ухудшают исход состояния [13].

Нелеченый психоз негативно сказывается на нейробиологических функциях больных. Результаты

исследования Penttilä с соавт. (2014) свидетельствуют, что раннее вмешательство у пациентов с первым эпизодом оказывает благотворное влияние на долгосрочные результаты лечения болезни, в то время как отсроченный доступ к лечению или прекращение приема антипсихотических препаратов повышает риск рецидива и ухудшает клинические исходы [14]. 15-летнее проспективное исследование пациентов с первым эпизодом продемонстрировало, что при каждом рецидиве восстановление замедляется, а течение заболевания становится более тяжелым; наблюдается утрата функциональных возможностей; после приступа все сложнее вернуться к прежним показателям функционирования; формируется резистентность к лечению [15].

Принято считать, что поддерживающая терапия более эффективна, чем прекращение лечения или периодическое лечение для предотвращения рецидивов на ранних этапах течения болезни. Мета-анализ публикаций в PubMed и Scopus в период между 1 января 2000 г. и 20 мая 2015 г., посвященных рандомизированным и нерандомизированным проспективным клиническим исследованиям долгосрочных эффектов пероральных и инъекционных антипсихотиков пролонгированного действия с оценкой обострений, ремиссии, когнитивного функционирования пациентов с первым эпизодом и на этапе ранней шизофрении, выявил, что антипсихотическая терапия обеспечивает более высокий уровень ремиссии в течение года после начала терапии по сравнению с нелеченым психозом. Показано, что постоянная поддерживающая терапия более эффективна для превенции рецидива, чем прекращение терапии или нерегулярное лечение. Антипсихотическая терапия первого эпизода способствует улучшению когнитивного функционирования больных в течение двух лет. Также отмечено преимущество инъекционных пролонгов по сравнению с пероральными формами антипсихотиков в превенции рецидивов у давно болеющих пациентов [16]. Zipursky и соавт. (2014) осуществили систематический обзор и мета-анализ риска рецидива заболевания после первого психотического эпизода. Рецидив в течение первого года наблюдался у 77 % пациентов, которые прекратили антипсихотическую терапию. Этот показатель увеличился до 90 % случаев через 2 года по сравнению со средним показателем в 3 % у пациентов, которые продолжали получать поддерживающую терапию [17]. Поддерживающее лечение после первого эпизода шизофрении рассматривается как предпочтительный вариант оказания помощи даже стабильным пациентам [18].

Первые годы шизофрении считаются критическим периодом для долгосрочного прогноза заболевания. Не вызывает сомнения, что у большинства пациентов с первым эпизодом хороший или даже превосходный ответ на лечение с достижением полной ремиссии возможен при полном соблюдении режима терапии [19]. Пациенты с первым эпизодом быстро отвечают на терапию, но проблемы комплаенса приводят к частым рецидивам [20, 21], при этом несоблюдение режима лекарственной терапии представляет собой самый высокий фактор риска рецидива после первого эпизода шизофрении [22]. Прекращение приема лекарств обуславливает повышение риска рецидива в критический период раннего вмешательства (пер-

вые 2–5 лет болезни) в 5 раз [23]. По нашим данным, 80 % пациентов с первым эпизодом шизофрении достигают симптоматической лекарственной ремиссии, но в течение ближайших двух лет большинство больных переносят рецидив из-за плохой приверженности лечению [24]. Takeuchi с соавт. (2019) показали, что исходы терапии различаются при применении одних и тех же антипсихотиков при первичном и повторном приступах с учетом более высоких дозировок при втором эпизоде (48,7 vs. 10,4 % на 7-й неделе; 88,2 vs. 27,8 % на 27-й неделе, соответственно). Результаты исследования позволили авторам высказать предположение, что терапевтический ответ на антипсихотическое лечение или редуцирован, или отставлен при обострении, развившимся после эффективного купирования первого эпизода [25]. Кроме того, отмечено, что ответ на терапию при возобновлении приема антипсихотиков после самостоятельной отмены лечения хуже [26].

Некомплаенс нередко является причиной неправильной оценки эффективности терапии, необоснованной смены препарата, ошибочного причисления пациентов к категории резистентных [27, 28].

Плохая приверженность антипсихотическому лечению и отсутствие критики к болезни часто встречаются у пациентов с первым эпизодом расстройств шизофренического спектра [29]. Отмечено, что нарушение приверженности терапии в течение 1-го года лечения достигает 40–75 % случаев [30]. Известно, что число пациентов, самостоятельно прекращающих лечение на амбулаторном этапе, драматически и прогрессивно растет после этапа купирующей терапии первого эпизода [31]. Приверженность лечению и непрерывность приема антипсихотиков с самой ранней стадии заболевания может уменьшить риск рецидива и способствовать улучшению общих результатов лечения пациентов [32].

Причинами самовольного прекращения лечения считаются: побочные эффекты терапии, проблемы взаимодействия с врачом, субъективное улучшение состояния, «забывчивость» пациента, недостаточная критика к заболеванию и отсутствие поддержки со стороны семьи/социума [33, 34]. Недостаток критики способствует несоблюдению медикаментозного лечения и ведет к ухудшению состояния больного и его функционирования [35]. Нами была выявлена зависимость между выраженностью нейрокогнитивного дефицита и приверженностью терапии у пациентов с первым эпизодом шизофрении: у пациентов с большей сохранностью исполнительных функций и слухоречевой памяти уровень комплаенса выше, а пациенты с выраженным снижением когнитивных функций являются группой риска в плане несоблюдения режима медикаментозной терапии [36]. К факторам комплаентности у пациентов с первым эпизодом, по нашим данным, также относятся тяжесть побочных эффектов и характер антипсихотической терапии: уровень приверженности выше при приеме антипсихотиков второй генерации [24]. Приверженность лечению зависит от типа лекарственного средства, формулы (химического строения) действующего вещества, дозировки и частоты применения, наряду с такими индивидуальными характеристиками, как абсорбция и метаболизм, фаза болезни и уязвимость

к рецидивированию или прогрессированию заболевания [37]. Плохая приверженность пероральной антипсихотической терапии превышает 40 % [38].

Перспективы улучшения комплаенса связывают с созданием антипсихотиков с лучшей переносимостью и упрощением схемы приема антипсихотиков, что в полной мере реализовано в разработке новых форм – инъекционных антипсихотиков второй генерации пролонгированного действия (англ. *long-acting injectable antipsychotics* – LAI SGAs) [39]. В настоящее время доступные формулировки LAI SGAs включают рисперидон, оланзапин, палиперидон и арипипразол [40] и демонстрируют определенные преимущества по сравнению с пероральными формами препаратов. Эти лекарственные формы предназначены для поддержания стабильного терапевтического уровня препарата в крови в период между инъекциями (обычно каждые 2–4 недели, за исключением палиперидона пальмитата для введения один раз в 3 месяца); позволяют избежать проблем биодоступности, связанных с метаболизмом. Кроме того, применение современных инъекционных пролонгированных антипсихотиков уменьшает как необходимость напоминать пациенту о приеме лекарств, так и риск передозировки [41]. Такая терапия способствует регулярному контакту между пациентом и врачом, что является ключом к обеспечению хорошего терапевтического альянса и поддержанию эффективного контроля состояния пациента [39].

