



Τεχνολογικό  
Πανεπιστήμιο  
Κύπρου

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

## **Πτυχιακή Εργασία**

Η Χορήγηση Αντιψυχωσικής Αγωγής κατά τη  
διάρκεια της εγκυμοσύνης και οι πιθανές  
επιπλοκές στην υγεία του εμβρύου και της  
μητέρας

Ελένη Μυλόρδου

Λεμεσός 2021-2022

**ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΥΠΡΟΥ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

## **Πτυχιακή Εργασία**

Η Χορήγηση Αντιψυχωσικής Αγωγής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και οι πιθανές επιπλοκές στην υγεία του εμβρύου και της μητέρας

Ελένη Μυλόρδου

Επιβλέπων καθηγητής

Δρ. Σωκράτης Σωκράτους

Λεμεσός 2021-2022

## **Πνευματικά δικαιώματα**

Copyright © Ελένη Μυλόρδου, [2022]

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η έγκριση της πτυχιακής διατριβής από το Τμήμα Νοσηλευτικής του Τεχνολογικού Πανεπιστημίου Κύπρου δεν υποδηλώνει απαραίτητως και αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος.

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Με την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όσους με βοήθησαν για την εκπόνησή της. Με ιδιαίτερη χαρά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Δρ. Σωκράτη Σωκράτους, υπεύθυνο καθηγητή μου για την απέραντη και πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια της χρονιάς.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς και φίλους μου για όλη αυτή τη στήριξη, αγάπη και βοήθεια που μου προσέφεραν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου, φτάνοντας σε μια επιτυχή ολοκλήρωση και σε ένα αίσιο τέλος γεμάτο αναμνήσεις και υπέροχες στιγμές.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Τα ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας συνηγορούν στην ύπαρξη μιας ισχυρής θετικής συσχέτισης μεταξύ της χρήσης αντιψυχωσικής θεραπείας στην εγκυμοσύνη και της πιθανής εμφάνισης επιπλοκών στην υγεία του εμβρύου και της μητέρας.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της σχέσης της χρήσης των άτυπων αντιψυχωσικών κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και της εμφάνισης πιθανών δυνητικών επιπλοκών στη μητέρα και στο έμβρυο. Οι επιπρόσθετοι επιμέρους στόχοι της συγκεκριμένης μελέτης αποτέλεσαν η διερεύνηση της σχέσης των άτυπων αντιψυχωσικών (S-GA) με την εμφάνιση σοβαρών δυσπλασιών και γενετικών ανωμαλιών στα βρέφη, η διερεύνηση της σχέσης των S-GA με τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών στην εγκυμοσύνη, η διερεύνηση της σχέσης των S-GA με την πιθανότητα υποτροπής και ψυχιατρικής νοσηλείας στις έγκυες γυναίκες, η διερεύνηση της σχέσης των S-GA με τις νεογνικές επιπλοκές και η διερεύνηση της σχέσης των S-GA με την καθυστερημένη νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη.

**Υλικό και Μέθοδος:** Πρόκειται για μια συστηματική μελέτη ανασκόπησης. Η αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε μέσω των ακόλουθων βάσεων δεδομένων: PubMed και Cinahl. Η αναζήτηση οδήγησε σε 419 άρθρα με περιορισμένο χρονικό πλαίσιο 2013-2021.

**Αποτελέσματα:** Φάνηκε πως υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ τη χρήσης των άτυπων αντιψυχωσικών (S-GA) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της εμφάνισης επιπλοκών στη μητέρα και στο έμβρυο. Συγκρίνοντας τις γυναίκες που λάμβαναν S-GA με τις γυναίκες που δεν λάμβαναν S-GA εντοπίστηκε αυξημένος κίνδυνος για σακχαρώδη διαβήτη κύησης, πρόωρο τοκετό, καισαρική τομή, νεογνικών επιπλοκών και καθυστερημένης νευροσυμπεριφορικής ανάπτυξης. Λόγω της συνέχισης των S-GA, οι έγκυες γυναίκες παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της νόσου και ψυχιατρικής νοσηλείας.

**Συμπεράσματα:** Οι συσχετίσεις που αφορούν τα άτυπα αντιψυχωσικά στην παρούσα εργασία υποστηρίζουν την ανάγκη για ψυχοεκπαίδευση των γονέων σχετικά με τον έγκαιρο εντοπισμό ανεπιθύμητων παρενεργειών που αφορούν στην υγεία της μητέρας και του εμβρύου.

**Λέξεις-κλειδιά:** Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είναι: «άτυπα αντιψυχωσικά», «εγκυμοσύνη», «ψυχική υγεία», «επιδράσεις», «νεογνό». Όλες οι λέξεις κλειδιά έγιναν με συνδυασμό των συντελεστών OR και AND.

## ABSTRACT

**Introduction:** The findings of the international literature suggest that there is a strong correlation between the use of antipsychotic therapy during pregnancy and possible health complications of the fetus and the mother.

**Purpose:** The aim of this study is to investigate the relationship between the use of atypical antipsychotics during pregnancy and the occurrence of possibly harmful complications in the mother and the fetus. The additional individual objectives of this study were to investigate the relationship between atypical antipsychotics (S-GA) and the occurrence of severe malformations and genetic abnormalities in infants, the relationship between S-GA and the risk of serious complications in pregnancy, the relationship of S-GAs with the possibility of recurrence and psychiatric hospitalization in pregnant women, the relationship between S-GAs and neonatal complications, and the relationship between S-GAs and delayed neurobehavioral development.

**Material and Method:** This is a systematic review study. The relevant literature was sourced through the following databases: PubMed and Cinahl. The search resulted in 419 articles with a limited time frame 2013-2021.

**Results:** There seemed to be a positive correlation between the use of atypical antipsychotics (S-GA) during pregnancy and the occurrence of complications in the mother and the fetus. Comparing women taking S-GA with women not taking S-GA revealed an increased risk of gestational diabetes, preterm birth, caesarean section, neonatal complications and delayed neurobehavioral development. Due to the continuation of S-GA, pregnant women were at increased risk of relapse and psychiatric hospitalization.

**Conclusions:** The correlations concerning atypical antipsychotics in the present work support the need for psychoeducation of parents regarding the early detection of adverse side effects related to maternal and fetal health.

**Keywords:** The keywords used are: "atypical antipsychotics", "pregnancy", "mental health", "effects", "neonatal". All keywords were made by combining the OR and AND coefficients.

# ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	iii
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	iv
ABSTRACT .....	vi
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ .....	vii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ .....	ix
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ .....	x
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	xi
1. Εισαγωγή .....	1
2. Σκοπός .....	3
3. Υλικό και μέθοδος.....	4
3.1 Κριτήρια Εισδοχής: .....	4
3.2 Κριτήρια Αποκλεισμού:.....	4
3.3 Μέθοδος/Στρατηγική αναζήτησης.....	5
3.4 Διάγραμμα .....	6
4. Χαρακτηριστικά των μελετών της ανασκόπησης .....	7
4.1 Αποτελέσματα μελετών .....	9
4.1.1 Ποια η σχέση των S-GA με τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών στην εγκυμοσύνη; (προωρότητα, καισαρική τομή, σακχαρώδης διαβήτης κύησης, να γεννηθεί με μεγάλο βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης του, νεογνικών επιπλοκών, μακροσωμίας, ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης και στερητικού συνδρόμου).....	9
4.1.2 Ποια η σχέση της χρήσης άτυπων αντιψυχωσικών (S-GA) με την εμφάνιση σοβαρών δυσπλασιών και γενετικών ανωμαλιών στα βρέφη;.....	14



4.1.3	Ποια η σχέση των S-GA με την πιθανότητα υποτροπής της νόσου και ψυχιατρικής νοσηλείας στις έγκυες γυναίκες;.....	16
4.1.4	Ποια η σχέση των S-GA με την εμφάνιση μεταγεννητικής κατάθλιψης στις έγκυες γυναίκες;.....	16
4.1.5	Ποια η σχέση των S-GA με το θηλασμό και την καθυστερημένη νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη; .....	17
4.1.6	Ποια η σχέση των S-GA με την εμφάνιση δυσκοιλιότητας και ορθοστατικής υπότασης στις έγκυες γυναίκες; .....	18
5.	Συζήτηση .....	31
5.1	Περιορισμοί μελέτης.....	35
6.	Συμπεράσματα.....	36
6.1	Εισηγήσεις .....	38
7.	BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	40

## **ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ**

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά ποσοτικών μελετών που ανασκοπήθηκαν.....	19
--	----

# ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 1: Μέθοδος Στρατηγικής Αναζήτησης .....	6
---	---

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

OR:	Odds Ratio, Λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων
SCN/NICU:	Special Care Nursery/Neonatal Intensive Care Unit
ΔΜΣ:	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΣΔ:	Σακχαρώδης Διαβήτης
GDM:	Gestational diabetes mellitus, Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης
S-GAs:	Χρήση αντιψυχωσικών δεύτερης γενεάς
LGA:	Large of gestational age- Μεγάλο βάρος για την ηλικία κύησης του
NPRAA:	Εθνικό Μητρώο Κύησης για τα άτυπα αντιψυχωσικά
MBR:	Ιατρικό Μητρώο Γεννήσεων
SMI:	Σοβαρή Ψυχική Διαταραχή
SIDS:	Σύνδρομο Αιφνίδιου Βρεφικού Θανάτου
EPDS:	Κλίμακα Μεταγεννητικής Κατάθλιψης που αφορά στον καθορισμό πιθανής μεταγεννητικής κατάθλιψης.
PANSS:	Κλίμακα θετικού και αρνητικού συνδρόμου που αφορά στον καθορισμό της σοβαρότητας των θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας.
BSID-III:	Κλίμακα για την ανάπτυξη των βρεφών και νηπίων, που εξετάζει γνωστικούς, γλωσσικούς, κινητικούς, κοινωνικο-συναισθηματικούς και προσαρμοστικούς τομείς συμπεριφοράς.
Apgar:	Η κλίμακα που αξιολογεί το χρώμα δέρματος του νεογνού, τους καρδιακούς παλμούς, την αντίδραση του στα ερεθίσματα, τον μυικό του τόνο και την αναπνοή του κατά το 1ο και 5ο λεπτό από τη γέννησή του.

## 1. Εισαγωγή

Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες, η εγκυμοσύνη αποτελεί μια κρίσιμη περίοδο για τη γυναίκα, αφού παρατηρούνται φυσιολογικές, ορμονικές και ψυχολογικές διακυμάνσεις, οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ψυχιατρικών διαταραχών (Wang & et al., 2021). Πράγματι, η χορήγηση αντιψυχωσικής αγωγής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι απαραίτητη σε γυναίκες με ιστορικό βεβαρυμένης ψυχικής νόσου, για την πρόληψη συμπτωματικών επεισοδίων και υποτροπής της νόσου (Wang & et al., 2021). Οι γυναίκες με ψυχωσικές διαταραχές και διαταραχές διάθεσης διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ή και υποτροπής της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και αυτό μπορεί να επιφέρει αρκετές επιπτώσεις στο έμβryo (Cuomo & et al., 2018). Ειδικότερα, τα αντιψυχωσικά μπορούν πολύ εύκολα να διαπεράσουν τον πλακούντα με αποτέλεσμα το έμβryo να εκτεθεί σε αυτά και ως εκ τούτου, να επιδράσουν ακούσια, επιφέροντας δυσμενείς επιπτώσεις στη νεογνική του ανάπτυξη (Wang & et al., 2021). Βέβαια οι επιδράσεις της αντιψυχωσικής αγωγής στο έμβryo και συγκεκριμένα στον εγκέφαλο του εμβρύου δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί και παραμένουν άγνωστες (Kulkarni & et al, 2014). Συνεπώς, η συνέχιση της θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι πάρα πολύ σημαντική, παρ'όλα αυτά όμως υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με τις επιδράσεις της αντιψυχωσικής θεραπείας στην ασφάλεια της μητέρας και του εμβρύου (Park & et al, 2017).

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα χωρίζονται σε δύο κύριες κατηγορίες, τα πρώτης γενιάς (τυπικά) και τα δεύτερης γενιάς (άτυπα). Τα τυπικά αντιψυχωσικά έχουν υψηλότερη συγγένεια με τους υποδοχείς ντοπαμίνης (D2) και ως αποτέλεσμα παρουσιάζουν περισσότερες παρενέργειες στο εξωπυραμιδικό σύστημα. Αντιθέτως, τα άτυπα αντιψυχωσικά έχουν μικρότερη συγγένεια με τους υποδοχείς ντοπαμίνης (D2), και συνεπώς παρουσιάζουν λιγότερες παρενέργειες στο εξωπυραμιδικό σύστημα (Kulkarni & et al, 2014). Σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων ανήκουν η ρισπεριδόνη, η παλιπεριδόνη, η ολανζαπίνη, η κουετιαπίνη, η ζιπρασιδόνη, η σερτινδόλη, η σουλπιρίδη, η αμισουλπρίδη και η τιαπρίδη.

