

# OLANZAPÍN A GRAVIDITA

MUDr. Marek Zelman<sup>1</sup>, MUDr. Lenka Jenčová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>PO Brezno

<sup>2</sup>PO Banská Bystrica

Farmakoterapia akéhokoľvek ochorenia v gravidite so sebou prináša samozrejmé riziká negatívneho účinku farmaka na plod. Pri psychotických ochoreniach vzhľadom na riziko exacerbácie stavu je často risk – benefit naklonený na stranu kontinuálnej farmakoterapie napriek možnému ohrozeniu nenarodeného dieťaťa. Príspevok sumarizuje literárne zdroje o podávaní olanzapínu počas gravidity a ilustruje ho na podklade troch kazuistík.

**Kľúčové slová:** olanzapín, gravidita, risk-benefit.

## OLANZAPINE AND PREGNANCY

The pharmacotherapy of any disease in pregnancy brings potential risk of negative effect of drugs for fetus. In keeping with risk of an exacerbation of psychotic disorders we often decide for continual therapy despite a possible menace for an unborn child. Our article summarizes the literary sources about using of olanzapine in pregnancy and shows three case reports.

**Key words:** olanzapine, pregnancy, risk-benefit.

Psychiat. pro Praxi, 2007; 8(6): 266–268

### Gravidita a psychóza

Tehotenstvá žien so schizofréniou majú vyššie riziko komplikácií (22) vrátane predčasného pôrodu (relatívne riziko RR 1,46, 95% CI 1,19–1,79) a nízkej pôrodnej hmotnosti (RR 1,57, 95% CI 1,36–1,82) a tiež vyššie riziko (4) mŕtvorodeného dieťaťa (RR 4,03, 95% CI 1,14–4,25). Tehotenstvo a popôrodné obdobie ale predstavujú tiež obdobia, kedy pri schizofrénií dochádza vo zvýšenej miere k relapsu schizofrénného ochorenia (9). Rovnaké riziko existuje pri bipolárnej poruche, kde v tehotenstve dochádza k exacerbácii symptómov, prípadne k zmene farmakokinetiky emočne stabilizujúcich farmák (10). Podávanie liekov v gravidite nesie so sebou riziká týkajúce sa intrauterinného úmrtia plodu, malformácií, vplyvu na hmotnosť plodu, postnatálnej behaviorálnej toxicity a neonatálnej toxicity, ako napríklad abstinenčných príznakov po pôrode (27).

### Stratégie pre stabilizáciu psychotického ochorenia v gravidite

V rámci všeobecných stratégií pre liečbu ochorení v tehotenstve je pre dieťa najmenej rizikovým vynechanie akejkoľvek medikácie, táto možnosť je ale využiteľná len v prípade plánovania koncepcie a priaznivých priebehových charakteristík psychotického ochorenia (dlhšia doba bez exacerbácie).

Ak nie je možné medikáciu vynechať úplne, je potrebné dodržať nasledovné pravidlá – vynechať liečbu počas prvého trimestra (najvyššie riziko orgánových malformácií), podávať najnižšiu možnú dávku farmaka, vyhnúť sa polyfarmácii, monitorovať nežiaduce účinky (3). Prakticky všetky zdroje sa zhodujú v odporúčení zastavenia laktácie ihneď po pôrode (9, 19, 22).

O klasických antipsychotikách existuje vzhľadom na ich skúšanie v indikácii hyperemesis gravidarum relatívne viac údajov o ich efekte na plod. Fenotiazíny vykazovali v niektorých štúdiách mierne zvýšené riziko nešpecifických malformácií, v iných sa ťažké kongenitálne malformity nevyskytovali signifikantne častejšie ako u porovnávacej skupiny. Haloperidol bol sledovaný v dvoch retrospektívnych prácach bez zisteného zvýšeného rizika abnormalít u plodu. Z hľadiska neonatálnej toxicity bol zaznamenaný pri haloperidole výskyt dyskinézy a pri fenotiazínoch okrem dyskinézy žltáčka, hypertonus novorodenca, cyanóza etc. Prehľad štúdií a kazuistických informácií podáva napríklad Patton (22), Yaeger (28) alebo u nás Horáček a Seifertová (9).

V prípade atypických antipsychotík prebehla diskusia o možnom efekte zníženia hladín folátu pri ich užívaní a následnom efekte na zvýšené riziko defektov neuronálnej trubice (12). Kritici však tejto práci namietajú malú vzorku skupiny exponovaných tehotných žien a nevhodnú voľbu kontrolnej skupiny. Výsledkom diskusie je však všeobecné odporúčenie suplementácie folátu pri užívaní neuroleptík v gravidite.