Инъекционные антипсихотические средства длительного действия открывают новые терапевтические возможности: они эффективны при шизофрении и других тяжелых психотических расстройствах, так как обеспечивают стабильный уровень препарата в крови, что приводит к снижению риска рецидива; могут лучше переноситься; имеют потенциал для улучшения комплаенса и отвечают требованиям комплексных программ реабилитации [42–44]. Конечно, LAI имеют определенные недостатки по сравнению с пероральными антипсихотиками, такие как ограничение гибкости терапии, потенциально длительный период до достижения оптимальной дозы и устойчивого состояния [40], однако достижения в результате терапии инъекционными антипсихотиками второй генерации пролонгированного действия, несомненно, преобладают, поскольку формирование качественной ремиссии с восстановлением оптимального уровня функционирования, предотвращение рецидивов являются главными условиями для социального выздоровления больного шизофренией. Так, в ходе многоцентрового натуралистического исследования (152 пациента) показаны преимущества палиперидона пальмитата по сравнению с «типовой терапией» в аспектах безопасности и антирецидивного эффекта, определяющих и ресурсосберегающий потенциал пациентов: стабилизация ремиссии способствует социальному восстановлению больных [45]. В отечественном оригинальном когортном фармакотерапевтическом исследовании сравнивались стабильные больные преимущественно параноидной формой шизофрении на этапе хронического течения двух одинаковых участков психоневрологического диспансера, в одном из которых продолжалась натуралистическая терапия (35 больных) преимущественно традиционными антипси-

хотиками, в том числе пролонгированными (13 больных), а в другом исследовании 42 пациента были переведены на рисперидон пролонгированного действия (РПД). Через 12 месяцев терапии в группе РПД число больных, достигших международных критериев ремиссии, было существенно выше (19 %), чем в контрольной группе (5,7 %), а редукция суммы баллов по PANSS составила 13,8 % против 6,8 % соответственно. В группе РПД улучшение социального и повседневного функционирования по PSP составило 15,6 %, а в контрольной группе – 4,5 %. Была выявлена статистически значимая редукция некомплаентности в группе РПД (10,5 % против 2,4 % в контрольной группе) [46, 47].

Пролонгированные инъекционные формы антипсихотиков традиционно применялись у пациентов с наиболее тяжелым психозом, плохой приверженностью, частыми госпитализациями и плохими исходами, у давно болеющих пациентов, несмотря на очевидные преимущества, которые дает их применение на ранних этапах течения шизофрении, в том числе в сравнении с пероральными формами [48]. На примере стационарных пациентов с расстройствами шизофренического спектра было показано, что пролонги были назначены менее чем половине пациентов, имевших показания к их применению. Сделан вывод о необходимости поощрять инициативы, направленные на повышение частоты назначения инъекционных пролонгированных антипсихотиков всем имеющим на это право пациентам [49].

Большинство руководств и согласительных документов по лечению шизофрении инъекционными антипсихотиками длительного действия сфокусированы на пациентах, которые не придерживаются терапии или имеют частые рецидивы заболевания из-за частичного или полного нарушения приверженности лечению [39]. В рекомендациях Британской ассоциации психофармакологов и Национального института психического здоровья место депо-препаратов в лечении первого эпизода шизофрении не определено [50, 51]. Однако национальное когортное исследование первого эпизода (Финляндия, 2588 пациентов) показало, что 58 % больных получают предписанные препараты в течение первых 30 дней после выписки из стационара, а 46 % пациентов продолжают терапию более 30 дней. Риск повторной госпитализации впервые госпитализированных пациентов с шизофренией, получающих LAI, составил одну треть риска для пациентов, получающих пероральное лечение [52].

Kishi с соавт. (2016) в систематическом обзоре и мета-анализе продемонстрировали возможность применения LAI для превенции обострения недавно начавшейся шизофрении, включая пациентов с первым приступом и диагностированных в течение 1–5 лет. Рассчитывались размеры эффекта и 95 % доверительные интервалы (95 % CIs). В анализ вошли пять рандомизированных контролируемых исследований (1022 пациента, средняя продолжительность исследования $18 \pm 7,59$ мес.), в которых сравнивались LAI антипсихотиков второй генерации (палиперидона или рисперидона) с пероральными антипсихотиками. Объединенные LAI SGAs не превзошли пероральные антипсихотики в плане предотвращения рецидива, однако результаты исследований были неоднородны.

В целом не обнаружено существенных различий между группами препаратов в улучшении показателей PANSS и прекращении лечения по всем причинам, по нежелательным явлениям и смертности, но LAI SGAs превосходили таблетированные антипсихотики с точки зрения прекращения лечения из-за неэффективности терапии и плохой приверженности пациентов [53].

Анализ клинических и социодемографических данных пациентов с первым психотическим эпизодом позволил установить, что LAI оказались эффективными в контроле симптомов, улучшили качество жизни, уменьшили экстрапирамидные побочные эффекты, т. е. способствовали достижению полной ремиссии, что было связано с лучшими исходами и прогнозом [54].

В натуралистическом длительном трехгодичном проспективном и ретроспективном исследовании 237 пациентов с первым психотическим эпизодом и сопутствующей зависимостью от психоактивных веществ было показано, что в сравнении с 206 пациентами, получавшими таблетированные антипсихотики, пациенты, получавшие инъекционные пролонги, несмотря на наличие негативных прогностических факторов, продемонстрировали более низкий уровень рецидивов (67,7 % vs. 76,7 %), больше времени находились в ремиссии (694 vs. 447 дня, $p = 0,008$), имели тенденцию к снижению частоты регоспитализаций (48,4 % vs. 57,3 %) и увеличению времени жизни вне больницы (813 vs. 619 дня, $p = 0,065$) [55].

Хотя последовательное антипсихотическое лечение представляет собой основную часть терапевтического процесса, личностно-ориентированный подход к лечению шизофрении имеет большое значение для всех аспектов терапии, включая создание и поддержание терапевтического альянса, укрепление совместного принятия решений и приверженности терапии, а также достижение выздоровления [44]. Пациент-центрированное оказание медицинской помощи включает в себя согласование приоритетов пациента и врача для выработки общего видения целей лечения [56].

По мнению Parellada и Bioque (2016), факторы, способные повлиять на решение о назначении инъекционного антипсихотика пролонгированного действия, включают предпочтения пациентов в отношении лечения инъекционными антипсихотиками пролонгированного действия, опыт несоблюдения приема пероральных препаратов, повышенный риск недостаточной приверженности терапии (например, молодой возраст, коморбидные психические расстройства, в том числе химические аддикции), недостаточную критику к заболеванию, высокий риск рецидива и/или риск агрессии и первый эпизод шизофрении, так как именно эти пациенты обычно получают наибольшую выгоду, оставаясь на лечении в ремиссии, и больше всего могут потерять в результате рецидива [57].