Είναι γεγονός πως, η χρήση των αντιψυχωσικών δεύτερης γενιάς (S-GA) έχει αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες και ιδιαίτερα στις έγκυες γυναίκες (Ellfolk & et al, 2020). Σε μια μελέτη, διαπιστώθηκε πως ο επιπολασμός της χρήσης

των άτυπων αντιψυχωσικών δεύτερης γενεάς (S-GA) αυξήθηκε τρεις φορές, από 0.4% σε 1.3% κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ η συνταγογράφηση παρέμεινε στο 0.1% περίπου με την κουετιαπίνη και την αριπιπραζόλη να αποτελούν τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα (Park & et al, 2017).

Αξίζει να επισημανθεί πως η διαχείριση των ψυχωτικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της περιόδου μετά τον τοκετό θέτει σημαντικές προκλήσεις για τις μητέρες, τα βρέφη, καθώς και τους κλινικούς γιατρούς (Kucukgoncu & et al., 2020). Συνεπώς, είναι απαραίτητο να χορηγείται επαρκής δόση των S-GA κατά τη διάρκεια πορείας της νόσου και να μην υπάρχει οποιαδήποτε διακοπή στην αγωγή, αφού θέτει σε υψηλότερο κίνδυνο τις γυναίκες για να υποτροπιάσουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή ακόμη και μετά τον τοκετό (Kucukgoncu & et al., 2020).

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση θα εξετάσουμε το εάν η χρήση των αντιψυχωσικών της νέας γενεάς (άτυπων) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με την εμφάνιση επιπλοκών στην μητέρα και στο έμβρυο.

## 2. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της σχέσης της χρήσης των αντιψυχωσικών της νέας γενεάς (άτυπων) κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και της εμφάνισης πιθανών δυνητικών επιπλοκών στη μητέρα και στο έμβρυο.

Επιπρόσθετα η παρούσα εργασία έχει να απαντήσει τα πιο κάτω ερωτήματα:

- Ποια η σχέση των S-GA με τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών στην εγκυμοσύνη; (προωρότητα, καισαρική τομή, σακχαρώδης διαβήτης κύησης και να γεννηθεί με μεγάλο βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης του)
- Ποια η σχέση των S-GA με τις νεογνικές επιπλοκές;
- Ποια η σχέση των S-GA με την ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, την μακροσωμία και την εμφάνιση στερητικού συνδρόμου;
- Ποια η σχέση της χρήσης άτυπων αντιψυχωσικών (S-GA) με την εμφάνιση σοβαρών δυσπλασιών και γενετικών ανωμαλιών στα βρέφη;
- Ποια η σχέση των S-GA με την πιθανότητα υποτροπής της νόσου και ψυχιατρικής νοσηλείας στις έγκυες γυναίκες;
- Ποια η σχέση των S-GA με την εμφάνιση μεταγεννητικής κατάθλιψης στις έγκυες γυναίκες;
- Ποια η σχέση των S-GA με το θηλασμό;
- Ποια η σχέση των S-GA με την καθυστερημένη νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη;
- Ποια η σχέση των S-GA με την εμφάνιση δυσκοιλιότητας και ορθοστατικής υπότασης στις έγκυες γυναίκες;

### **3. Υλικό και μέθοδος**

Η αναζήτηση των ερευνών(πρωτογενείς μελέτες) για την ολοκλήρωση της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης πραγματοποιήθηκε μέσω των ακόλουθων ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων: PubMed και Cinahl. Για την αναζήτηση των άρθρων χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες λέξεις-κλειδιά: “antipsychotic agents”, “antipsychotic medication”, “antipsychotics”, “adverse effects”, “side effects”, “negative effects”, “complication”, “risk”, “poisoning”, “toxicity”, “pregnancy”, “pregnant”, “prenatal”, “antenatal”, “perinatal”, “maternal”, “neonatal”. Όλες οι λέξεις-κλειδιά έγιναν με συνδυασμό των συντελεστών OR και AND. Η αναζήτηση οδήγησε σε 419 άρθρα με περιορισμένο χρονικό πλαίσιο 2013-2021.

#### **3.1 Κριτήρια Εισδοχής:**

1. Ερευνητικά άρθρα σχετικά με το υπό διερεύνηση θέμα.
2. Ερευνητικά άρθρα που να εμπίπτουν στο χρονικό πλαίσιο 2013-2021.
3. Ερευνητικά άρθρα που να είναι δημοσιευμένα στην Αγγλική Γλώσσα.
4. Ερευνητικά άρθρα που να αφορούσαν μόνο έγκυες γυναίκες.
5. Ερευνητικά άρθρα που να αφορούσαν έγκυες γυναίκες που λαμβάνουν αντιψυχωσικά δεύτερης γενεάς.
6. Ερευνητικά άρθρα τα οποία μπορούσαν να προβληθούν σε πλήρη μορφή.

#### **3.2 Κριτήρια Αποκλεισμού:**

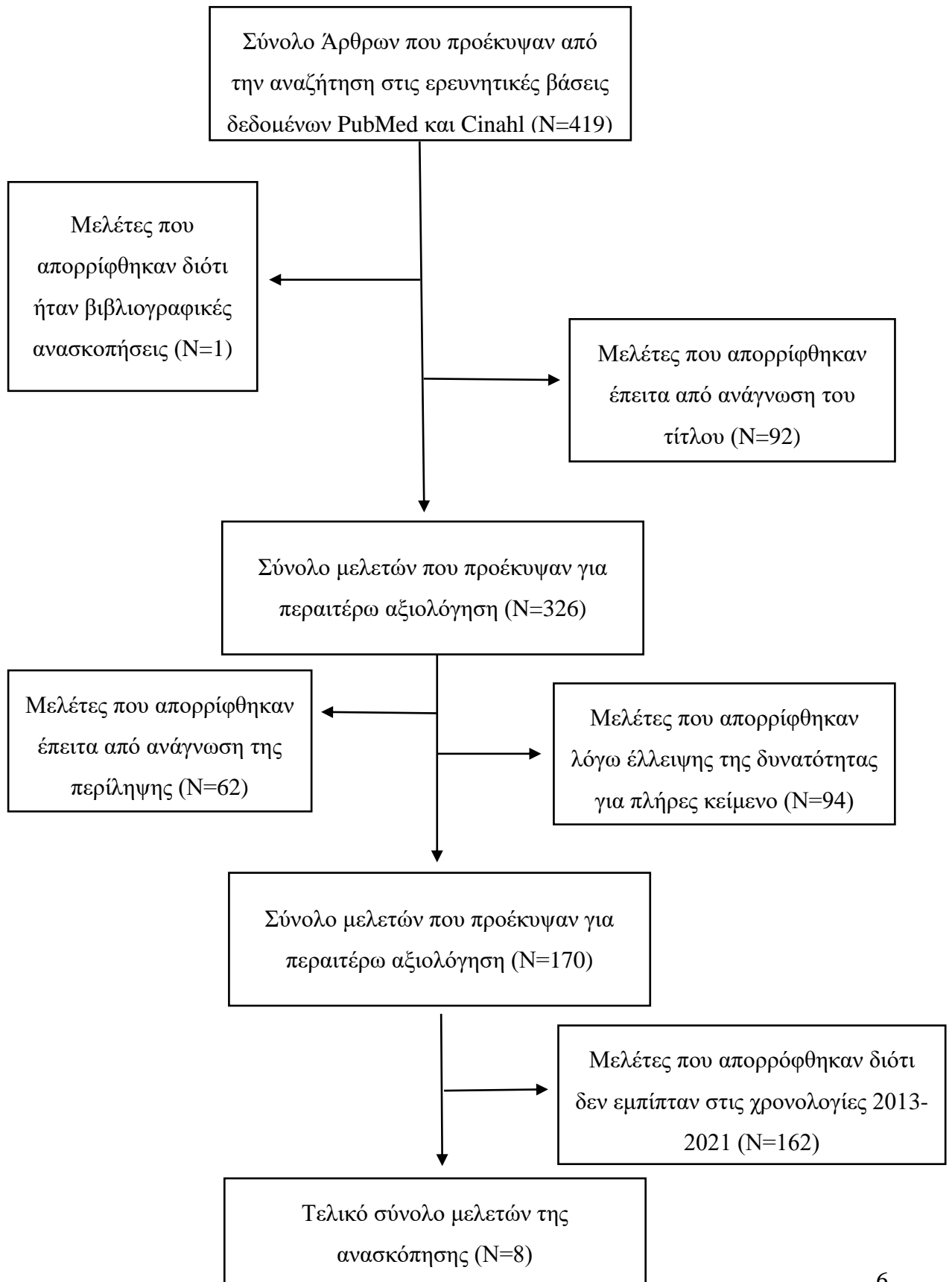
1. Ερευνητικά άρθρα τα οποία δεν αφορούσαν έγκυες γυναίκες
2. Ερευνητικά άρθρα τα οποία δεν αφορούσαν έγκυες γυναίκες που λάμβαναν αντιψυχωσικά δεύτερης γενεάς.
3. Ερευνητικά άρθρα τα οποία δεν μπορούσαν να προβληθούν σε πλήρη μορφή.



### **3.3 Μέθοδος/Στρατηγική αναζήτησης**

Η αναζήτηση ξεκίνησε στις 15/10/2021 και τελείωσε στις 11/11/2021. Η αρχική αναζήτηση οδήγησε σε 389 άρθρα στην ερευνητική βάση δεδομένων PubMed και σε 30 άρθρα στην ερευνητική βάση δεδομένων Cinahl, άρα σύνολο 419 ερευνητικά άρθρα, εκ των οποίων το 1 αποκλείστηκε λόγω του ότι ήταν βιβλιογραφική ανασκόπηση. Ακολούθως, 92 μελέτες απορρίφθηκαν μετά από ανάγνωση του τίτλου, αφού δεν σχετίζονταν με το υπό διερεύνηση θέμα, και συγκεκριμένα 72 από το PubMed και 20 από το Cinahl. Στη συνέχεια, απορρίφθηκαν 62 μελέτες μετά από ανάγνωση της περίληψης και ακόμη 94 μελέτες λόγω έλλειψης της δυνατότητας για πρόσβαση σε πλήρες κείμενο και συγκεκριμένα 87 από το PubMed και 7 από το Cinahl. Τέλος, 162 μελέτες απορρίφθηκαν λόγω του ότι δεν συμπεριλαμβάνονταν στις χρονολογίες 2013-2021, επομένως για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 8 μελέτες. Στο σχήμα 1 πιο κάτω παρουσιάζεται η μέθοδος αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκε για τη συγκεκριμένη μελέτη. (Βλ. Διάγραμμα 1)

### 3.4 Διάγραμμα



#### **4. Χαρακτηριστικά των μελετών της ανασκόπησης**

Οι οκτώ συνολικά έρευνες που χρησιμοποιήθηκαν για την παρούσα ανασκόπηση είναι όλες δημοσιευμένες στην Αγγλική γλώσσα. Οι χώρες διεξαγωγής των ερευνών έχουν ως εξής: μία (1) στην Φιλανδία (Ellfolk & et al, 2020), μία (1) στην Κίνα (Peng & et al, 2013), μία (1) στην Αυστρία (Nguyen & et al, 2020), δύο (2) στη Βοστώνη (Freeman & et al, 2021), (Lee S. Cohen & et al, 2016) και τρεις (3) στην Αυστραλία (Galbally & et al, 2018), (McCauley & et al, 2014), (Kulkarni & et al, 2014).

Σε ότι αφορά το σχεδιασμό των μελετών παρατηρείται πως από τις οκτώ μελέτες, οι δύο αποτελούσαν αναδρομικές μελέτες (Nguyen & et al, 2020) και (Galbally & et al, 2018), όπου συγκεκριμένα η τελευταία αποτελούσε αναδρομική πολυκεντρική μελέτη. Επίσης οι τρεις από τις μελέτες αποτελούσαν προοπτικές μελέτες κοόρτης (Freeman & et al, 2021), (Lee S. Cohen & et al, 2016), (Kulkarni & et al, 2014). Να σημειωθεί πως η μελέτη (Ellfolk & et al, 2020) ήταν απλά μελέτη κοόρτης. Η μία από τις μελέτες αποτελούσε μελέτη περίπτωσης (McCauley & et al, 2014) και η τελευταία μία μελέτη αποτελούσε προοπτική ελεγχόμενη μελέτη (Peng & et al, 2013).