Klasická kategorizácia rizika teratogenicity farmák podľa americkej Food and Drug Administration (FDA) delí lieky do piatich skupín. Zaradenie atypických antipsychotík podľa FDA je uvedené v tabuľke 1 (3, 19).

Z etických dôvodov neboli realizované zaslepené alebo randomizované štúdie sledujúce ukončenie gravidity u žien užívajúcich atypické antipsychotiká. Kazuistiky respektíve údaje z registrov môžu byť zaťažené chybou nadmerne prezentujúcou nežiaduce udalosti. Jedinou prospektívnou porovnávacou štúdiou zaoberajúcou sa touto problematikou je práca McKennu (17), ktorý zozbieral 151 prípadov expozície olanzapínu (n = 60), risperidonu (n = 49), quetiapínu (n

= 36) a klopazínu (n = 6) a zaznamenal iba u jedného dieťaťa u matky liečenej olanzapínom výskyt malformácie. Exponované skupiny nevykazovali štatisticky významné rozdiely v miere spontánnych potratov, mŕtvo narodených plodov, predčasných pôrodov, kongenitálnych malformácií a perinatálnych syndrómov v porovnaní so zdravými subjektmi. U detí liečených matiek bola zistená vyššia pravdepodobnosť pôrodu dieťaťa s malou pôrodnou hmotnosťou.

Problematika liečby bipolárnej afektívnej poruchy v tehotenstve je ešte komplikovanejšia, pretože pri nej býva častejšie využívaná kombinácia liekov. Najbežnejšie používané emočne stabilizátory lítium a valproát patria pri tom až do rizikovej skupiny D. V tejto súvislosti predstavujú antipsychotiká druhej generácie v kombinácii s antidepresívami jednu z metód voľby (10).

### Olanzapín a gravidita

Najrozsiahlejšiu databázu o používaní olanzapínu v gravidite predstavuje register Lilly Worldwide Pharmacovigilance Safety Database (13). V dobe do septembra 2001 evidoval 174 prospektívne sledovaných gravidít s expozíciou olanzapínu, 30 z nich bolo ukončených elektívne. Zo zostávajúcich 144 bol v 12 prípadoch (8,3%) zistený spontánny abortus – porovnateľná miera ukončení gravidity spontánnym abortom v populácii bola 15% (26), v šiestich prípadoch (4,2%) bola zaznamenaná veľká malformácia (2x pes equinovarus, pre-tragálny fibrochondróm, zdvojenie palca na ruke, dilatácia renálnej panvičky, 1x abortus s nešpecifikovanou ťažou malformáciou, porovnanie s mierou v populácii 3,8%), v 12 (8,3%) boli zistené perinatálne komplikácie (žltáčka, makrozómia, kŕče, somnolencia, krvácanie do mozgu, enémia, hypoglykémia, abstinenčné príznaky etc.) a v jednom (0,7%) postnatálne. 70,8% tehotenstiev

Tabuľka 1.

| KATEGÓRIA FDA                                                                                                                                      | ANTIPSYCHOTIKÁ<br>DRUHEJ GENERÁCIE                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| A – kontrolované štúdie nepreukázali riziko                                                                                                        |                                                                                            |
| B – testy na zvieratách nepreukázali riziko a štúdie u ľudí nie sú, alebo štúdie na zvieratách preukázali riziko, ale štúdie u ľudí ho nepotvrdili | klozapín 5                                                                                 |
| C – štúdie na zvieratách preukázali teratogénne účinky, ale nie sú žiadne štúdie u ľudí, alebo nie sú žiadne štúdie ani u zvierat ani u ľudí       | aripirazol 1<br>olanzapín 29<br>quetiapín 24<br>risperidón 23<br>sertindol<br>ziprasidón 8 |
| D – preukázané riziko pre plod, ale za určitých okolností (život ohrozujúce situácie) je použitie prijateľné                                       |                                                                                            |
| X – teratogénne účinky preukázané u zvierat a/alebo u ľudí – riziká prevyšujú prípadný zisk                                                        |                                                                                            |
| (amisulprid, sulpirid a zotepín nie sú podľa FDA klasifikované)                                                                                    |                                                                                            |

bolo ukončených normálnym pôrodom, 4,2 % predčasným pôrodom (n = 6, v populácii 10,3 %) a 3krát sa vyskytol pôrod mŕtveho dieťaťa (liečení olanzapínom len 2,1 %, v neliečenej populácii 3,7 %).