В работе Уео с соавт. (2017) приведена оценка уровня принятия инъекционных антипсихотиков пролонгированного действия пациентами с первым (первичные больные) и множественными эпизодами психоза и их близкими, осуществляющими уход, после краткого информирования об этих препаратах [58]. В исследовании были оценены предикторы выбора LAI у 161 пациента и 113 ухаживающих лиц. Информирование не отразилось на принятии этого

метода терапии, однако его уровень резко возрос при рассмотрении вопроса, что LAI дешевле, чем текущая пероральная терапия, и ее эффект продолжается 3 месяца. Важными факторами принятия LAI у пациентов с первыми эпизодами психоза были предшествующие знания об этих препаратах, признание важности психотропной терапии и дискомфорт из-за побочных эффектов лечения. Был сделан вывод, что определенная группа пациентов с первым и повторными психотическими эпизодами и их близкие предпочитают LAI по сравнению с получаемой пероральной терапией, при том что краткая информация об этой форме антипсихотического лечения значимо не сказывается на отношении к ней.

Таким образом, длительно действующие инъекционные антипсихотики могут быть благоприятным вариантом лечения и позволяют решить многие проблемы, связанные с приверженностью пероральной терапии. Решающее значение имеет ответ на вопрос, являются ли LAI эффективными в снижении риска нонкомплаенса у пациентов с первым психотическим эпизодом, которые представляют собой группу риска нарушения приверженности фармакотерапии, но еще не проявили такого поведения [59].

В исследовании, посвященном изучению эффективности и переносимости палиперидона пальмитата у подростков в возрасте от 15 до 18 лет с первым эпизодом шизофрении в сравнении с терапией таблетированным рисперидоном в течение 12 месяцев, были установлены лучшие показатели динамики в первой группе по PANSS, CGI-S, PSP, меньшее число госпитализаций, более высокое качество жизни при хорошей переносимости (по 5,5 % случаев гиперпролактинемии и прибавки веса) [60]. LAI схожи в возможностях профилактики обострения шизофрении, но различаются по профилю побочных эффектов. Именно различия в переносимости могут быть положены в основу индивидуализации антипсихотической терапии LAI [61].

Опыт использования палиперидона пальмитата (Ксеплиона) в реальной клинической практике свидетельствует, что препарат позволяет добиться сохранения стабильного состояния на протяжении длительного времени и достичь приемлемого уровня социального функционирования больных шизофренией, перспективен для длительного ведения больных шизофренией с первым эпизодом в амбулаторной практике. Целевой группой для назначения палиперидона пальмитата, по нашему мнению, могут служить пациенты с первым эпизодом, для которых важно улучшение личностного/социального функционирования, требующие достижения или углубления ремиссии при частичной эффективности или плохой переносимости предшествующего лечения пероральными типичными или атипичными нейролептиками [62].

Выбор и долговременное применение инъекционных пролонгированных форм атипичных антипсихотиков на ранних этапах шизофрении обоснованы научно доказательными данными о ресурсосберегающем потенциале препарата с позиций психиатрических служб (снижение нагрузки на ресурсоемкое больничное звено) и широкой социальной (предотвращение инвалидности, восстановление трудоспособности) перспективе [63]. Фармакоэкономический прогноз

длительного лечения палипериδοном пальмитатом при первом эпизоде шизофрении свидетельствует, что экономия превышает 1/5 суммарного бремени болезни [64].

Salgueiro и Segarra впервые осуществили систематический обзор публикаций в PubMed и Scopus с 1 января 2000 г. по 30 апреля 2018 г. по применению LAI SGAs у пациентов с первым психотическим эпизодом [59]. Было изучено 77 статей. Большинство клинических рекомендаций указывают на применение пролонгов у пациентов, перенесших обострения и/или повторные госпитализации из-за плохой приверженности лечению. Исходя из этого большинство клинических исследований с LAI проводились у хронически больных и только несколько исследований были осуществлены у пациентов с первым эпизодом.

Было выявлено 5 статей, которые соответствовали критериям включения и оценивали эффект LAI SGAs у пациентов с первым эпизодом в отношении ремиссии, обострения, приверженности и когнитивного функционирования (Emsley et al., 2008; Kim et al., 2008; Weiden et al., 2009, 2012; Subotnik et al., 2015). Все исследования были осуществлены с применением LAI рисперидона с гибким дозированием 25–50 мг каждые 2 недели. Отмечено, что большинство пациентов позитивно отнеслись к переходу от перорального к инъекционному препарату. Терапия LAI SGAs хорошо воспринималась пациентами, только 7 % пациентов с первым эпизодом отказались от инъекционных форм антипсихотиков [65].

В другом исследовании 73 % пациентов с первым эпизодом, которым было предложено сменить обычную пероральную антипсихотическую терапию на LAI рисперидона, согласились на изменение терапии [31, 66]. Weiden с соавт. (2009) обнаружил, что через 12 недель после начала терапии антипсихотиками большинство (89 %) пациентов с первым эпизодом, получающих инъекционный пролонгированный рисперидон, продемонстрировали хорошую приверженность фармакотерапии, в то время как только 59 % пациентов на пероральной терапии имели такой комплаенс [66].

Рандомизированное контролируемое исследование из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе показало, что у 86 пациентов с первым эпизодом психоза, которые применяли один и тот же антипсихотик в форме перорального или LAI, в конце года наблюдения была констатирована более высокая частота рецидивов в группе перорального лечения (33 %) по сравнению с группой LAI (5 %) [65].

Схожий результат был получен об уровне приверженности пациентов пероральной терапии первого психотического эпизода Kim с соавт. (2008) [67]. Через 12 месяцев наблюдения от 68 % [67] до 95 % [65] пациентов с первым эпизодом обнаруживали хорошую приверженность антипсихотической терапии. Более высокий уровень приверженности лечению на фоне терапии рисперидоном в инъекционной пролонгированной форме отразился на низком уровне обострений: от 5 % [65] до 18 % [67] в течение 12 месяцев. Инъекционный рисперидон пролонгированного действия улучшил приверженность лечению и снизил уровень обострений у пациентов с первым эпизодом по сравнению с пероральными антипсихотиками, что является ключевым

фактором в терапии психозов [68]. Более того, 84 % пациентов, получавших инъекционный рисперидон пролонгированного действия, продемонстрировали хороший клинический ответ с редукцией симптоматики не менее 50 % по PANSS и 64 % удерживали по меньшей мере 2-годовую ремиссию [69].

Два исследования первого эпизода свидетельствуют о лучшем клиническом ответе и более благоприятном течении болезни у пациентов на LAIs по сравнению с пероральной антипсихотической терапией [65, 67]. В целом лечение с помощью LAI SGAs может предложить значительные преимущества по сравнению с пероральными антипсихотиками у пациентов с первым эпизодом, особенно в отношении улучшения приверженности лечению и предотвращения рецидива и повторной госпитализации. Использование пролонгированных антипсихотиков второй генерации можно считать оправданным у пациентов с первым эпизодом расстройств шизофренического спектра [70].