Οι πέντε από τις οκτώ μελέτες χρησιμοποίησαν σκόπιμη δειγματοληψία (Freeman & et al, 2021), (Nguyen & et al, 2020), (Lee S. Cohen & et al, 2016), (McCauley & et al, 2014), (Peng & et al, 2013). Σε τρεις από τις μελέτες χρησιμοποιήθηκε δείγμα ευκολίας (Ellfolk & et al, 2020), (Galbally & et al, 2018), (Kulkarni & et al, 2014).

Τα εργαλεία μέτρησης για τη συλλογή των δεδομένων σε τέσσερις από τις μελέτες ήταν κλινικές συνεντεύξεις (Freeman & et al, 2021), (Lee S. Cohen & et al, 2016), (McCauley & et al, 2014), (Kulkarni & et al, 2014). Να σημειωθεί πως στις 2 τελευταίες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν μεταξύ άλλων η κλίμακα Apgar, η κλίμακα PANSS και η κλίμακα EPDS. Επίσης, η κλίμακα Apgar χρησιμοποιήθηκε και στις μελέτες (Ellfolk & et al, 2020), (Peng & et al, 2013). Οι δύο από τις μελέτες (Nguyen & et al, 2020), (Galbally & et al, 2018) άντλησαν τα δεδομένα από ιατρικά αρχεία σε νοσοκομεία της Αυστρίας και της Αυστραλίας. Τέλος, σε μία από τις μελέτες (Peng & et al, 2013) χρησιμοποιήθηκαν ως εργαλεία μέτρησης ερωτηματολόγια και η κλίμακα BSID-III.

Παρ'όλα αυτά, από τις 8 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση οι δύο από αυτές ασχολήθηκαν με την αριπιπραζόλη (Freeman & et al, 2021), (Galbally & et al, 2018) και η μια από αυτές ασχολήθηκε με την κλοζαπίνη (Nguyen & et al, 2020). Οι υπόλοιπες πέντε μελέτες ασχολήθηκαν γενικότερα με τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενεάς (άτυπα) (Ellfolk & et al, 2020), (Freeman & et al, 2021), (Kulkarni & et al, 2014), (Lee S. Cohen & et al, 2016), (McCauley & et al, 2014).

## **4.1 Αποτελέσματα μελετών**

### **4.1.1 Ποια η σχέση των S-GA με τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών στην εγκυμοσύνη; (προωρότητα, καισαρική τομή, σακχαρώδης διαβήτης κύησης, να γεννηθεί με μεγάλο βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης του, νεογνικών επιπλοκών, μακροσωμίας, ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης και στερητικού συνδρόμου)**

Από τις 8 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την ανασκόπηση, οι 6 ασχολήθηκαν με τη διερεύνηση της σχέσης των S-GA με τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών στην εγκυμοσύνη συμπεριλαμβανομένου του GDM, της καισαρικής τομής, του πρόωρου τοκετού, του L-GA, των νεογνικών επιπλοκών, της ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης, της μακροσωμίας και της εμφάνισης στερητικού συνδρόμου. Ειδικότερα, σε μια πρόσφατη μελέτη (Ellfolk & et al, 2020), που διεξήχθη στη Φιλανδία, σκοπός ήταν η διερεύνηση της χρήσης των S-GA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με τον κίνδυνο εμφάνισης νεογνικών επιπλοκών και η συσχέτισή τους με την υπέρταση εγκυμοσύνης, το GDM, την καισαρική τομή, το L-GA, την προωρότητα και την θνησιγένεια. Ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν μελέτη κο-όρτης με δειγματοληψία ευκολίας, όπου συμμετείχαν 1.179.514 γυναίκες, εκ των οποίων οι 4225 εκτέθηκαν σε S-GA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και οι 21.125 οι οποίες δεν εκτέθηκαν σε S-GA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ειδικότερα οι γυναίκες εκτέθηκαν σε ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, ρισπεριδόνη, αριπιπραζόλη, κλοζαπίνη, ζιπρασιδόνη, σερτινδόλη ή και ασεναπίνη. Τα δεδομένα για την πραγματοποίηση της συγκεκριμένης μελέτης πάρθηκαν από γεννήσεις, τερματισμούς εγκυμοσύνης, αγορές των συνταγογραφούμενων S-GA, καθώς και από το MBR (Ellfolk & et al, 2020). Επίσης, για τη μέτρηση των κλινικών αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε η Κλίμακα Apgar, που αφορούσε στην αξιολόγηση του βρέφους κατά το 1<sup>ο</sup> και 5<sup>ο</sup> λεπτό της γέννησης του. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, όταν αυτές οι δύο ομάδες συγκρίθηκαν, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος πολλαπλών επιπλοκών εγκυμοσύνης στην εκτεθειμένη ομάδα, σε σύγκριση με τη μη εκτεθειμένη ομάδα. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση του κινδύνου για διαβήτη κύησης κατά 1.98, καισαρικής τομής κατά 1.83, πρόωρου τοκετού κατά 1.92 και LGA κατά 1.78 στην ομάδα έκθεσης. Ο επιπολασμός του GDM κυμαινόταν

από 18.6% μεταξύ των γυναικών που λάμβαναν ρισπεριδόνη και 32.8% μεταξύ των γυναικών που λάμβαναν κλοζαπίνη. Επίσης, διαφάνηκε πως ο κίνδυνος για χαμηλότερη βαθμολογία Apgar στο 1<sup>ο</sup> λεπτό ήταν 1.85 φορές μεγαλύτερος στα βρέφη που εκτέθηκαν σε S-GA, σε σχέση με τα βρέφη που δεν εκτέθηκαν που ήταν 1.40. Ο κίνδυνος για κακή βαθμολογία Apgar στο 5<sup>ο</sup> λεπτό ήταν 2.75 φορές μεγαλύτερος στα εκτεθειμένα βρέφη σε σχέση με τα μη εκτεθειμένα, που ήταν 1.82. Επομένως, τα βρέφη στην εκτεθειμένη ομάδα, λόγω των κακών βαθμολογιών της κλίμακας Apgar, χρειάστηκε να νοσηλευτούν σε SCN/NICU στις 7 ημέρες από τη γέννηση τους σε σύγκριση με τη μη εκτεθειμένη ομάδα. Ο κίνδυνος για εισαγωγή σε SCN/NICU, ήταν 2.98 φορές μεγαλύτερος στην εκτεθειμένη ομάδα, σε σχέση με τη μη εκτεθειμένη που ήταν 1.50. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν πως η χρήση των S-GA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με τον αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών.

Στη μελέτη (Nguyen & et al, 2020), που διεξήχθη στην Αυστρία, σκοπός ήταν να προσδιοριστούν τυχόν μαιευτικά, νεογνικά και ψυχιατρικά αποτελέσματα σε έγκυες γυναίκες που λάμβαναν κλοζαπίνη και η συσχέτισή τους με το κάπνισμα, την παχυσαρκία και την πιθανότητα εμφάνισης GDM. Ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν αναδρομική μελέτη, με σκόπιμη δειγματοληψία, στην οποία συμμετείχαν 8 έγκυες γυναίκες που εκτέθηκαν στην κλοζαπίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα δεδομένα για την πραγματοποίηση της έρευνας πάρθηκαν από ήδη υπάρχοντα κλινικά αρχεία του μαιευτηρίου της Αυστρίας, δηλαδή μέσω ενός αναδρομικού ελέγχου των αρχείων των γυναικών, τα οποία εξέταζαν ιατρικά, μαιευτικά και νεογνικά αποτελέσματα σχετικά με την εμφάνιση πιθανών παρενεργειών στη μητέρα και στο νεογνό, από την έκθεση στην κλοζαπίνη (Nguyen & et al, 2020). Στα αποτελέσματα της έρευνας, 6 από τις 8 γυναίκες οι οποίες ήταν υπέρβαρες ή παχύσαρκες, εμφάνισαν GDM κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επίσης, 1 νεογνό παρουσίασε μυοκαρδιοπάθεια 4 ημέρες μετά τον τοκετό και σε 7 από τις 8 κυήσεις εντοπίστηκε μείωση του εμβρυικού καρδιακού παλμού.

Στη μελέτη (Galbally & et al, 2018), που διεξήχθη στην Αυστραλία, σκοπός ήταν να προσδιοριστεί εάν υπάρχει σχέση μεταξύ της χρήσης αριπιπραζόλης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τη μητρική ψυχική υγεία και τις μαιευτικές και νεογνικές επιπλοκές. Ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν

αναδρομική πολυκεντρική μελέτη, με δειγματοληψία ευκολίας, στην οποία συμμετείχαν 26 γυναίκες, από τις οποίες οι 12 λάμβαναν αριπιπραζόλη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και οι 14 διέκοψαν την αριπιπραζόλη στην εγκυμοσύνη. Τα δεδομένα για τη διεξαγωγή της έρευνας, αντλήθηκαν από ιατρικά αρχεία του νοσοκομείου Mercy Hospital for Women in Victoria και King Edward Memorial Hospital της Δυτικής Αυστραλίας. Στα δημογραφικά στοιχεία της μητέρας συμπεριλήφθηκαν η ηλικία της, Ο ΔΜΣ, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, καθώς και η χρήση ουσιών. Σε ότι αφορά τη μητρική ψυχική υγεία της μητέρας υπήρξαν 3 διαγνωστικές ομάδες, οι ψυχωσικές διαταραχές, οι διπολικές διαταραχές και τα μη ψυχωσικά SMI. Επίσης, για τη μέτρηση των κλινικών αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε η Κλίμακα Apgar, που αφορούσε στην αξιολόγηση του βρέφους κατά το 1ο και 5ο λεπτό της γέννησης του. Στα αποτελέσματα της έρευνας φάνηκε πως υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας κύησης κατά τον τοκετό και του βάρους γέννησης, αφού ήταν ελαφρώς χαμηλότερα στις γυναίκες που λάμβαναν αριπιπραζόλη και συγκεκριμένα στις 37.3 εβδομάδες με βάρος γέννησης 3094g. Αντιθέτως, οι γυναίκες οι οποίες διέκοψαν την αριπιπραζόλη στην εγκυμοσύνη είχαν βρέφη με υψηλότερη ηλικία κύησης και βάρος γέννησης και συγκεκριμένα στις 38.7 εβδομάδες με βάρος γέννησης 3342g. Επίσης, υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της χρήσης αριπιπραζόλης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της εμφάνισης υπέρτασης στην ομάδα έκθεσης (15.4%). Επιπλέον, σε ένα βρέφος που εκτέθηκε στην αριπιπραζόλη εντοπίστηκαν χαμηλές βαθμολογίες Apgar στα 5 λεπτά μετά τη γέννησή του. Εντούτοις, όταν αυτές οι 2 ομάδες συγκρίθηκαν δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές σε ότι αφορά τις επιπλοκές στην εγκυμοσύνη, δηλαδή το GDM, την υπέρταση και την εισαγωγή σε SCN/NICU. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, υποδηλώνουν πως είναι απίθανο η αριπιπραζόλη να αποτελεί μεταβολικό κίνδυνο στην εγκυμοσύνη, καθώς και οι επιπλοκές της συμπεριλαμβανομένου της υπέρτασης και των νεογνικών επιπλοκών.