Rovnaká databáza (13) zbierala i údaje z retrospektívne sledovaných tehotenstiev: z 98 hlásených tehotenstiev bolo 12,2 % ukončených spontánnym abortom, 4 % bolo narodených predčasne, u troch (3 %) bolo zistené úmrtie plodu. V 14,2 % prípadoch sa vyskytla kongenitálna malformácia.

Iný prehľad (28) referuje o 129 prípadoch užívání olanzapínu v tehotenstve vrátane 118 prospektívnych sledovaní – v rámci toho 60 z už spomínanej McKenovej štúdie (17) a 11 pozorovaní retrospektívne. V 4 prípadoch bola zistená malformácia, v jednom oneskorený motorický vývoj postnatálne.

Podľa Zyprexa Prescribing Information (29), registrovanej FDA, bolo počas klinických skúšaní olanzapínu zaznamenaných 7 tehotenstiev, dve ukončené normálnym pôrodom, jedno úmrtím novorodenca pre kardiovaskulárnu chybu, trikrát sa zistili elektívne ukončenia a jedenkrát spontánný potrat.

Ďalšie literárne zmienky predstavujú kazuistické popisy vyústenia tehotenstiev exponovaných olanzapínu – v období 1997 až 2007 sme ich našli 14, z nich jedno bolo ukončené elektívne bez nálezu malformácie v autopsii, v jednom prípade sa vyskytla preeklampsia u matky, dvakrát bola zaznamenaná malformácia (meningokéla, dysplázia bedrového kĺbu), 10 kazuistík referuje priebeh gravidity i pôrodu bez komplikácií s narodením zdravého dieťaťa (2, 6, 7, 11, 14, 15, 16, 18, 20, 21, 25).

### Kazuistika 1

43-ročná pacientka, vydatá, matka štyroch zdravých detí, žijúca s rodinou, ukončila strednú ekonomickú školu, pracovala ako poštová doručovateľka. V rodinnej anamnéze bez pozoruhodností. V osobnej anamnéze je bez vážnejších somatických ochorení.

V psychiatrickej starostlivosti od 34. roku života najprv pre neurastenický syndróm, potom diagnosticky revidované na rekurentnú depresívnu poruchu, schizoaftívnu poruchu, po prevzatí do starostlivosti našej ambulancie napokon ako bipolárna afektívna porucha, v minulosti 2x tentamen suicidii cum medicamento, opakovane hospitalizovaná v psychiatrickom zariadení. V minulosti boli zaznamenané obidva afektívne póly, depresívny i manický s psychotickou hĺbkou.

Pri jednej z hospitalizácií v minulosti bola v gravidite v prvom trimestri podávaná elektrokonvulzívna liečba, gravidita bola ukončená cca v 20 týždni spontánnym abortom, ostatné deti sa narodili ešte pred prepuknutím duševnej poruchy.

V liečbe boli užívané emočné stabilizátory (lítium, valproát), haloperidol, quetiapín, tricyklické anti-depresíva a SSRI v rôznych kombináciách.

Posledná podávaná medikácia bola: quetiapín 400 mg pro die, lítium 1000 mg pro die, valproát 500 mg pro die, pacientka ju vysadila bez konzultácie s lekárom po potvrdení gravidity v 12. týždni, ďalej neužívala žiadne lieky. V 26. týždni tehotenstva navštívila ambulantného psychiatra pre počínajúcu depresívnu dekompenzáciu – nasadený chlorpromazín 100 mg pro die, o týždeň neskôr došlo k suicidálnemu pokusu intoxikáciou cca 8 g quetiapínu.

Pri prijíme na JIS bola somnolentná, prítomný depresívny syndróm s psychotickými príznakmi a suicideáciami, po stabilizácii stavu bola preložená na psychiatrické oddelenie, zahájená monoterapia bupropiónom v dávke 150 mg, po troch týždňoch prepustená v eutýmnom stave. Po ďalších cca 8 dňoch prichádza na ambulanciu, konštatovaný hypomanický syndróm – do liečby pridaný olanzapín 10 mg, neskôr 20 mg pro die. Kombinácia olanzapínu a bupropiónu dobre kontrolovala remisiu, liečba bola podávaná kontinuálne až do pôrodu v termíne – chlapec s hmotnosťou 4900 g a 58 cm (i pri predchádzajúcich graviditách mali deti vyššiu pôrodnú hmotnosť), dieťa je zdravé, pôrod prebehol bez komplikácií. Následne bola po dohode s pacientkou ukončená laktácia.