На примере 13 748 больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на начальных этапах заболевания (первые 5 лет после установления диагноза) проанализированы особенности оказания психиатрической помощи в 14 территориальных образованиях Российской Федерации. Авторами показано, что число госпитализаций за весь период наблюдения составило $2,67 \pm 2,24$, более 1/3 пациентов получали галоперидол. Из числа атипичных антипсихотиков чаще всего применялся рисперидон (22,2 % пациентов). Атипичные антипсихотики пролонгированного действия составили 30 % всех назначений пролонгов, в том числе палипериδοна пальмитат был вторым по частоте использования после галоперидола деканоата. Исследование продемонстрировало значительную частоту отклонений от современных рекомендаций по ведению пациентов с первым эпизодом. Высказано предположение, что развитие специальных программ для данной категории пациентов позволит получить очевидный клинический, социальный и экономический эффекты уже на начальных этапах заболевания и особенно в долгосрочной перспективе [71].

К неудовлетворенным потребностям и перспективам психиатрической помощи в настоящее время относятся, в частности, необходимость повысить доступность инъекционных антипсихотиков второй генерации. Необходимо изменить отношение клиницистов и пациентов к LAI SGAs: это не лекарства последней инстанции, а скорее потенциальный первый шаг для обеспечения непрерывности лечения и качественной ремиссии [72]. Кроме того, открывается перспектива использования LAI SGAs для снижения выраженности когнитивного дефицита и явлений демиелинизации [73, 74].

Таким образом, в настоящее время существует достаточно данных, показывающих, что своевременное вмешательство с применением инъекционных пролонгированных форм антипсихотиков второй генерации надежно предотвращает рецидив у большинства больных шизофренией, тем самым осуществляя превенцию прогрессирующей нейродегенерации и инвалидизации. Новые исследования свидетельствуют о том, что они эффективны как при терапии первого психотического эпизода, так и для раннего начала лечения шизофрении в целом.