Η μελέτη (McCaughey & et al, 2014), που διεξήχθη στην Αυστραλία αποσκοπούσε στη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της χρήσης των άτυπων αντιψυχωσικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της επίδρασης τους στην ευημερία της μητέρας και του βρέφους. Η συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποίησε μια μεθοδολογία μελέτης περίπτωσης με σκόπιμη δειγματοληψία, στην οποία συμμετείχαν 10 γυναίκες ηλικίας

18 με 45 ετών οι οποίες είχαν ιστορικό σοβαρής ψυχικής νόσου και ήταν είτε έγκυες, είτε είχαν γεννήσει και έπαιρναν ή είχαν λάβει πρόσφατα αντιψυχωσικά φάρμακα. Για τη συλλογή των δεδομένων, πραγματοποιήθηκαν τηλεφωνικές ή αυτοπροσώπως συνετεύξεις σε 6 εβδομαδιαία διαστήματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τη γέννηση, στις 6 εβδομάδες, στις 12 εβδομάδες, στους 6 μήνες και στους 12 μήνες. Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν αφορούσαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, το ψυχοκοινωνικό, ιατρικό, μαιευτικό, ψυχιατρικό και φαρμακευτικό ιστορικό της γυναίκας. Επίσης, για τη μέτρηση των κλινικών αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε η Κλίμακα Apgar, που αφορούσε στην αξιολόγηση του βρέφους κατά το 1ο και 5ο λεπτό της γέννησης τους. Στα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, εντοπίστηκαν μαιευτικές επιπλοκές στα νεογνά, που αφορούσαν σε ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης για ένα νεογνό, σε εμφάνιση υπέρτασης για 2 νεογνά, σε GDM για 3 νεογνά, σε πρόωρο τοκετό για 2 νεογνά, σε καισαρική τομή για 3 νεογνά, σε μακροσωμία για 1 νεογνό και σε εμφάνιση στερεητικού συνδρόμου για 1 νεογνό, ως αποτέλεσμα της λήψης των άτυπων αντιψυχωσικών. Επίσης, φάνηκε πως τα 2 νεογνά που γεννήθηκαν πρόωρα χρειάστηκε να νοσηλευτούν στη NICU και ακόμη παρουσίασαν προβλήματα σίτισης, καθώς και ίκτερο. Σε ότι αφορά τα νεογνικά αποτελέσματα, φάνηκε πως οι βαθμολογίες Apgar για 7 από τα 10 νεογνά ήταν αρκετά ικανοποιητικές με βαθμολογία 10 στο 1 λεπτό και με βαθμολογία 9 στα 5 λεπτά μετά τη γέννηση τους. Τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης υποδυκνείουν μεγάλη επίδραση στη ψυχική υγεία της μητέρας, καθώς και μια σημαντική επίπτωση στην υγεία και ευημερία του βρέφους το οποίο εκτείνεται στα S-GA.

Στη μελέτη (Kulkarni & et al, 2014), που διεξήχθη στην Αυστραλία σκοπός ήταν να προσδιοριστεί εάν είναι ασφαλής η χρήση των S-GA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η συσχέτισή τους με το κάπνισμα, τη συνολική δόση των S-GA, τη ψυχιατρική διάγνωση και τη χρήση άλλων ψυχοτρόπων φαρμάκων. Ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν προοπτική μελέτη κο-όρτης, με δειγματοληψία ευκολίας, στην οποία συμμετείχαν 136 γυναίκες οι οποίες λάμβαναν S-GA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μετά από τη συγκατάθεση των συμμετεχόντων, πάρθηκαν στοιχεία από τους θεράποντες γιατρούς και τα ιατρικά αρχεία των γυναικών και πραγματοποιήθηκαν συνεντεύξεις, είτε τηλεφωνικά, είτε αυτοπροσώπως που



διεξάγονταν κάθε 6 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και με παρακολούθηση των γυναικών μέχρι τα νεογνά να γίνουν ενός έτους. Στο διάστημα αυτό της διεξαγωγής των συνεντεύξεων, χρησιμοποιήθηκαν οι κλίμακες PANSS, που αφορούσε στον καθορισμό της σοβαρότητας των θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας και EPDS, που αφορούσε στην εμφάνιση πιθανής μεταγεννητικής κατάθλιψης. Επίσης, για τη μέτρηση των κλινικών αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε η Κλίμακα Apgar, που αφορούσε στην αξιολόγηση του βρέφους κατά το 1ο και 5ο λεπτό της γέννησης του. Στα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, εντοπίστηκαν 25 πρόωρα νεογνά, όπου η δόση της αντιψυχωσικής ΦΑ στις 12 εβδομάδες ήταν 5.0mg σε αντίθεση με τα 117 νεογνά που γεννήθηκαν στις 37 εβδομάδες και η δόση της αντιψυχωσικής ΦΑ στις 12 εβδομάδες ήταν 2.6mg με τιμή  $p=0.02$ , που υποδηλώνει στατιστικά σημαντική σημασία. Επίσης, διαφάνηκε πως 11 νεογνά γεννήθηκαν με χαμηλό βάρος γέννησης μικρότερο από 2.5kg και πως 7 νεογνά γεννήθηκαν με υψηλό βάρος γέννησης, για την ηλικία κύησης τους, μεγαλύτερο από 4.5kg. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε πως 48 από τα νεογνά παρουσίασαν προβλήματα αναπνευστικής δυσχέρειας. Παρατηρήθηκε, πως οι υψηλότερες δόσεις αντιψυχωσικών αύξησαν τις πιθανότητες εισαγωγής 56 νεογνών σε SCN/NICU κατά 13.4%. Υπήρξαν, ακόμη, χαμηλές βαθμολογίες Apgar <7 σε 4 νεογνά. Επίσης φάνηκε, πως σε 20 από τα νεογνά που εκτέθηκαν σε υψηλότερες δόσεις αντιψυχωσικών (4.4mg), εμφάνισαν συμπτώματα στέρησης. Ακόμη, εντοπίστηκε υψηλό ποσοστό για GDM, στο 22% μεταξύ των έγκυων γυναικών, άρα 30 γυναίκες παρουσίασαν GDM κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Στη μελέτη (Peng & et al, 2013), που διεξήχθη στην Κίνα, σκοπός ήταν η διερεύνηση των αναπτυξιακών επιδράσεων των S-GA σε βρέφη των οποίων οι μητέρες λάμβαναν άτυπο αντιψυχωσικό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η συχέτισή τους με τα μητρικά χαρακτηριστικά, το βάρος γέννησης και το ύψος. Ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν προοπτική ελεγχόμενη μελέτη με σκόπιμη δειγματοληψία, στην οποία υπήρξαν 76 βρέφη των οποίων οι μητέρες τους λάμβαναν S-GA και εκτέθηκαν σε αυτά και 76 βρέφη των οποίων οι μητέρες τους δεν λάμβαναν S-GA και δεν εκτέθηκαν σε αυτά. Μετά από γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση των έγκυων γυναικών, διεξήχθη μια δομημένη κλινική συνέντευξη για να επιβεβαιωθεί η ψυχιατρική τους διάγνωση και στη συνέχεια συμπλήρωσαν

ερωτηματολόγια σχετικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους, το ιστορικό της αντιψυχωσικής τους αγωγής, τη φυσική τους ασθένεια και την πορεία της εγκυμοσύνης τους (Peng & et al, 2013). Επίσης, όλα τα νεογνά αξιολογήθηκαν για το βάρος, το ύψος τους, καθώς και την ανάπτυξή τους με τις κλίμακες Apgar και BSID-III. Στα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης διαφάνηκε πως υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με  $p=0.031$  στα νεογνά που εκτέθηκαν σε S-GA και τα οποία παρουσίασαν υψηλότερο ποσοστό (13.2%) για χαμηλότερο βάρος γέννησης (<2,5kg), σε σύγκριση με το ποσοστό των νεογνών (2.6%) τα οποία δεν εκτέθηκαν στα S-GA.

#### **4.1.2 Ποια η σχέση της χρήσης άτυπων αντιψυχωσικών (S-GA) με την εμφάνιση σοβαρών δυσπλασιών και γενετικών ανωμαλιών στα βρέφη;**

Απο τις 8 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την ανασκόπηση μόνο 5 ασχολήθηκαν με τη διερεύνηση της σχέσης των S-GA με την εμφάνιση σοβαρών δυσπλασιών και συγγενών ανωμαλιών στα βρέφη. Συγκεκριμένα στην πιο πρόσφατη μελέτη (Freeman & et al, 2021), η οποία διεξήχθη στη Βοστώνη, διερευνήθηκε ο κίνδυνος της εμφάνισης σοβαρών δυσπλασιών σε βρέφη τα οποία εκτέθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης στην αριπιπραζόλη σε σχέση με τα βρέφη τα οποία δεν εκτέθηκαν στην αριπιπραζόλη. Ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν προοπτική μελέτη κο-όρτης με σκόπιμη δειγματοληψία, στην οποία συμμετείχαν 1311 έγκυες γυναίκες ηλικίας 18 με 45 ετών, από τις οποίες οι 158 εκτέθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης στην αριπιπραζόλη, οι 621 εκτέθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο στα S-GA και οι 690 δεν εκτέθηκαν στα S-GA. Μετά από προφορική συναίνεση των συμμετεχόντων, διεξήχθησαν κλινικές συνεντεύξεις σε 3 χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μέσω τηλεφώνου, κατά την εγγραφή των γυναικών στο NPRAA , στους 7 μήνες κύησης και στις 12 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Στα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, εντοπίστηκαν 7 μεγάλες δυσπλασίες στα 163 εκτεθειμένα βρέφη και μεταξύ αυτών ήταν ο τρυπημένος παρθενικός υμένας, η μεταφορά των μεγάλων αρτηριών, το κολπικό διαφραγματικό ελάττωμα με χειρουργική αποκατάσταση, η πολυδακτυλία 6 δακτύλων, ο υποσπαδίας με χειρουργική αποκατάσταση, το σχίσμο χείλους με χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης νεφρού και η κρανιοστένωση που απαιτούσε αμφοτερόπλευρη χειρουργική επέμβαση (Freeman & et al, 2021). Στην ομάδα ελέγχου, δηλαδή στα

704 μη εκτεθειμένα βρέφη εντοπίστηκαν 14 μεγάλες δυσπλασίες. Επομένως, ο επιπολασμός των μεγάλων δυσπλασιών στην ομάδα έκθεσης ήταν 4.26% και στην ομάδα ελέγχου ήταν 1.99%. Συνεπώς, η πιθανότητα εμφάνισης μείζονων δυσπλασιών είναι 1.35 φορές πιο συχνή στα εκτεθειμένα βρέφη απ'ότι στα μη εκτεθειμένα βρέφη, άρα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μεγάλων δυσπλασιών. Εντούτοις, η αριπιπραζόλη δεν θεωρείται κύρια τερατογόνο αντιψυχωσικό, αφού δεν υπήρξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης του εμβρύου στα S-GA και της πιθανότητας εμφάνισης μείζονων δυσπλασιών.

Στη μελέτη (Lee S. Cohen & et al, 2016), που διεξήχθη στη Βοστώνη, σκοπός ήταν η διερεύνηση της ύπαρξης του κινδύνου σοβαρών δυσπλασιών σε βρέφη τα οποία εκτέθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σε S-GA σε σύγκριση με τα βρέφη των οποίων οι μητέρες τους είχαν ιστορικό ψυχιατρικής νόσου, αλλά δεν λάμβαναν S-GA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν προοπτική μελέτη κο-όρτης με σκόπιμη δειγματοληψία, στην οποία συμμετείχαν 303 έγκυες γυναίκες ηλικίας 18 με 45 ετών, από τις οποίες οι 214 εκτέθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σε ένα S-GA και οι 89 που δεν εκτέθηκαν σε κανένα S-GA καθ'όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε κλινικές συνεντεύξεις σε 3 χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κατά την εγγραφή τους στο NPRAA, στους 7 μήνες κύησης και στις 12 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Στα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, εντοπίστηκαν 3 μεγάλες δυσπλασίες στα 214 εκτεθειμένα βρέφη και μεταξύ αυτών ήταν η μετάθεση των μεγάλων αρτηριών, μετά από έκθεση του πρώτου εμβρύου σε αριπιπραζόλη και κουετιαπίνη (Lee S. Cohen & et al, 2016). Επίσης, στο δεύτερο βρέφος εντοπίστηκε κοιλιακό διαφραγματικό ελάττωμα που απαιτούσε χειρουργική αποκατάσταση μετά από έκθεση του εμβρύου σε ζιπρασιδόνη και σερτραλίνη (Lee S. Cohen & et al, 2016). Στο τρίτο βρέφος, εντοπίστηκε ένας άτρυπος παρθενικός υμένας μετά από έκθεση του εμβρύου σε αριπιπραζόλη (Lee S. Cohen & et al, 2016). Στην ομάδα ελέγχου, δηλαδή στα 89 μη εκτεθειμένα βρέφη εντοπίστηκε 1 μεγάλη και σημαντική δυσπλασία, ένας υποσπαδίας μεσαίου άξονα που απαιτούσε χειρουργική αποκατάσταση (Lee S. Cohen & et al, 2016). Επομένως, ο απόλυτος κίνδυνος μείζονων δυσπλασιών ήταν 1.4% για τα εκτεθειμένα βρέφη και 1.1% για τα μη εκτεθειμένα βρέφη. Συνεπώς, η πιθανότητα εμφάνισης μείζονων δυσπλασιών

είναι 1.25 φορές πιο συχνή στα εκτεθειμένα βρέφη απ'ότι στα μη εκτεθειμένα βρέφη, το οποίο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μεγάλων δυσπλασιών. Παρ'όλα αυτά, η χρήση ενός S-GA κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης δεν αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης μείζονων δυσπλασιών στα βρέφη.