### Kazuistika 2

42-ročná pacientka bola hospitalizovaná pre relaps paranoidnej schizofrénie vo vysokom stupni tehotenstva (35. týždeň) nedobrovoľne vzhľadom na

ohrožovanie života nenarodeného dieťaťa rizikovým správaním (abúzus alkoholu, nikotinizmus, úteky z gynekologicko-pôrodnického oddelenia, nespokupráca v liečbe), je rozvedená, matka dvoch detí, býva s exmanželom v byte, má ale priateľa, s ktorým má dieťa, ukončila stredné odborné učilište obchodné, nepracuje nikde, invalidný dôchodok odmieta. V rodinnej anamnéze je sestra liečená pre schizofréniu, v osobnej anamnéze je bez závažnejšieho somatického predchodca.

V psychiatrickej starostlivosti je od 29. roku života pre paranoidnú schizofréniu a abúzus alkoholu, opakovane hospitalizovaná, posledná kontrola na psychiatrickej ambulancii pred 2 rokmi, odvtedy ambulanciu nekontaktovala, vtedy i svojoľne prerušila liečbu depotným haloperidolom.

Pri prijíme bola v popredí hostilita, schneiderpozitívna symptomatika, bizarná paranoidita, zrejme je abúzus alkoholu, v deň prijatia vypila min. 4 dcl vína, laboratórne bola zaznamenaná hepatopatia. V gravidite nebola sledovaná gynekológom, jediná kontrola bola v 16. týždni, posledné dva dni bola hospitalizovaná pred blížiacim sa pôrodom na gynekologickom oddelení, odtiaľ ale dvakrát utiekla a vrátila sa pod vplyvom alkoholu.

Terapia bola pre nespokuprácu zahájená intramuskulárnym olanzapínom v dávke 10 mg pro die, z gynekologickej indikácie podávané magnesium lacticum a nízkomolekulárny heparín. 7. deň hospitalizácie bola zmenená forma podávania na rýchlo-rozpustný olanzapín 10 mg pro die. Pacientka bola pravidelne sledovaná gynekológom. Psychotická symptomatika sa vzhľadom na dĺžku liečby (cca 4 týždne) upravila iba parciálne, vytvorila sa však čiastočná terapeutická aliancia umožňujúca aspoň minimálnu spoluprácu, pre riziko porúch správania bola gravidita ukončená sekciou v 40. gestačnom týždni. Dieťa – chlapec mal hmotnosť 2450 g a dĺžku 49 cm, dieťa je zdravé. U pacientky bola následne farmakologicky ukončená laktácia, bola preložená na psychiatrické oddelenie, dieťa bolo umiestnené v detskom domove, pacientka neprejavovala vôľu k starostlivosti o neho. Zo psychiatrie bola prepustená po 4 týždňoch v stave sociálnej remisie, nastavená na olanzapín 10 mg pro die a pre predpokladanú nonkomplianciu aj depotný haloperidol.

### Kazuistika 3

29-ročná pacientka je liečená od svojho 19. roku pre schizoaftívnu poruchu, dvakrát bola hospitalizovaná, naposledy pred 8 rokmi. Je dva roky vydatá, žije s manželom, pracuje ako predavačka, netrpí žiadnym vážnejším somatickým ochorením, v rodine sa nevyskytli duševné ochorenia.

Od poslednej hospitalizácie bola liečená olanzapínom 10 mg pro die v monoterapii, stav bol v kva-

litnej plnej remisii, bola v pravidelnej ambulantnej starostlivosti s dobrou komplianciou.

Na ambulantnej kontrole v roku 2006 konzultovala plánovanú graviditu, vzhľadom na dlhodobú remisiu stavu a po dohode s pacientkou bol vysadený olanzapín, prakticky okamžite (po cca dvoch týždňoch) však došlo k depresívnemu sklzu nálady a objaveniu vzťahovačnosti, ktoré boli hodnotené ako incipientná dekompenzácia základného ochorenia, preto bola opäť zahájená pôvodná liečba. Následne pacientka otehotnela, po vzájomnej dohode bola liečba (olanzapín 10 mg) nezmenená ponechaná ďalej. Počas celého tehotenstva bola pravidelne sledovaná psychiatrom i gynekológom. Gravidita prebehla bez komplikácií, bola ukončená pôrodom v 35. gestačnom týždni per vias naturales. Dieťa sa narodilo zdravé s hmotnosťou 2610 g a dĺžkou 48 cm. Pôrod a šesťonедelie prebehli rovnako bez komplikácií, po pôrode bola po dohode zastavená laktácia, pacientka ďalej užíva olanzapín 10 mg pro die.