1. Wójciak P., Remlinger-Molenda A., Rybakowski J. Stages of the clinical course of schizophrenia-staging concept // J Psychiatr Pol. – 2016. – Vol. 50, No. 4. – P. 717–730. – DOI: 10.12740/PP/58723
2. Martinuzzi E., Barbosa S., Daoudlarian D. et al. Correction: Stratification and prediction of remission in first-episode psychosis patients: the OPTiMiSE cohort study // Translational Psychiatry. – 2019. – Vol. 9. – P. 171. – DOI: 10.1038/s41398-019-0505-7
3. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психотерапевтическая помощь при шизофрении // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М., 2018. – С. 299–328.
4. Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J., Glenthøj B., Gattaz W.F., Mosolov S. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // World J Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 13 (5). – P. 318–378.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению шизофрении. Проект 07.11.2013. Обсуждение на сайте Российского общества психиатров psychiatr.ru.
6. Reed G.M., First M.B., Kogan C.S. et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders // World Psychiatry. – 2019. – Vol. 18, No. 1. – P. 3–19. – DOI: 10.1002/wps.20611
7. Кулыгина М.А., Краснов В.Н. О проведении полевых испытаний новой версии международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем // Российский психиатрический журнал. – 2018. – № 3. – С. 4–9.
8. Rais M., Cahn W., Schnack H.G. et al. Brain volume reductions in medication-naïve patients with schizophrenia in relation to intelligence quotient // Psychol Med. – 2012. – Vol. 42. – P. 1847–1856.
9. Kahn R.S., Sommer I.E. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia // Mol Psychiatry. – 2015. – Vol. 20, No. 1. – P. 84–97.
10. Huang M. Relationship between negative symptoms and neurocognitive functions in adolescent and adult patients with first-episode schizophrenia // BMC Psychiatry. – 2016. – Vol. 16, No. 1. – P. 344.
11. Anderson K.K., Voineskos A., Mulsant B.H. The role of untreated psychosis in neurodegeneration: a review of hypothesized mechanisms of neurotoxicity in first-episode psychosis // Can J Psychiatry. – 2014. – Vol. 59 (10). – P. 513–517.
12. First-episode psychosis is a 'brain attack,' and LAIs can prevent recurrence, expert says // Frontline Medical News. – 2017. – Available at: <https://www.mdedge.com/psychiatry/article/107416/schizophrenia-other-psychotic-disorders/schizophrenia-psychotic-disorders> [accessed November 12, 2019].
13. Bugarski-Kirola D. Future prospects in the treatment of negative symptoms // European Archives of Psychiatry. Clin Neuroscience. – 2013. – Vol. 263, No. 1. – P. 23.
14. Penttilä M., Jääskeläinen E., Hirvonen N., Isohanni M., Miettinen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // Br J Psychiatry. – 2014. – No. 205. – P. 88–94.
15. Kane J.M. Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission // J Clin Psychiatry. – 2007. – No. 68 (Suppl. 14). – P. 27–30.
16. Karson C., Duffy R.A., Eramo A. et al. Long-term outcomes of antipsychotic treatment in patients with first-episode schizophrenia: a systematic review // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2016. – No. 12. – P. 57–67. DOI: 10.2147/NDT.S96392
17. Zipursky R.B., Menezes N.M., Streiner D.L. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review // Schizophr Res. – 2014. – No. 152. – P. 408–414.
18. Gaebel W., Riesbeck M., Wölwer W. et al. Relapse prevention in first-episode schizophrenia-maintenance vs intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention: Results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia // J Clin Psychiatry. – 2011. – Vol. 72, No. 2. – P. 205–218. – DOI: 10.4088/JCP.09m05459yel
19. Nasrallah H., Tandon R., Keshavan M. Beyond the facts in schizophrenia: closing the gaps in diagnosis, pathophysiology, and treatment // Epidemiol Psychiatr Sci. – 2011. – No. 20. – P. 317–327.
20. Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б. Психиатрическая помощь. Клиническое руководство. – М.: Медпрактика, 2007. – 260 с.
21. Mayoral-van Son J., de la Foz V.O., Martínez-García O. et al. Clinical outcome after antipsychotic treatment discontinuation in functionally recovered first-episode nonaffective psychosis individuals: a 3-year naturalistic follow-up study // J Clin Psychiatry. – 2016. – Vol. 77, No. 4. – P. 492–500. – DOI: 10.4088/JCP.14m09540
22. García S., Martínez-Cengotitabengoa M., López-Zurbano S. et al. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review // J Clin Psychopharmacol. – 2016. – Vol. 36, No. 4. – P. 355–371. – DOI: 10.1097/JCP.0000000000000523
23. Chien W.T., Mui J., Gray R., Cheung E. Adherence therapy versus routine psychiatric care for people with schizophrenia spectrum disorders: a randomised controlled trial // BMC Psychiatry. – 2016. – Vol. 16, No. 3. – P. 42. – DOI: 10.1186/s12888-016-0744-6
24. Петрова Н.Н., Цыренова К.А. Оценка приверженности антипсихотической терапии у пациентов с первым эпизодом шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 3. – С. 2–12.
25. 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, No. 6. – P. 1036–1042. – DOI: 10.1038/s41386-018-0278-3
26. Takeuchi H., Thiyanavadi S., Agid O., Remington G. Rapid vs. slow antipsychotic initiation in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // Schizophrenia Research. – 2018. – No. 193. – P. 29–36.
27. Velligan D.I., Wang M., Diamond P. et al. Relationships among subjective and objective measures of adherence to oral antipsychotic medications // Psychiatr Serv. – 2007. – No. 58. – P. 1187–1192.
1. Wójciak P., Remlinger-Molenda A., Rybakowski J. Stages of the clinical course of schizophrenia-staging concept // J Psychiatr Pol. – 2016. – Vol. 50, No. 4. – P. 717–730. – DOI: 10.12740/PP/58723
2. Martinuzzi E., Barbosa S., Daoudlarian D. et al. Correction: Stratification and prediction of remission in first-episode psychosis patients: the OPTiMiSE cohort study // Translational Psychiatry. – 2019. – Vol. 9. – P. 171. – DOI: 10.1038/s41398-019-0505-7
3. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E. Psikhofarmakoterapiya shizofrenii // Psikhatriya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovsogo. – M., 2018. – S. 299–328.
4. Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J., Glenthøj B., Gattaz W.F., Mosolov S. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // World J Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 13 (5). – P. 318–378.
5. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu shizofrenii. Proekt 07.11.2013. Obsuzhdenie na site Rossiiskogo obshchestva psikiatrov psychiatr.ru.
6. Reed G.M., First M.B., Kogan C.S. et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders // World Psychiatry. – 2019. – Vol. 18, No. 1. – P. 3–19. – DOI: 10.1002/wps.20611
7. Kulygina M.A., Krasnov V.N. O provedenii polevykh ispytaniy novoi versii mezhdunarodnoi statisticheskoi klassifikatsii boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em // Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal. – 2018. – № 3. – S. 4–9.
8. Rais M., Cahn W., Schnack H.G. et al. Brain volume reductions in medication-naïve patients with schizophrenia in relation to intelligence quotient // Psychol Med. – 2012. – Vol. 42. – P. 1847–1856.
9. Kahn R.S., Sommer I.E. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia // Mol Psychiatry. – 2015. – Vol. 20, No. 1. – P. 84–97.
10. Huang M. Relationship between negative symptoms and neurocognitive functions in adolescent and adult patients with first-episode schizophrenia // BMC Psychiatry. – 2016. – Vol. 16, No. 1. – P. 344.
11. Anderson K.K., Voineskos A., Mulsant B.H. The role of untreated psychosis in neurodegeneration: a review of hypothesized mechanisms of neurotoxicity in first-episode psychosis // Can J Psychiatry. – 2014. – Vol. 59 (10). – P. 513–517.
12. First-episode psychosis is a 'brain attack,' and LAIs can prevent recurrence, expert says // Frontline Medical News. – 2017. – Available at: <https://www.mdedge.com/psychiatry/article/107416/schizophrenia-other-psychotic-disorders/schizophrenia-psychotic-disorders> [accessed November 12, 2019].
13. Bugarski-Kirola D. Future prospects in the treatment of negative symptoms // European Archives of Psychiatry. Clin Neuroscience. – 2013. – Vol. 263, No. 1. – P. 23.
14. Penttilä M., Jääskeläinen E., Hirvonen N., Isohanni M., Miettinen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // Br J Psychiatry. – 2014. – No. 205. – P. 88–94.
15. Kane J.M. Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission // J Clin Psychiatry. – 2007. – No. 68 (Suppl. 14). – P. 27–30.
16. Karson C., Duffy R.A., Eramo A. et al. Long-term outcomes of antipsychotic treatment in patients with first-episode schizophrenia: a systematic review // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2016. – No. 12. – P. 57–67. DOI: 10.2147/NDT.S96392
17. Zipursky R.B., Menezes N.M., Streiner D.L. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review // Schizophr Res. – 2014. – No. 152. – P. 408–414.
18. Gaebel W., Riesbeck M., Wölwer W. et al. Relapse prevention in first-episode schizophrenia-maintenance vs intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention: Results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia // J Clin Psychiatry. – 2011. – Vol. 72, No. 2. – P. 205–218. – DOI: 10.4088/JCP.09m05459yel
19. Nasrallah H., Tandon R., Keshavan M. Beyond the facts in schizophrenia: closing the gaps in diagnosis, pathophysiology, and treatment // Epidemiol Psychiatr Sci. – 2011. – No. 20. – P. 317–327.
20. Krasnov V.N., Gurovich I.Ya., Mosolov S.N., Shmukler A.B. Psikiatricheskaya pomoshch'. Klinicheskoe rukovodstvo. – M.: Medpraktika, 2007. – 260 s.
21. Mayoral-van Son J., de la Foz V.O., Martínez-García O. et al. Clinical outcome after antipsychotic treatment discontinuation in functionally recovered first-episode nonaffective psychosis individuals: a 3-year naturalistic follow-up study // J Clin Psychiatry. – 2016. – Vol. 77, No. 4. – P. 492–500. – DOI: 10.4088/JCP.14m09540
22. García S., Martínez-Cengotitabengoa M., López-Zurbano S. et al. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review // J Clin Psychopharmacol. – 2016. – Vol. 36, No. 4. – P. 355–371. – DOI: 10.1097/JCP.0000000000000523
23. Chien W.T., Mui J., Gray R., Cheung E. Adherence therapy versus routine psychiatric care for people with schizophrenia spectrum disorders: a randomised controlled trial // BMC Psychiatry. – 2016. – Vol. 16, No. 3. – P. 42. – DOI: 10.1186/s12888-016-0744-6
24. Petrova N.N., Tsyrenova K.A. Otsenka priverzhennosti antipsikhoticheskoi terapii u patsientov s pervym epizodom shizofrenii // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv. – 2019. – № 3. – С. 2–12.
25. 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, No. 6. – P. 1036–1042. – DOI: 10.1038/s41386-018-0278-3
26. Takeuchi H., Thiyanavadi S., Agid O., Remington G. Rapid vs. slow antipsychotic initiation in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // Schizophrenia Research. – 2018. – No. 193. – P. 29–36.
27. Velligan D.I., Wang M., Diamond P. et al. Relationships among subjective and objective measures of adherence to oral antipsychotic medications // Psychiatr Serv. – 2007. – No. 58. – P. 1187–1192.