Στη μελέτη (Kulkarni & et al, 2014), παρατηρήθηκε πως 8 νεογνά εμφάνισαν συγγενείς ανωμαλίες μετά από την έκθεση τους σε κουετιαπίνη, σε ρισπεριδόνη, σε κλοζαπίνη και σε ολανζαπίνη. Σε μια άλλη μελέτη, (McCauley & et al, 2014) παρατηρήθηκε πως ένα νεογνό ήταν ύποπτο για εμβρυική ανωμαλία και Τρισωμία 21 και απεβίωσε από το SIDS σε ηλικία 6 μηνών.

Στη μελέτη (Nguyen & et al, 2020) παρατηρήθηκαν υψηλά ποσοστά ανεπιθύμητων νεογνικών εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένου της αναζωογόνησης, η οποία έγινε σε 8 από τα 9 νεογνά και συνεπώς χρειάστηκε να νοσηλευτούν σε SCN. Ταυτόχρονα, εντοπίστηκαν και 2 γενετικές ανωμαλίες μεταγεννητικά, μια καρδιακή ανωμαλία και μια πλωρική στένωση στα 2 αυτά νεογνά που εκτέθηκαν στην κλοζαπίνη.

#### **4.1.3 Ποια η σχέση των S-GA με την πιθανότητα υποτροπής της νόσου και ψυχιατρικής νοσηλείας στις έγκυες γυναίκες;**

Από τις 8 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την ανασκόπηση μόνο 2 ασχολήθηκαν με τη διερεύνηση της συσχέτισης των S-GA με την πιθανότητα υποτροπής και ψυχιατρικής νοσηλείας στις έγκυες γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ειδικότερα στη μελέτη (Lee S. Cohen, 2016), διαφάνηκε πως οι γυναίκες οι οποίες εκτέθηκαν σε ένα S-GA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν περισσότερες ψυχιατρικές νοσηλείες, αλλά νοσούσαν για μικρότερο χρονικό διάστημα σε σύγκριση με τις γυναίκες οι οποίες δεν εκτέθηκαν. Σε μια άλλη μελέτη (Peng & et al, 2013), εντοπίστηκαν 5 γυναίκες με σχιζοφρένεια οι οποίες υποτροπίασαν, ενώ οι υπόλοιπες γυναίκες παρέμειναν σταθερές.

#### **4.1.4 Ποια η σχέση των S-GA με την εμφάνιση μεταγεννητικής κατάθλιψης στις έγκυες γυναίκες;**

Από τις 8 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την ανασκόπηση μόνο 1 ασχολήθηκε με τη διερεύνηση της σχέσης των S-GA με την πιθανότητα εμφάνισης

μεταγεννητικής κατάθλιψης στις έγκυες γυναίκες. Συγκεκριμένα στη μελέτη, (Kulkarni, 2014), σύμφωνα με την κλίμακα EPDS, παρατηρήθηκε πως το 39% των γυναικών, δηλαδή 105 από τις γυναίκες είχαν βαθμολογίες μεγαλύτερες από το 10, που υποδηλώνει πιθανή μεταγεννητική κατάθλιψη. Επίσης, στην ίδια μελέτη εντοπίστηκαν 132 γυναίκες οι οποίες χρειάστηκαν ψυχιατρική νοσηλεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εντός του πρώτου έτους μετά την εγκυμοσύνη.

#### **4.1.5 Ποια η σχέση των S-GA με το θηλασμό και την καθυστερημένη νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη;**

Από τις 8 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την ανασκόπηση μόνο 1 μελέτη ασχολήθηκε με τη διερεύνηση της σχέσης των S-GA με το θηλασμό και με την καθυστερημένη νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη. Ειδικότερα στη μελέτη (Peng & et al, 2013), υπήρξαν 11 γυναίκες οι οποίες θήλαζαν τα βρέφη τους για περισσότερο από 1 μήνα, σε αντίθεση με τις 63 γυναίκες οι οποίες δεν θήλαζαν τα βρέφη τους. Επομένως, η χρήση των S-GA και η απουσία θηλασμού συνέβαλαν στην καθυστερημένη απόδοση και ανάπτυξη του βρέφους με  $p=0.034$ . Παρ' όλα αυτά όμως φάνηκε πως η σχέση μεταξύ της καθυστερημένης απόδοσης και της λήψης των S-GA ( $p<0.001$ ) ήταν ισχυρότερη από τη σχέση μεταξύ της καθυστερημένης απόδοσης και της απουσίας θηλασμού ( $p=0.034$ ) (Peng & et al, 2013). Επίσης, στην ίδια μελέτη, σύμφωνα με την κλίμακα BSID-III παρατηρήθηκε πως τα βρέφη σε ηλικία 2 και 6 μηνών που εκτέθηκαν στα S-GA παρουσίασαν χαμηλότερες βαθμολογίες σε σύγκριση με τα βρέφη στην ομάδα ελέγχου. Ταυτόχρονα, τα βρέφη στην εκτεθειμένη ομάδα παρουσίασαν καθυστερημένη νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη με βαθμολογία μικρότερη από το 85, στην ηλικία των 2 μηνών, ενώ στην ηλικία των 6 μηνών συνέχιζαν να παρουσιάζουν καθυστερημένη νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη. Επίσης, στην ηλικία των 12 μηνών δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές στις δύο αυτές ομάδες σχετικά με την νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη των βρεφών.

#### **4.1.6 Ποια η σχέση των S-GA με την εμφάνιση δυσκοιλιότητας και ορθοστατικής υπότασης στις έγκυες γυναίκες;**

Από τις 8 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την ανασκόπηση μόνο 1 ασχολήθηκε με τη διερεύνηση της σχέσης των S-GA με την εμφάνιση δυσκοιλιότητας και ορθοστατικής υπότασης στις έγκυες γυναίκες. Ειδικότερα, στη μελέτη (Nguyen & et al, 2020), 5 από τις γυναίκες παρουσίασαν δυσκοιλιότητα και 1 γυναίκα ανέπτυξε ορθοστατική υπόταση κατά την 34η εβδομάδα της κύησης της.

**Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά ποσοτικών μελετών που ανασκοπήθηκαν**

Ερευνητές	Υλικό και Μέθοδος			Κύρια Αποτελέσματα
Ερευνητές, Χρονολογία, Χώρα διεξαγωγής	Σκοπός και Στόχοι	Δειγματοληψία, μέγεθος δείγματος & ποσοστό ανταπόκρισης	Εργαλεία μέτρησης	Κύρια ευρήματα
1. (Freeman & et al, 2021), Μασαχουσέτη Βοστώνης	Η διερεύνηση της ύπαρξης του κινδύνου σοβαρών δυσπλασιών σε βρέφη τα οποία εκτέθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης στην αριπιπραζόλη σε σύγκριση με τα βρέφη των οποίων οι μητέρες τους είχαν ψυχιατρική διαταραχή, αλλά δεν λάμβαναν άτυπο αντιψυχωσικό κατά τη διάρκεια της	<p><u>Είδος Μελέτης:</u> Προοπτική Μελέτη Κοόρτης</p> <p><u>Δείγμα:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=1311 έγκυες γυναίκες</li> <li>- N=158 γυναίκες που εκτέθηκαν στην αριπιπραζόλη.</li> <li>- N=621 γυναίκες που εκτέθηκαν σε S-GA.</li> <li>- N=690 γυναίκες που δεν εκτέθηκαν σε S-GA.</li> </ul>	Κλινικές συνεντεύξεις	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Εντοπίστηκαν 7 μεγάλες δυσπλασίες στα εκτεθειμένα βρέφη (N=163).</li> <li>- Εντοπίστηκαν 14 μεγάλες δυσπλασίες στα βρέφη που δεν εκτεθηκαν σε S-GA, δηλαδή στην ομάδα ελέγχου (N=704).</li> <li>- Η αναλογία πιθανοτήτων (odds ratio) για μείζονες δυσπλασίες ήταν 1.35 και δεν θεωρείται στατιστικά σημαντική.</li> </ul>

	εγκυμοσύνης και συσχέτιση τους με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, το μαιευτικό ιστορικό, τη χρήση άλλων ψυχοτρόπων φαρμάκων, τις ψυχιατρικές διαγνώσεις, το ιατρικό ιστορικό και το οικογενειακό ιστορικό μείζονων δυσπλασιών.	<u>Είδος Δειγματοληψίας:</u> Σκόπιμη Δειγματοληψία  <u>Ποσοστό Ανταπόκρισης:</u> 68.7%		
2. (Ellfolk & et al, 2020), Φιλανδία	Να διερευνηθεί εάν η χρήση των άτυπων αντιψυχωσικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης νεογνικών επιπλοκών	<u>Είδος Μελέτης:</u> Μελέτη Κοόρτης  <u>Δείγμα:</u> - N=1.179.514 έγκυες γυναίκες. - N=4225 που εκτέθηκαν σε S-GA.	- Κλίμακα Apgar (Appearance, Pulse, Grimace, Activity, and Respiration).	- Οι γυναίκες που λάμβαναν S-GA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ήταν υπέρβαρες με ΔΜΣ>25, σε σχέση με αυτές που δεν λάμβαναν S-GA (45.5% και 32.8% αντίστοιχα).  - Όταν αυτές οι 2 ομάδες συγκρίθηκαν, διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση του



	και συσχετίσι τους με την υπέρταση εγκυμοσύνης, το GDM, την καισαρική τομή, τη LGA, την προωρότητα και την θνησιγένεια.	- N=21.125 που δεν εκτέθηκαν σε S-GA. <u>Είδος Δειγματοληψίας:</u> Δειγματοληψία ευκολίας  <u>Ποσοστό Ανταπόκρισης:</u> 2.28%		κινδύνου για διαβήτη κύησης κατά 1.98, καισαρικής τομής κατά 1.83, προώρου τοκετού κατά 1.92 και LGA κατά 1.78 στην εκτεθειμένη ομάδα. (S-GA)  - Τα βρέφη στην εκτεθειμένη ομάδα παρουσίασαν χαμηλές βαθμολογίες Apgar <7 και χρειάστηκε να νοσηλευτούν στην NICU στις 7 ημέρες από τη γέννηση τους.
3. (Nguyen & et al, 2020), Αυστρία	Να προσδιοριστούν τυχόν μαιευτικά, νεογνικά και ψυχιατρικά αποτελέσματα σε έγκυες γυναίκες που λαμβάνουν κλοζαπίνη και συσχέτιση τους με την παχυσαρκία και την πιθανότητα εμφάνισης GDM.	<u>Είδος Μελέτης:</u> Αναδρομική Μελέτη  <u>Δείγμα:</u> - N=8 έγκυες γυναίκες που εκτέθηκαν στην κλοζαπίνη.  <u>Είδος Δειγματοληψίας:</u> Σκόπιμη δειγματοληψία  <u>Ποσοστό Ανταπόκρισης:</u> ΔΑ	- Άντληση δεδομένων από ιατρικά αρχεία του μαιευτηρίου της Αυστρίας.	- Δεν υπήρξε οποιαδήποτε ψυχωτική υποτροπή στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.  - 5 από τις γυναίκες παρουσίασαν δυσκοιλιότητα, και 1 γυναίκα ανέπτυξε ορθοστατική υπόταση στην 34 <sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης της.  - Εμφάνιση Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης σε 6 από τις 8 γυναίκες, οι οποίες ήταν υπέρβαρες ή παχύσαρκες.

				<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ένα νεογνό παρουσίασε μυοκαρδιοπάθεια 4 ημέρες μετά τον τοκετό.</li> <li>- Μείωση της μεταβλητότητας του εμβρυικού καρδιακού ρυθμού σε 7 από τις 8 κυήσεις.</li> <li>- Παρατηρήθηκαν υψηλά ποσοστά ανεπιθύμητων νεογνικών εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένου της αναζωογόνησης που έγινε σε 8 από τα 9 (89%) νεογνά και επομένως 4 (44%) από αυτά χρειάστηκε να νοσηλευτούν σε παιδικό σταθμό ειδικής φροντίδας (SCN).</li> <li>- Εντοπίστηκαν 2 γενετικές ανωμαλίες μεταγεννητικά, μια καρδιακή ανωμαλία και μια πλωρική στένωση.</li> </ul>
4. (Galbally & et al, 2018), Αυστραλία	Να προσδιοριστεί εάν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της χρήσης αριπιπραζόλης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με τα	<u>Είδος Μελέτης:</u> Αναδρομική Πολυκεντρική Μελέτη	- Άντληση δεδομένων από ιατρικά αρχεία του νοσοκομείου Mercy Hospital for Women in Victoria και King	- Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ( των γυναικών που λάμβαναν αριπιπραζόλη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και των γυναικών που την διέκοψαν) , σε καμία από τις δημογραφικές μεταβλητές.

	<p>δημογραφικά χαρακτηριστικά, τη μητρική ψυχική υγεία και τις μαιευτικές και νεογνικές επιπλοκές. (υπέρταση εγκυμοσύνης και GDM)</p>	<p><u>Δείγμα:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=26 Γυναίκες</li> <li>- N=12 που λάμβαναν αριπιπραζόλη στην εγκυμοσύνη.</li> <li>- N=14 που διέκοψαν την αριπιπραζόλη στην εγκυμοσύνη.</li> </ul> <p><u>Είδος Δειγματοληψίας:</u></p> <p>Δειγματοληψία ευκολίας</p> <p><u>Ποσοστό Ανταπόκρισης:</u></p> <p>ΔΑ</p>	<p>Edward Memorial Hospital στη Δυτική Αυστραλία.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας κύησης κατά τον τοκετό και του βάρους γέννησης, αφού ήταν ελαφρώς χαμηλότερα στις γυναίκες που λάμβαναν αριπιπραζόλη (37.3 εβδομάδες και 3094g).</li> <li>- Αντίθετα οι γυναίκες που διέκοψαν την αριπιπραζόλη στην εγκυμοσύνη είχαν βρέφη με υψηλότερη ηλικία κύησης και βάρος γέννησης.</li> <li>- Υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στην αριπιπραζόλη και της εμφάνισης υπέρτασης στην εγκυμοσύνη (15.4%).</li> <li>- Όταν αυτές οι 2 ομάδες συγκρίθηκαν, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές σχετικά με επιπλοκές στην εγκυμοσύνη (μεταβολικός κίνδυνος) και την εισαγωγή σε SCN/NICU.</li> </ul>
<p>5. (Lee S. Cohen &amp; et al, 2016), Μασαχουσέτη Βοστώνης</p>	<p>Η διερεύνηση της ύπαρξης του κινδύνου σοβαρών δυσπλασιών σε βρέφη τα οποία</p>	<p><u>Είδος Μελέτης:</u></p> <p>Προοπτική Μελέτη Κοόρτης</p>	<p>- Κλινικές Συνεντεύξεις</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Οι γυναίκες που εκτέθηκαν σε ένα αντιψυχωσικό δεύτερης γενεάς είχαν περισσότερες ψυχιατρικές νοσηλείες, αλλά νοσούσαν για μικρότερο χρονικό διάστημα</li> </ul>

	<p>εκτέθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σε άτυπα αντιψυχωσικά σε σύγκριση με τα βρέφη των οποίων οι μητέρες τους είχαν ιστορικό ψυχιατρικής νόσου, αλλά δεν λάμβαναν άτυπο αντιψυχωσικό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και συσχέτιση τους με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, το μαιευτικό ιστορικό, τη χρήση άλλων ψυχοτρόπων φαρμάκων, τις ψυχιατρικές διαγνώσεις, το ιατρικό</p>	<p><u>Δείγμα:</u>  -N=303 έγκυες γυναίκες  - N=214 που εκτέθηκαν σε S-GA.  -N=89 που δεν εκτέθηκαν σε S-GA.</p> <p><u>Είδος Δειγματοληψίας:</u>  Σκόπιμη δειγματοληψία</p> <p><u>Ποσοστό Ανταπόκρισης:</u>  62.2%</p>		<p>σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν εκτέθηκαν.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Εντοπίστηκαν 3 μεγάλες δυσπλασίες στα εκτεθειμένα βρέφη (n=214)</li> <li>- Στην ομάδα σύγκρισης εντοπίστηκε μια μεγάλη δυσπλασία (n=89)</li> <li>- Ο απόλυτος κίνδυνος μεγάλων δυσπλασιών ήταν 1.4% για τα εκτεθειμένα βρέφη και 1.1% για τα μη εκτεθειμένα βρέφη.</li> <li>- Η πιθανότητα εμφάνισης σημαντικής δυσπλασίας είναι 1.25 φορές (odds ratio) πιο συχνή στα εκτεθειμένα βρέφη σε σχέση με τα μη εκτεθειμένα βρέφη, άρα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μείζονων δυσπλασιών.</li> <li>- Διαφάνηκε πως η χρήση ενός αντιψυχωσικού 2<sup>ης</sup> γενεάς κατά το πρώτο τρίμηνο δεν αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο μείζονων δυσπλασιών.</li> </ul>
--	--	---	--	--

	ιστορικό και το οικογενειακό ιστορικό γενετικών ανωμαλιών.			
6. (McCauley & et al, 2014) , Αυστραλία	Να διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ της χρήσης των άτυπων αντιψυχωσικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της επίδρασης τους στην ευημερία της μητέρας και του βρέφους.	<u>Είδος Μελέτης:</u> Μελέτη Περίπτωσης <u>Δείγμα</u> -N=10 έγκυες γυναίκες που λάμβαναν S-GA.  <u>Είδος Δειγματοληψίας:</u> Σκόπιμη δειγματοληψία  <u>Ποσοστό Ανταπόκρισης:</u> ΔΑ	- Κλινικές Συνεντεύξεις  - Κλίμακα Apgar (Appearance, Pulse, Grimace, Activity, and Respiration).	- Παρουσιάστηκαν μαιευτικές επιπλοκές: ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (n=1), υπέρταση (n=2), GDM (n=3), πρόωρος τοκετός (n=2), καισαρική τομή (n=3) μακροσωμία (n=1) και 1 μωρό με στερητικό σύνδρομο, ως αποτέλεσμα του αντιψυχωσικού.  - Ένα μωρό ήταν ύποπτο για εμβρυική ανωμαλία και Τρισωμία 21 και απεβίωσε από SIDS σε ηλικία 6 μηνών.  - Εντοπίστηκαν 2 μωρά που γεννήθηκαν πρόωρα και χρειάστηκε να νοσηλευτούν σε NICU και ακόμη παρουσίασαν προβλήματα σίτισης και ίκτερο.  - Οι βαθμολογίες Apgar για 7 από τα 10 νεογνά ήταν ικανοποιητικές (10 στο 1 λεπτό και 9 στα 5 λεπτά από τη γέννηση).

				- Εντοπίστηκε υψηλό ποσοστό χωρισμού μητέρας-νεογνού στις 4 από τις 10 περιπτώσεις.
7. (Kulkarni & et al, 2014) , Αυστραλία	Να προσδιοριστεί εάν είναι ασφαλής η χρήση των άτυπων αντιψυχωσικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η συσχέτισή της με το κάπνισμα, τη συνολική δόση S-GA, τη ψυχιατρική διάγνωση και τη χρήση άλλων ψυχοτρόπων φαρμάκων.	<u>Είδος Μελέτης:</u> Προοπτική Μελέτη Κοόρτης  <u>Δείγμα:</u> - N=136 Έγκυες γυναίκες που λαμβάνουν S-GA στην εγκυμοσύνη.  <u>Είδος Δειγματοληψίας:</u> Δειγματοληψία ευκολίας  <u>Ποσοστό Ανταπόκρισης:</u> 76.5%	- Κλινικές Συνεντεύξεις  - Κλίμακα PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale).  - Κλίμακα EPDS (Edinburgh Postnatal Depression Scale).	-Αυξημένο ποσοστό καπνίσματος κατά 35%, άρα 50 από τις γυναίκες κάπνιζαν, αλλά αυτό δεν συνδέθηκε με τις νεογνικές επιπλοκές.  - Το PANSS πραγματοποιήθηκε σε 86 γυναίκες με βαθμολογία 40.  - Το EPDS πραγματοποιήθηκε σε 105 γυναίκες με βαθμολογία μεγαλύτερη από το 10, που υποδηλώνει πιθανή μεταγεννητική κατάθλιψη.  - Το αναφερόμενο ποσοστό GDM ήταν πολύ υψηλό στο 22%, επομένως 30 από τις γυναίκες παρουσίαζαν GDM.  - Παρατηρήθηκε πως 132 γυναίκες χρειάστηκε να νοσηλευτούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εντός του πρώτου έτους μετά την εγκυμοσύνη.

				<ul style="list-style-type: none"><li>- Υπήρξαν 25 νεογνά τα οποία γεννήθηκαν πρόωρα και η δόση της αντιψυχωσικής ΦΑ στις 12 εβδομάδες ήταν 5.0mg σε αντίθεση με τα 117 νεογνά τα οποία γεννήθηκαν στις 37 εβδομάδες και η δόση της αντιψυχωσικής αγωγής στις 12 εβδομάδες ήταν 2.6mg (p=0.02).</li><li>- Εντοπίστηκαν 11 νεογνά που γεννήθηκαν με χαμηλό βάρος γέννησης (&lt;2.5 κιλά) και 7 νεογνά γεννήθηκαν με υψηλό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης τους (&gt;4.5 κιλά).</li><li>- Παρατηρήθηκε πως 48 από τα νεογνά παρουσίασαν προβλήματα Αναπνευστικής Δυσχέρειας.</li><li>-Φάνηκε πως υψηλότερες δόσεις S-GAS αύξησαν τις πιθανότητες εισαγωγής και φροντίδας στην SCN/NICU σε 56 νεογνά κατά 13.4%.</li></ul>
--	--	--	--	--

				<p>-Εντοπίστηκαν χαμηλές βαθμολογίες Apgar, &lt;7, σε 4 νεογνά.</p> <p>- Σε 20 από τα νεογνά εμφανίστηκαν συμπτώματα στέρησης, αφού εκτέθηκαν σε μεγαλύτερες δόσεις αντιψυχωσικών φαρμάκων (4.4mg).</p> <p>- Σε 8 από τα νεογνά παρατηρήθηκαν συγγενείς ανωμαλίες, μετά από έκθεση τους στην κουετιαπίνη, στη ρισπεριδόνη, στη κλοζαπίνη και στην ολανζαπίνη.</p>
<p>8. (Peng &amp; et al, 2013), Κίνα</p>	<p>Η διερεύνηση των αναπτυξιακών επιδράσεων των S-GA σε βρέφη των οποίων οι μητέρες λάμβαναν ένα άτυπο αντιψυχωσικό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και συσχέτιση τους με τα</p>	<p><u>Είδος Μελέτης:</u> Προοπτική Ελεγχόμενη Μελέτη</p> <p><u>Δείγμα:</u> - N=76 ομάδα έκθεσης - N=76 ομάδα ελέγχου</p>	<p>- Ερωτηματολόγια</p> <p>- Κλίμακα Apgar (Appearance, Pulse, Grimace, Activity, and Respiration).</p> <p>- Κλίμακα BSID-III (Bayley Scales of Infant and Toddler Development).</p>	<p>- Στην ομάδα έκθεσης, υπήρξαν 11 γυναίκες (14.5%) οι οποίες θήλασαν τα βρέφη τους για περισσότερο από 1 μήνα, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου όπου υπήρξαν 63 (82.9%) γυναίκες (p&lt;0.001).</p> <p>- Η λήψη S-GA και η απουσία θηλασμού συνέβαλαν στην καθυστερημένη απόδοση του βρέφους (p&lt;0.001 και p=0.034)</p>



	<p>μητρικά χαρακτηριστικά, το βάρος γέννησης και το ύψος.</p>	<p><u>Είδος Δειγματοληψίας:</u> Σκόπιμη δειγματοληψία</p> <p><u>Ποσοστό Ανταπόκρισης:</u> ΔΑ</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Παρατηρήθηκε πως 5 μητέρες (6.6%) με σχιζοφρένεια υποτροπίασαν, ενώ οι υπόλοιπες γυναίκες παρέμειναν σταθερές.</li> <li>- Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά των νεογνικών επιπλοκών μεταξύ των δύο αυτών ομάδων.</li> <li>- Δεν διαφάνηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στη βαθμολογία Apgar (p=0.24 και p=0.62), στο μέσο βάρος (p=0.10), το ύψος (p=0.30) και την περιφέρεια του εγκεφάλου (p=0.84).</li> <li>- Τα νεογνά που εκτέθηκαν στα S-GA παρουσίασαν υψηλότερο ποσοστό (13.2%) χαμηλότερου βάρους γέννησης (&lt;2,5kg), σε σύγκριση με το ποσοστό των νεογνών (2,6%) τα οποία δεν εκτέθηκαν στα S-GA (p=0.031).</li> <li>- Σύμφωνα με την κλίμακα BSID-III, τα βρέφη σε ηλικία 2 και 6 μηνών που εκτέθηκαν στα S-GA παρουσίασαν</li> </ul>
--	---	--	--