28. Мосолов С.Н. Противорецидивная терапия больных шизофренией. почему важно начинать ее на ранних этапах заболевания? // Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы Научно-практической конференция: сб. матер. / под ред. Г.П. Костюка. – М., 2018. – С. 286–306.
29. Abdel-Baki A., Ouellet-Plamondon C., Malla A. Pharmacotherapy challenges in patients with first-episode psychosis // *J Affect Disord.* – 2012. – No. 138, Suppl. – P. 3–14. – DOI: 10.1016/j.jad.2012.02.029
30. Masand P.S., Roca M., Turner M.S., Kane J.M. Partial adherence to antipsychotic medication impacts the course of illness in patients with schizophrenia: a review // *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 11, No. 4. – P. 147–154. – DOI: 10.4088/PCC.08r00612
31. Weiden P.J., Schooler N.R., Weedon J.C., Elmouchtari A., Sunakawa-McMillan A. Maintenance treatment with long-acting injectable risperidone in first-episode schizophrenia: a randomized effectiveness study // *J Clin Psychiatry.* – 2012. – Vol. 73, No. 9. – P. 1224–1233. – DOI: 10.4088/JCP.11m06905
32. Perkins D., Hamer R.M., Johnson J.L., Zipursky R.B. Predictors of antipsychotic medication adherence in patients recovering from a first psychotic episode // *Schizophrenia Research.* – Vol. 83, No. 1. – P. 53–63. – DOI: 10.1016/j.schres.2005.10.016
33. Ochoa S., López-Carrilero R. Early psychological interventions for psychosis // *World J Psychiatry.* – 2015. – Vol. 5, No. 4. – P. 362–365. – DOI: 10.5498/wjp.v5i4.362
34. Reddy K.S., Thirthalli J., Kumar C.N. et al. Treatment Discontinuation in Schizophrenia: A qualitative exploration from a Rural South Indian Community // *J Neurosci Rural Pract.* – 2017. – Vol. 8, No. 2. – P. 254–260. – DOI: 10.4103/0976-3147.203809
35. Ayesa-Arriola R., Morifñigo J.D., David A.S. et al. Lack of insight 3 years after first-episode psychosis: an unchangeable illness trait determined from first presentation? // *Schizophrenia Res.* – 2014. – Vol. 157, No. 1–3. P. 271–277. – DOI: 10.1016/j.schres.2014.05.011
36. Петрова Н.Н., Цыренова К.А. Комплаенс и когнитивное функционирование пациентов с первым эпизодом шизофрении // Российский психиатрический журнал. – 2019. – № 4. – С. 36–41. DOI: 10.24411/1560-957X-2019-11934
37. 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. – No. 12. – P. 216–226.
38. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies for biological treatment of schizophrenia. Part 2: update 2012 on the longterm treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects // *World J Biol Psychiatry.* – 2013. – No. 14. – P. 2–44.
39. Kane J.M., García-Ribera C. Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections // *Br J Psychiatry.* – 2009. – No. 195. – P. 63–67.
40. Sacchetti E., Grunze H., Leucht S., Vita A. Long-acting injection antipsychotic medications in the management of schizophrenia // *Evid Based Psychiatry Care.* – 2015. – No. 1. – P. 27–36.
41. Spanarello S., La Ferla T. The pharmacokinetics of long-acting antipsychotic medications // *Curr Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 9, No. 3. – P. 310–317.
42. Brissos S., Vegailla M.R., Taylor D., Balanzá-Martínez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: A critical appraisal // *Therapeutic Adv Psychopharm.* – 2014. – Vol. 4, No. 5. – P. 198–219. – DOI: 10.1177/2045125314540297
43. De Berardis D., Serroni N., Olivieri L. May second generation long-acting injectable antipsychotics be prescribed as a first-line treatment of first episode in patients with schizophrenia? An overview // *Research and Advances in Psychiatry.* – 2015. – Vol. 2, No. 2. – P. 48–58.
44. Stevens G.L., Dawson G., Zummo J. Clinical benefits and impact of early use of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia // *Early Interv Psychiatry.* – 2016. – Vol. 10, No. 5. – P. 365–377.
45. Любов Е.Б., Потешкин Н.М., Алексеев С.В. и соавт. Клиническая и социальная эффективность лечения шизофрении палиперидоном пальмитатом (Ксеплионом) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 1. – С. 59–66.
46. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Тсукарзи Э.Э. Стандартизированные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении: методич. указания. – М.: ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, 2017. – 73 с.
47. Correll C.U., Citrome L., Haddad P.M. et al. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence // *J Clin Psychiatry.* – 2016. – No. 77, suppl. I3. – P. 1–24.
48. Olayinka O., Oyelakin A., Cherukupally K. et al. Use of long-acting injectable antipsychotic in an inpatient unit of a Community teaching hospital // *Psychiatry Journal.* – Vol. 2019, Art. ID 8629030. – 5 p. – DOI: 10.1155/2019/8629030
49. Barnes T.R. Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology // *J Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 25. – P. 567–620.
50. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Schizophrenia: Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care (update). Final version (NICE Clinical Guideline 82). NICE. – London, 2009. – Available at: <http://www.nice.org.uk/CG82> (accessed November 11, 2019).
51. Tiihonen J., Haukka M., Taylor P. et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia // *American Journal of Psychiatry.* – 2011. – Vol. 168, No. 6. – P. 603–609.
52. Kishi T., Oya K., Iwata N. Long-acting injectable antipsychotics for the prevention of relapse in patients with recent-onset psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Psychiatry Res.* – 2016. – No. 246. – P. 750–755.
53. Cervone A., D'Onghia A., Ferrara M., Massaro C.R. M. Efficacy of IAI in first episode psychosis: an observational study-clinical reports // *Psychiatria Danubina.* – 2015. – Vol. 27, Suppl. 1. – P. 348–352.
28. Mosolov S.N. Protivoretsivnaya terapiya bol'nykh shizofreniei. pochemu vazhno nachinat' ee na rannikh etapakh zabolevaniya? // Psikhicheskoe zdorov'e cheloveka i obshchestva. Aktual'nye mezhdisziplinarnye problemy Nauchno-prakticheskaya konferentsiya: sb. mater. / pod red. G.P. Kostyuka. – M., 2018. – S. 286–306.
29. Abdel-Baki A., Ouellet-Plamondon C., Malla A. Pharmacotherapy challenges in patients with first-episode psychosis // *J Affect Disord.* – 2012. – No. 138, Suppl. – P. 3–14. – DOI: 10.1016/j.jad.2012.02.029
30. Masand P.S., Roca M., Turner M.S., Kane J.M. Partial adherence to antipsychotic medication impacts the course of illness in patients with schizophrenia: a review // *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 11, No. 4. – P. 147–154. – DOI: 10.4088/PCC.08r00612
31. Weiden P.J., Schooler N.R., Weedon J.C., Elmouchtari A., Sunakawa-McMillan A. Maintenance treatment with long-acting injectable risperidone in first-episode schizophrenia: a randomized effectiveness study // *J Clin Psychiatry.* – 2012. – Vol. 73, No. 9. – P. 1224–1233. – DOI: 10.4088/JCP.11m06905
32. Perkins D., Hamer R.M., Johnson J.L., Zipursky R.B. Predictors of antipsychotic medication adherence in patients recovering from a first psychotic episode // *Schizophrenia Research.* – Vol. 83, No. 1. – P. 53–63. – DOI: 10.1016/j.schres.2005.10.016
33. Ochoa S., López-Carrilero R. Early psychological interventions for psychosis // *World J Psychiatry.* – 2015. – Vol. 5, No. 4. – P. 362–365. – DOI: 10.5498/wjp.v5i4.362
34. Reddy K.S., Thirthalli J., Kumar C.N. et al. Treatment Discontinuation in Schizophrenia: A qualitative exploration from a Rural South Indian Community // *J Neurosci Rural Pract.* – 2017. – Vol. 8, No. 2. – P. 254–260. – DOI: 10.4103/0976-3147.203809
35. Ayesa-Arriola R., Morifñigo J.D., David A.S. et al. Lack of insight 3 years after first-episode psychosis: an unchangeable illness trait determined from first presentation? // *Schizophrenia Res.* – 2014. – Vol. 157, No. 1–3. P. 271–277. – DOI: 10.1016/j.schres.2014.05.011
36. Petrova N.N., Tsyrenova K.A. Komplains i kognitivnoe funktsionirovanie patsientov s pervym epizodom shizofrenii // Rossiiskii psikhicheskii zhurnal. – 2019. – № 4. – S. 36–41. DOI: 10.24411/1560-957X-2019-11934
37. 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. – No. 12. – P. 216–226.
38. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies for biological treatment of schizophrenia. Part 2: update 2012 on the longterm treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects // *World J Biol Psychiatry.* – 2013. – No. 14. – P. 2–44.
39. Kane J.M., García-Ribera C. Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections // *Br J Psychiatry.* – 2009. – No. 195. – P. 63–67.
40. Sacchetti E., Grunze H., Leucht S., Vita A. Long-acting injection antipsychotic medications in the management of schizophrenia // *Evid Based Psychiatry Care.* – 2015. – No. 1. – P. 27–36.
41. Spanarello S., La Ferla T. The pharmacokinetics of long-acting antipsychotic medications // *Curr Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 9, No. 3. – P. 310–317.
42. Brissos S., Vegailla M.R., Taylor D., Balanzá-Martínez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: A critical appraisal // *Therapeutic Adv Psychopharm.* – 2014. – Vol. 4, No. 5. – P. 198–219. – DOI: 10.1177/2045125314540297
43. De Berardis D., Serroni N., Olivieri L. May second generation long-acting injectable antipsychotics be prescribed as a first-line treatment of first episode in patients with schizophrenia? An overview // *Research and Advances in Psychiatry.* – 2015. – Vol. 2, No. 2. – P. 48–58.
44. Stevens G.L., Dawson G., Zummo J. Clinical benefits and impact of early use of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia // *Early Interv Psychiatry.* – 2016. – Vol. 10, No. 5. – P. 365–377.
45. Lyubov E.B., Poteshkin N.M., Alekseev S.V. i soavt. Klinicheskaya i sotsial'naya effektivnost' lecheniya shizofrenii paliperidonom pal'mitatom (Kseplionom) // Sotsial'naya i klinicheskaya psikihiatriya. – 2015. – T. 25, № 1. – S. 59–66.
46. Mosolov S.N., Potapov A.V., Tsukarzi E.E. Standartizirovannye kliniko-funktsional'nye kriterii terapevticheskoi remissii pri shizofrenii: metodich. ukazaniya. – M.: FGBU «NMITsPN im. V.P. Serbskogo» MZ RF, 2017. – 73 s.
47. Correll C.U., Citrome L., Haddad P.M. et al. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence // *J Clin Psychiatry.* – 2016. – No. 77, suppl. I3. – P. 1–24.
48. Olayinka O., Oyelakin A., Cherukupally K. et al. Use of long-acting injectable antipsychotic in an inpatient unit of a Community teaching hospital // *Psychiatry Journal.* – Vol. 2019, Art. ID 8629030. – 5 p. – DOI: 10.1155/2019/8629030
49. Barnes T.R. Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology // *J Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 25. – P. 567–620.
50. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Schizophrenia: Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care (update). Final version (NICE Clinical Guideline 82). NICE. – London, 2009. – Available at: <http://www.nice.org.uk/CG82> (accessed November 11, 2019).
51. Tiihonen J., Haukka M., Taylor P. et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia // *American Journal of Psychiatry.* – 2011. – Vol. 168, No. 6. – P. 603–609.
52. Kishi T., Oya K., Iwata N. Long-acting injectable antipsychotics for the prevention of relapse in patients with recent-onset psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Psychiatry Res.* – 2016. – No. 246. – P. 750–755.
53. Cervone A., D'Onghia A., Ferrara M., Massaro C.R. M. Efficacy of IAI in first episode psychosis: an observational study-clinical reports // *Psychiatria Danubina.* – 2015. – Vol. 27, Suppl. 1. – P. 348–352.