				<p>χαμηλότερες βαθμολογίες σε σύγκριση με τα βρέφη στην ομάδα ελέγχου.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Τα βρέφη στην εκτεθειμένη ομάδα παρουσίασαν καθυστερημένη νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη με βαθμολογία μικρότερη από το 85, σε ηλικία 2 μηνών, ενώ και στους 6 μήνες συνέχισαν να παρουσιάζουν ελάχιστα καθυστερημένη νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη.</li><li>- Σε ότι αφορά την γλώσσα, το μέσο βάρος και το ύψος, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο αυτών ομάδων στην ηλικία των 2 και 6 μηνών.</li><li>- Σύμφωνα με την κλίμακα BSID-III, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στις δύο αυτές ομάδες σχετικά με την νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη των βρεφών στην ηλικία των 12 μηνών.</li></ul>
--	--	--	--	--

## 5. Συζήτηση

Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η διερεύνηση του κατά πόσο ενδύκνεται η λήψη των άτυπων αντιψυχωσικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και εάν αυτή σχετίζεται με την εμφάνιση επιπλοκών στη μητέρα και στο έμβρυο. Οι επιπρόσθετοι επιμέρους στόχοι της συγκεκριμένης ανασκόπησης αποτέλεσαν η διερεύνηση της σχέσης των S-GA με την εμφάνιση σοβαρών δυσπλασιών και γενετικών ανωμαλιών στα βρέφη, η διερεύνηση της σχέσης των S-GA με τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών στην εγκυμοσύνη, η διερεύνηση της σχέσης των S-GA με την πιθανότητα υποτροπής και ψυχιατρικής νοσηλείας στις έγκυες γυναίκες, η διερεύνηση της σχέσης των S-GA με την εμφάνιση μεταγεννητικής κατάθλιψης στις έγκυες γυναίκες, η διερεύνηση της σχέσης των S-GA με τις νεογνικές επιπλοκές και η διερεύνηση της σχέσης των S-GA με την καθυστερημένη νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη.

Παρατηρείται μέσα από τις μελέτες που ανασκοπήθηκαν πως υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης των άτυπων αντιψυχωσικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της εμφάνισης επιπλοκών στη μητέρα και στο έμβρυο. (Ellfolk & et al, 2020), (Nguyen & et al, 2020), (McCauley & et al, 2014), (Kulkarni & et al, 2014), (Peng & et al, 2013). Ειδικότερα, στις πέντε από τις οκτώ μελέτες καταδουκνείται αυτή η συσχέτιση ως θετική.

Σε ότι αφορά τη συσχέτιση των S-GA με τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών στην εγκυμοσύνη, σε πέντε από τις οκτώ μελέτες φάνηκε πως η χρήση των S-GA αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών στην εγκυμοσύνη τόσο για τη μητέρα, όσο και για το νεογνό (Ellfolk & et al, 2020), (Nguyen & et al, 2020), (McCauley & et al, 2014), (Kulkarni & et al, 2014), (Peng & et al, 2013). Η μελέτη (Ellfolk & et al, 2020), υποστηρίζει πως τα βρέφη τα οποία εκτέθηκαν στα S-GA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών σε σχέση με τα βρέφη τα οποία δεν εκτέθηκαν στα S-GA. Συγκεκριμένα, η εκτεθειμένη ομάδα παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο για GDM κατά 1.98, καισαρικής τομής κατά 1.83, πρόωρου τοκετού κατά 1.92 και LGA κατά 1.78 και ταυτόχρονα παρουσιάζει χαμηλότερες βαθμολογίες Apgar (<7) σε σχέση με την μη εκτεθειμένη ομάδα. Η μελέτη (Nguyen & et al, 2020), συμφωνεί με την προηγούμενη μελέτη και υποστηρίζει ακόμη πως οι έγκυες γυναίκες, εκτός από

GDM, παρουσιάζουν ακόμη δυσκοιλιότητα και ορθοστατική υπόταση, ενώ τα νεογνά πιθανόν να αναπτύξουν μυοκαρδιοπάθεια μετά τη γέννησή τους και εμβρυική δυσφορία (55.6%), ως αποτέλεσμα της χρήσης κλοζαπίνης. Επίσης η μελέτη (McCaughey & et al, 2014), είναι σύμφωνη με τις δύο προηγούμενες μελέτες, υποδουκνείοντας τη σημαντική επίπτωση των S-GA στην υγεία και ευημερία του βρέφους, με την εμφάνιση ακόμη υπέρτασης, στερητικού συνδρόμου και μακροσωμίας. Η μελέτη (Kulkarni & et al, 2014), έρχεται και αυτή σε ομοφωνία με τις προηγούμενες τρεις μελέτες, όπου αναφέρει πως η πιθανότητα εισαγωγής των νεογνών σε SCN/NICU ανέρχεται στο 13.4% και η εμφάνιση GDM ανέρχεται στο 22% μεταξύ των εγκύων. Επίσης, ανέφερε πως τα βρέφη που εκτέθηκαν στα S-GA παρουσίασαν χαμηλότερο βάρος γέννησης (<2.5kg) σε σύγκριση με τα μη εκτεθειμένα βρέφη. Επιπρόσθετα η μελέτη (Peng & et al, 2013), έρχεται και αυτή σε ομοφωνία με τις προηγούμενες τέσσερις μελέτες, υποστηρίζοντας την ισχυρή συσχέτιση ( $p=0.031$ ) μεταξύ της λήψης των S-GA και του χαμηλότερου βάρους γέννησης (13.2%), αλλά σε ότι αφορά τις νεογνικές επιπλοκές, δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο αυτών ομάδων. Αντιθέτως η μελέτη (Galbally & et al, 2018), υποστήριξε πως δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές σε ότι αφορά τις επιπλοκές στην εγκυμοσύνη και πως είναι απίθανο η αριπιπραζόλη να αποτελεί μεταβολικό κίνδυνο στην εγκυμοσύνη, καθώς και οι επιπλοκές της υπέρτασης και νεογνικές επιπλοκές. Ωστόσο σε μια άλλη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες, φάνηκε πως τα S-GA προκαλούν αύξηση βάρους στον γενικό πληθυσμό η οποία αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για ΣΔ τύπου II (Park & et al, 2017). Πράγματι, αυτοί οι κίνδυνοι είναι υψηλότεροι στις έγκυες γυναίκες και συνάδουν με την ανάπτυξη ανεπιθύμητων επιπλοκών στην εγκυμοσύνη που σχετίζονται με τον διαβήτη κύησης, την μακροσωμία και τις συνακόλουθες επιπτώσεις τους (Park & et al, 2017). Κατά συνέπεια, παρατηρήθηκε πως η πρόβλεψη του κινδύνου υποτροπής και οι σχετικές ανεπιθύμητες εκβάσεις, οδήγησαν σε αυξημένη χρήση των αντιψυχωσικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το οποίο προκαλεί μια σειρά μεταβολικών παρενεργειών, συμπεριλαμβανομένου της αύξησης βάρους, της αντίστασης στην ινσουλίνη και του ΣΔ τύπου II. (Wang & et al., 2021).

Σε ότι αφορά τη συσχέτιση των S-GA με τον κίνδυνο εμφάνισης μείζονων δυσπλασιών στην εγκυμοσύνη φάνηκε πως δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση (Freeman & et al, 2021), (Lee S. Cohen & et al, 2016). Ειδικότερα, η μελέτη (Freeman & et al, 2021), υποστήριξε πως η αριπιπραζόλη δεν θεωρείται κύρια τερατογόνο αντιψυχωσικό, αφού δεν εντοπίστηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης του εμβρύου στα S-GA και της πιθανότητας εμφάνισης σοβαρών δυσπλασιών. Επίσης, η μελέτη (Lee S. Cohen & et al, 2016) συμφώνησε με την προηγούμενη μελέτη, αφού υποστήριξε πως η χρήση ενός S-GA κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης δεν αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών δυσπλασιών στα βρέφη.

Σε ότι αφορά τη συσχέτιση της κλοζαπίνης με τις ανεπιθύμητες νεογνικές εκβάσεις και την εμφάνιση γενετικών ανωμαλιών εντοπίστηκε ισχυρή συσχέτιση (Nguyen & et al, 2020), (Kulkarni & et al, 2014), (McCaughey & et al, 2014). Ειδικότερα στη μελέτη (Nguyen & et al, 2020), παρατηρήθηκαν υψηλα ποσοστά ανεπιθύμητων νεογνικών εκβάσεων και συγκεκριμένα της αναζωογόνησης (89%), και ταυτόχρονα εντοπίστηκαν γενετικές ανωμαλίες μετά τη γέννηση του βρέφους το οποίο εκτέθηκε στην κλοζαπίνη. Η μελέτη (Kulkarni & et al, 2014), έρχεται σε συμφωνία με την προηγούμενη μελέτη, αφού ανέφερε την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών σε νεογνά που εκτέθηκαν σε κουετιαπίνη, ρισπεριδόνη, κλοζαπίνη και ολανζαπίνη. Επιπλέον, σε συμφωνία με τις δύο προηγούμενες μελέτες έρχεται και η μελέτη (McCaughey & et al, 2014) στην οποία ενοπίστηκε νεογνό με εμβρυική ανωμαλία και Τρισωμία 21 και το οποίο απεβίωσε από SIDS σε ηλικία 6 μηνών.

Σημαντική συσχέτιση διαπιστώθηκε ακόμη μεταξύ της χρήσης των S-GA και της πιθανότητας υποτροπής και ψυχιατρικής νοσηλείας στις έγκυες γυναίκες, καθώς και της εμφάνισης μεταγεννητικής κατάθλιψης (Lee S. Cohen & et al, 2016), (Peng & et al, 2013), (Kulkarni & et al, 2014). Συγκεκριμένα η μελέτη (Lee S. Cohen & et al, 2016), διαπίστωσε πως οι γυναίκες οι οποίες εκτέθηκαν σε ένα S-GA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν περισσότερες ψυχιατρικές νοσηλείες, αλλά νοσούσαν για μικρότερο χρονικό διάστημα σε σύγκριση με τις γυναίκες οι οποίες δεν εκτέθηκαν. Αντίθετα σε μια άλλη μελέτη (Peng & et al, 2013), παρατηρήθηκε πως το 6.6% των γυναικών με σχιζοφρένεια υποτροπίασαν, αλλά δεν θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό. Επίσης η μελέτη (Kulkarni & et al, 2014), είναι σε ομοφωνία

με τις δύο προηγούμενες μελέτες και διαπίστωσε πως το 39% των γυναικών παρουσίασαν βαθμολογίες μεγαλύτερες από το 10 στην κλίμακα EPDS, το οποίο υποδηλώνει πιθανή μεταγεννητική κατάθλιψη. Στην ίδια μελέτη, υπήρξαν και 132 γυναίκες που χρειάστηκαν ψυχιατρική νοσηλεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πέρα από αυτό, υπάρχει και ένα υψηλό ποσοστό διακοπής της αντιψυχωσικής ΦΑ που παρατηρείται στον έγκυο πληθυσμό, και το οποίο υποδηλώνει τις ανησυχίες των κλινικών γιατρών σχετικά με την ασφάλεια της χρήσης αυτών των φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Wang & et al., 2021). Ωστόσο, η διακοπή αυτής της αγωγής πιθανόν να έχει σοβαρές επιπτώσεις στην ψυχική υγεία της μητέρας, αλλά σύμφωνα με τα παραπάνω ευρήματα ακόμη και η συνέχιση της αγωγής ελλοχεύει πιθανές επιπτώσεις για την γυναίκα αλλά και για το έμβρυο (Wang & et al., 2021). Επίσης, μια μελέτη (Peng & et al, 2013) φάνηκε να συσχετίζει τη χρήση των S-GA με την καθυστερημένη νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη στα νεογνά. Συγκεκριμένα, η σχέση μεταξύ της καθυστερημένης απόδοσης και της λήψης S-GA ήταν αρκετά ισχυρή με  $p < 0.001$ . Επιπλέον, σύμφωνα με την κλίμακα BSID-III, εντοπίστηκαν εκτεθειμένα βρέφη σε S-GA τα οποία σε ηλικία 2 και 6 μηνών παρουσίασαν καθυστερημένη νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη με βαθμολογίες μικρότερες από το 85.