54. Abdel-Baki A., Thibault D., Medrano S. et al. Long-acting antipsychotic medication as first-line treatment of first-episode psychosis with comorbid substance use disorder // *Early Interv Psychiatry*. – 2019, May 24. – DOI: 10.1111/eip.12826
55. Bridges J.F., Beusterien K., Heres S. et al. Quantifying the treatment goals of people recently diagnosed with schizophrenia using best-worst scaling // *Patient Prefer Adherence*. – 2018. – No. 12. – P. 63–70. – DOI: 10.2147/PPAS152870
56. Parellada E., Bique M. Barriers to the use of long-acting injectable antipsychotics in the management of schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2016. – Vol. 30, No. 8. – P. 689–701. – DOI: 10.1007/s40263-016-0350-7
57. Yeo S.U., Park J.I., Jang J.M. et al. Acceptance rate of long-acting injection after short information: a survey in patients with first- and multiple-episode psychoses and their caregivers // *Early Interv Psychiatry*. – 2017. – Vol. 11, No. 6. – P. 509–516. – DOI: 10.1111/eip.12262
58. Salgueiro M., Segarra R. Long-acting injectable second-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a narrative review // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 34, No. 2. – P. 51–56. – DOI: 10.1097/YIC.0000000000000249
59. Petric D., Rac'ki V., Gac'N. et al. Retrospective analysis of the effectiveness and tolerability of long-acting paliperidone palmitate antipsychotic in adolescent first-episode schizophrenia patients // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29, No. 3. – P. 197–204. – DOI: 10.1089/cap.2018.0044
60. Faden J. How do we select an antipsychotic for those with schizophrenia? Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2019. – No. 1. – P. 1–5. – DOI: 10.1080/14656566.2019.1674284
61. Петрова Н.Н., Кучер Е.О. Препараты пролонгированного действия в поддерживающей терапии больных с первым психотическим эпизодом // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2014. – Т. 24, № 3. – С. 67–72.
62. Любов Е.Б. Инъекционные антипсихотики длительного действия при первом эпизоде шизофрении: клиническая перспектива (аналитический обзор) // *Российский психиатрический журнал*. – 2013. – № 6. – С. 59–69.
63. Любов Е.Б. Фармакоэкономический анализ депонированных инъекционных форм атипичных антипсихотиков при лечении шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2014. – Т. 24, вып. 1. – С. 101–105.
64. 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. – No. 72. – P. 822–829.
65. Weiden P.J., Schooler N.R., Weiden J.C. et al. A randomized controlled trial of long-acting injectable risperidone vs continuation on oral atypical antipsychotics for first-episode schizophrenia patients: initial adherence outcome // *J Clin Psychiatry*. – 2009. – No. 70. – P. 1397–1406.
66. Kim B., Lee S.H., Choi T.K. et al. Effectiveness of risperidone long-acting injection in first-episode schizophrenia: in naturalistic setting // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2008. – No. 32. – P. 1231–1235.
67. Dibonaventura M., Gabriel S., Duplay L. et al. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia // *BMC Psychiatry*. – No. 12. – P. 20.
68. Emsley R., Oosthuizen P., Koen L. et al. Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication: a study with risperidone long-acting injection // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2008. – No. 23. – P. 325–331.
69. Jeong H.G., Lee M.S. Long-acting injectable antipsychotics in first-episode schizophrenia // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2013. – Vol. 11, No. 1. – P. 1–6. – DOI: 10.9758/cpn.2013.11.1.1
70. Незнанов Н.Г., Шмуклер А.Б., Костюк Г.П., Софронов А.Г. Первый психотический эпизод: эпидемиологические аспекты организации помощи // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 5–11.
71. Altamura A., Aguglia E., Bassi M. et al. Rethinking the role of long-acting atypical antipsychotics in the community setting // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2012. – No. 27. – P. 336–349.
72. Bartzokis, G., Lu, P., Amar, P. et al. Long acting injection versus oral risperidone in first-episode schizophrenia: Differential impact on white matter myelination trajectory // *Schizophr Res*. – 2011. – №132. – P. 35–41.
73. Olivares J., Pinal B., Cinos C. Comparison of long-acting antipsychotic injection and oral antipsychotics in schizophrenia // *Neuropsychiatry*. – 2011. – No. 1. – P. 275–289.
74. Olivares J., Pinal B., Cinos, C. Comparison of long-acting antipsychotic injection and oral antipsychotics in schizophrenia // *Neuropsychiatry*. – 2011. – №1. – P. 275–289.
54. Abdel-Baki A., Thibault D., Medrano S. et al. Long-acting antipsychotic medication as first-line treatment of first-episode psychosis with comorbid substance use disorder // *Early Interv Psychiatry*. – 2019, May 24. – DOI: 10.1111/eip.12826
55. Bridges J.F., Beusterien K., Heres S. et al. Quantifying the treatment goals of people recently diagnosed with schizophrenia using best-worst scaling // *Patient Prefer Adherence*. – 2018. – No. 12. – P. 63–70. – DOI: 10.2147/PPAS152870
56. Parellada E., Bique M. Barriers to the use of long-acting injectable antipsychotics in the management of schizophrenia // *CNS Drugs*. – 2016. – Vol. 30, No. 8. – P. 689–701. – DOI: 10.1007/s40263-016-0350-7
57. Yeo S.U., Park J.I., Jang J.M. et al. Acceptance rate of long-acting injection after short information: a survey in patients with first- and multiple-episode psychoses and their caregivers // *Early Interv Psychiatry*. – 2017. – Vol. 11, No. 6. – P. 509–516. – DOI: 10.1111/eip.12262
58. Salgueiro M., Segarra R. Long-acting injectable second-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a narrative review // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 34, No. 2. – P. 51–56. – DOI: 10.1097/YIC.0000000000000249
59. Petric D., Rac'ki V., Gac'N. et al. Retrospective analysis of the effectiveness and tolerability of long-acting paliperidone palmitate antipsychotic in adolescent first-episode schizophrenia patients // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29, No. 3. – P. 197–204. – DOI: 10.1089/cap.2018.0044
60. Faden J. How do we select an antipsychotic for those with schizophrenia? Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2019. – No. 1. – P. 1–5. – DOI: 10.1080/14656566.2019.1674284
61. Петрова Н.Н., Кучер Е.О. Препараты пролонгированного действия в поддерживающей терапии больных с первым психотическим эпизодом // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2014. – Т. 24, № 3. – С. 67–72.
62. Lyubov E.B. In'ektsionnye antipsikhotiki dlitel'nogo deistviya pri pervom epizode shizofrenii: klinicheskaya perspektiva (analiticheskii obzor) // *Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal*. – 2013. – № 6. – С. 59–69.
63. Lyubov E.B. Farmakoeconomicheskii analiz deponirovannykh in'ektsionnykh form atipichnykh antipsikhotikov pri lechenii shizofrenii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. – 2014. – Т. 24, вып. 1. – С. 101–105.
64. 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. – No. 72. – P. 822–829.
65. Weiden P.J., Schooler N.R., Weiden J.C. et al. A randomized controlled trial of long-acting injectable risperidone vs continuation on oral atypical antipsychotics for first-episode schizophrenia patients: initial adherence outcome // *J Clin Psychiatry*. – 2009. – No. 70. – P. 1397–1406.
66. Kim B., Lee S.H., Choi T.K. et al. Effectiveness of risperidone long-acting injection in first-episode schizophrenia: in naturalistic setting // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2008. – No. 32. – P. 1231–1235.
67. Dibonaventura M., Gabriel S., Duplay L. et al. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia // *BMC Psychiatry*. – No. 12. – P. 20.
68. Emsley R., Oosthuizen P., Koen L. et al. Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication: a study with risperidone long-acting injection // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2008. – No. 23. – P. 325–331.
69. Jeong H.G., Lee M.S. Long-acting injectable antipsychotics in first-episode schizophrenia // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2013. – Vol. 11, No. 1. – P. 1–6. – DOI: 10.9758/cpn.2013.11.1.1
70. Neznanov N.G., Shmukler A.B., Kostyuk G.P., Sofronov A.G. Pervyi psikhoticheskii epizod: epidemiologicheskie aspekty organizatsii pomoshchi // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 5–11.
71. Altamura A., Aguglia E., Bassi M. et al. Rethinking the role of long-acting atypical antipsychotics in the community setting // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2012. – No. 27. – P. 336–349.
72. Bartzokis, G., Lu, P., Amar, P. et al. Long acting injection versus oral risperidone in first-episode schizophrenia: Differential impact on white matter myelination trajectory // *Schizophr Res*. – 2011. – №132. – P. 35–41.
73. Olivares J., Pinal B., Cinos C. Comparison of long-acting antipsychotic injection and oral antipsychotics in schizophrenia // *Neuropsychiatry*. – 2011. – No. 1. – P. 275–289.
74. Olivares J., Pinal B., Cinos, C. Comparison of long-acting antipsychotic injection and oral antipsychotics in schizophrenia // *Neuropsychiatry*. – 2011. – №1. – P. 275–289.

The Role of Modern Prolonged Antibiotics in the Early Stages of Schizophrenia

Petrova N. N.

Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY:

The review article presents the clinical and pathogenetic characteristics of the first episode of schizophrenia, describes the features of the therapeutic response and adherence to therapy in these patients. Nonadherence to medication in patients with early schizophrenia is one of the main causes leading to an adverse outcome, while the use of prolonged forms of antipsychotics can significantly increase patients' compliance and, accordingly, significantly affect the overall effectiveness of long-term anti-relapse therapy. The expediency of long-term anti-relapse antipsychotic therapy is substantiated, data on the use of injectable prolonged antipsychotics in the early stages of schizophrenia are presented.

KEY WORDS: schizophrenia, first episode, compliance, long-acting injectable antipsychotics, LAI SGAs

CONTACT: petrova_nn@mail.ru