## 5.1 Περιορισμοί μελέτης

Είναι σημαντικό να αναφερθούν οι περιορισμοί που τέθηκαν για τη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση. Αρχικά, ο πρώτος περιορισμός αφορούσε στη γλώσσα, αφού η συγκεκριμένη έρευνα περιορίστηκε στην αναζήτηση μελετών οι οποίες ήταν δημοσιευμένες μόνο στην Αγγλική γλώσσα, με τελική κατάληξη σε οκτώ (8) πρωτογενείς μελέτες. Λαμβάνοντας υπόψη τον πιο πάνω περιορισμό, οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν για τη συγκεκριμένη ανασκόπηση ήταν μόνο στην αγγλική γλώσσα αποκλείοντας έτσι τις υπόλοιπες μελέτες που ήταν δημοσιευμένες σε άλλες γλώσσες και οι οποίες θα μπορούσαν να παρέχουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τα αποτελέσματα της ανασκόπησης. Επιπλέον, οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση είχαν ως χρονικό περιορισμό από το 2013 μέχρι το 2021 και έτσι αποκλείστηκαν οποιεσδήποτε έρευνες που δεν έμπιπταν στον χρονικό περιορισμό που τέθηκε. Ακόμη ένας περιορισμός αποτέλεσε και το γεγονός πως συμπεριλήφθηκαν μελέτες (3), στις οποίες δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου που να μπορούσε να συγκριθεί με την ομάδα παρέμβασης, και η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα της χρήσης των S-GA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επίσης, σε τρεις (3) από τις μελέτες υπήρχε μικρό δείγμα, που υποδηλώνει πως τα ευρήματα είναι δύσκολο να γενικευτούν στο γενικό πληθυσμό. Όσον αφορά τα εργαλεία μέτρησης, διαπιστώθηκε πως σε ορισμένες μελέτες χρησιμοποιήθηκε η αυτοαναφορά ως μέθοδος συλλογής δεδομένων, που αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα σχετικά με την εγκυρότητα και την ακρίβεια των αναφορών. Επιπρόσθετα, οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν για την υλοποίηση της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης, ήταν μόνο οκτώ (8), γεγονός που αποτελεί σημαντικό περιορισμό σε ότι αφορά την ακρίβεια και ορθότητα των αποτελεσμάτων.

Τέλος, κριτήριο εισδοχής αποτέλεσε η συμπερίληψη μόνο πρωτογενών μελετών αποκλείοντας έτσι δευτερογενείς μελέτες, όπως είναι οι διατριβές, τα βιβλία και οι συστηματικές ανασκοπήσεις. Συνεπώς, αυτός ο περιορισμός θεωρήθηκε αρκετά σημαντικός, αφού αποκλείστηκαν αυτόματα μελέτες οι οποίες θα μπορούσαν να παρέχουν άφθονες και εμπλουτισμένες πληροφορίες σχετικά με το θέμα υπό διερεύνηση.

## 6. Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, είναι σαφές πως οι γυναίκες με ψυχικές διαταραχές χρειάζεται να λαμβάνουν αντιψυχωσική αγωγή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους για να μην υποτροπιάζουν. Εντούτοις, εντοπίζονται ορισμένες σοβαρές επιπλοκές στο έμβρυο καθώς και επιδείνωση στη ψυχική υγεία της μητέρας ως αποτέλεσμα της χρήσης των S-GA. Πράγματι, στις περισσότερες μελέτες εντοπίστηκαν σοβαρές επιπλοκές στο έμβρυο και τη μητέρα, με την κυριότερη να είναι η ανάπτυξη GDM.

Η βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση αποσκοπούσε στη διερεύνηση του κατά πόσο ενδύκνεται η χρήση των S-GA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και εάν αυτή σχετίζεται με την εμφάνιση δυνητικών επιπλοκών στη μητέρα και στο έμβρυο. Επιμέρους στόχοι τέθηκαν ως ποια η σχέση των S-GA με την εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών στο έμβρυο και ποια η σχέση των S-GA με τον κίνδυνο υποτροπής και ψυχιατρικής νοσηλείας στον έγκυο πληθυσμό. Με βάση, λοιπόν, την βιβλιογραφική ανασκόπηση που διενεργήθηκε τα πιο πάνω ερωτήματα απαντήθηκαν σε ορισμένα σημεία, σε σύγκριση με τους υπόλοιπους επιμέρους στόχους, στους οποίους διαπιστώθηκαν ορισμένες αντιφάσεις και κατά συνέπεια χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση. Ειδικότερα, στις πλήστες μελέτες φάνηκε να υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της χρήσης των S-GA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών και γενετικών ανωμαλιών στην εγκυμοσύνη, συμπεριλαμβανομένου της ανάπτυξης GDM, του πρόωρου τοκετού, της καισαρικής τομής, του L-GA, της μακροσωμίας, του στερητικού συνδρόμου, των χαμηλών βαθμολογιών Apgar και της καθυστερημένης νευροσυμπεριφορικής ανάπτυξης (Ellfolk & et al, 2020), (Kulkarni & et al, 2014), (McCauley & et al, 2014), (Nguyen & et al, 2020), (Peng & et al, 2013).

Επιπρόσθετα, σε ότι αφορά την ψυχική υγεία της μητέρας, σε ορισμένες μελέτες εντοπίστηκαν ψυχιατρικές νοσηλείες και υποτροπές (Lee S. Cohen & et al, 2016), (Kulkarni & et al, 2014). Για την ακρίβεια γυναίκες οι οποίες λάμβαναν αντιψυχωσική αγωγή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εμφάνισαν μετέπειτα μεταγεννητική κατάθλιψη και χρειάστηκε να νοσηλευτούν σε ψυχιατρική κλινική για να σταθεροποιηθεί η κατάστασή τους. (Kulkarni & et al, 2014).



Τα συμπεράσματα της παρούσας ανασκόπησης υποδυκνείουν πως η χρήση των S-GA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επιφέρει επιπλοκές στη μητέρα και στο έμβρυο και ιδιαίτερα η κλοζαπίνη, με υψηλά ποσοστά ανάπτυξης GDM και ανεπιθύμητων νεογνικών επιπλοκών. Εντούτοις, χρειάζεται να διεξαχθούν περαιτέρω έρευνες για να διευκρινίσουν το εάν είναι ασφαλής η χρήση της αριπιπραζόλης στην εγκυμοσύνη, αφού δεν φάνηκε να αποτελεί μεταβολικό κίνδυνο, αλλά ούτε και να σχετίζεται με την εμφάνιση μείζονων δυσπλασιών.

## 6.1 Εισηγήσεις

Αξίζει να επισημανθεί λοιπόν, πως παρ'όλες τις έρευνες που υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία, εξακολουθούν να υπάρχουν πολύ περιορισμένα στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια της χρήσης των αντιψυχωσικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τα ευρήματα της σχετικής ανασκόπησης, εντοπίστηκαν σημαντικές επιδράσεις των S-GA τόσο στο νεογνό όσο και στη μητέρα διαταράσσοντας έτσι την υγεία και ευημερία τους. Αποδुकνείεται σαφώς και μέσα από τα ευρήματα, πως είναι απαραίτητη η περαιτέρω διερεύνηση της ασφαλούς χορήγησης των άτυπων αντιψυχωσικών στην εγκυμοσύνη μέσα από τη διεξαγωγή διαχρονικών και στοχευμένων ερευνών. Προτάσεις για περαιτέρω έρευνα θα μπορούσαν να είναι οι εξής:

1. Οι κλινικοί γιατροί να έχουν τη δυνατότητα να λαμβάνουν ενημερωμένες κλινικές αποφάσεις θεραπείας, προς αποφυγή του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών επιπτώσεων στο βρέφος και για πρόληψη του κινδύνου εμφάνισης ψυχωτικών επεισοδίων υποτροπής στις γυναίκες (Kucukgoncu & et al., 2020).
2. Διερεύνηση της χρήσης των S-GA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε Κύπριες έγκυες γυναίκες, μέσω κλινικών δοκιμών που θα περιλαμβάνουν την επαναξιολόγηση σε δύο τουλάχιστον χρονικές στιγμές.
3. Διερεύνηση της χρήσης των S-GA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μέσω ποιοτικής μεθοδολογίας που θα αξιολογούνται ταυτόχρονα οι εμπειρίες των έγκυων γυναικών.
4. Διερεύνηση της χρήσης της αριπιπραζόλης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μέσω κλινικών δοκιμών που να αποσκοπούν στην ανίχνευση της ύπαρξης μεταβολικού κινδύνου και μείζονων δυσπλασιών.
5. Υπάρχει η ανάγκη για συλλογικές και διαχρονικές μελέτες σε εθνικό επίπεδο, οι οποίες θα διερευνούν την ασφάλεια και αναγκαιότητα της χρήσης των S-GA στην εγκυμοσύνη, μεταξύ των Κύπριων γυναικών, και η συσχέτισή τους με κοινωνικοδημογραφικούς και άλλους παράγοντες.

6. Υπάρχει η ανάγκη για περισσότερες διεθνείς και διακρατικές μελέτες για να διερευνηθεί η ασφάλεια της χρήσης των S-GA στην εγκυμοσύνη και η συσχέτισή τους με τα διαφορετικά κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά, την κουλτούρα και τη διαφορετικότητα των εγκύων γυναικών της Κύπρου. Για την διεξαγωγή των ερευνών αυτών να χρησιμοποιηθούν ψυχομετρικά εργαλεία και κοινές μεθοδολογικές προσεγγίσεις για την εξαγωγή χρήσιμων και αξιόπιστων συμπερασμάτων.
7. Υπάρχει η ανάγκη για ψυχοεκπαίδευση των γονέων σχετικά με τον έγκαιρο εντοπισμό ασυνήθιστων παρενεργειών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, που αφορούν στη ψυχική υγεία και ευημερία της μητέρας, μέσα από στοχευμένα προγράμματα εκπαίδευσης.

## 7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Cuomo, A. G. A. a. F. A., 2018. Aripiprazole use during pregnancy, peripartum and lactation. A systematic literature search and review to inform clinical practice..

*Journal of Affective Disorders*, p. 8.

Ellfolk, M. L. M. G. M. L.-K. A. S. L. N. M. a. M. H. & et al, 2020. Second-generation antipsychotics and pregnancy complications. *European journal of clinical pharmacology*,, p. 9.

Freeman, M. V. A. G.-M. L. Y. A. C. P. M. S. C. T. C. D. H.-D. S. a. C. L. & et al, 2021. Reproductive safety of aripiprazole: data from the Massachusetts General Hospital National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics.. *Archives of women's mental health*, p. 9.

Galbally, M. F. J. W. S. a. S. M. & et al, 2018. Aripiprazole and pregnancy: A retrospective, multicentre study.. *Journal of affective disorders*, p. 4.

Kucukgoncu, S. G. S. C. K. B. M. L. J. R. B. a. T. C., 2020. Antipsychotic exposure in pregnancy and the risk of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis.. *Schizophrenia bulletin*, p. 15.

Kulkarni, J. W. R. G. H. G. E. V. R. T. W. W. M. K. a. F. P. & et al, 2014. A prospective cohort study of antipsychotic medications in pregnancy: the first 147 pregnancies and 100 one year old babies.. *PLoS One*, p. 6.

Lee S. Cohen, M. A. C. V. M. M. K. A. M. S. M. P. F. M. & et al, 2016. Reproductive Safety of Second-Generation Antipsychotics: Current Data From the Massachusetts General Hospital National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics. *American Journal of Psychiatry*, pp. 263-270.

McCauley, K. C. W. a. K. J. & et al, 2014. Mental health: outcomes of 10 babies of mothers with a history of serious mental illness. *Journal of psychiatric and mental health nursing*, p. 7.

Nguyen, T. M. J. W. F. a. F. J. & et al, 2020. Obstetric and neonatal outcomes of clozapine exposure in pregnancy: a consecutive case series.. *Archives of women's mental health*, p. 5.

Park, Y. H. K. C. J. B. B. D. R. P. E. M. H. C. L. a. H.-D. S. & et al, 2017. Antipsychotic medication use among publicly insured pregnant women in the United States. *Psychiatric services*, p. 8.

Peng, M. G. K. D. Y. O. J. C. J. W. R. a. Z. J. & et al, 2013. Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: a case-controlled, prospective study.. *Psychopharmacology*, p. 8.