## Záver

O používaní liekov v gravidite nebudeme mať z etických dôvodov spoľahlivé údaje z kontrolovaných zaslepených štúdií, tieto údaje nám supľujú dáta zozbieraná registrami farmaceutických firiem, prípadne kauzistické informácie z literatúry, obe sú však zaťažené možnou chybou spočívajúcou v nesystematickosti hlásení, ktorá nadhodnocuje výskyt závažných nežiaducich udalostí respektíve

nekomplikovaných vyústení. V prípade olanzapínu však takto zozbierané dáta dokumentujú výskyt komplikácií tehotenstva a pôrodu približne na úrovni zdravej populácie. Na poli antipsychotík druhej generácie je jednou z „prvých lastovičiek“ prospektívna štúdia McKenna (17), ktorá zistila, že miera komplikácií pri podávaní olanzapínu, risperidonu, quetiapiínu a klopazínu v tehotenstve sa nelíši od kontrolnej populácie.

Prezentované literárne údaje sa nesnažia favorizovať olanzapín v tejto indikácii, napokon aj väčšina antipsychotík zo skupiny antipsychotík druhej generácie patrí do FDA kategórie C, klopazín dokonca do skupiny B, no na podklade kazuistik sme priniesli popis vlastných skúseností s podávaním olanzapínu tehotným ženám, s ktorým máme oproti ostatným farmakám relatívne väčšie skúsenosti.

Prvá kazuistika dokumentuje priebeh neplánovaného tehotenstva u pacientky, ktorá v prvom trimestri užívala rizikové emočné stabilizátory (lítium a valproát) a po ich vysadení došlo k závažnému zhoršeniu stavu so suicidálnym pokusom. V tomto prípade bol olanzapín nasadený v indikácii emočného stabilizátora (menej rizikového ako dva vyššie spomínané) v kombinácii s antidepresívom – vyústenie tehotenstva bolo od zahájenia tejto kombinácie bez komplikácií, zaznamenaná bola vyššia pôrodná hmotnosť, táto sa však vyskytla už aj v predchádzajúcej gravidite.

Druhá kazuistika popisuje vysoko rizikovú graviditu, keď pacientka pre akútny psychotický stav

unikala až do 35. týždňa starostlivosti gynekológa i psychiatra a komplikovala liečbu masívnym abúzom alkoholu a fajčením. V tejto prípadovej štúdií sme museli zvládnuť akútnu symptomatiku i proti vôli pacientky, teda parenterálnou cestou. Napriek všetkým rizikám sme dospeli k pôrodu sekciou v termíne bez komplikácií a dieťa sa narodilo síce s nízkou pôrodnou hmotnosťou, ale zdravé. Pravdepodobne sa jedná o prvý referovaný prípad podávania olanzapínu v tejto indikácii parenterálnou cestou. Tretia pacientka bola na rozdiel od predchádzajúcich „nekomplikovaná“, tehotenstvo plánovala, bol robený pokus o vysadenie medikácie, ktorý ale viedol k incipientnej dekompenzácií stavu. Pod clonou olanzapínu v udržiavacej dávke prebehla gravidita a pôrod bez komplikácií.

Na záver si dovoľíme pripomenúť, že informácie o podávaní liekov v tehotenstve sa z etických dôvodov získavajú len veľmi ťažko, hoci pacientiek s týmto problémom máme naopak dostatok. Za o to dôležitejšiu považujeme potrebu hlásenia každého takéhoto prípadu registrom, ktoré vedú farmaceutické spoločnosti, pretože tento postup môže zvýšiť kvalitu ich následných výstupov pre prax.

**MUDr. Marek Zelman**

PO Brezno

NSP Rázusova 69, 977 01 Brezno

e-mail: zelman@inmail.sk

## Literatúra

1. Abilify, Abilify Discontinuation Information; www.fda.gov.
2. Arora M, Prahara SK. Meningocele and ankyloblepharon following in utero exposure to olanzapine. Eur Psychiatry 2006; 21(5): 345–346.
3. Bazire S. Psychotropics in problem areas. In: Bazire S: Psychotropics Drug Directory 2005, The professionals pocket handbook and aide memoire. Fivepin Limited; Salisbury 2005.
4. Bennedsen BE et al. Preterm birth and intrauterine growth retardation among children of women with schizophrenia. Br J Psychiatry 1999; 175: 239–245.
5. Clozaril Prescribing Information; www.fda.gov.
6. Croke SJ, Buist AE, Norman TR et al. Presence of olanzapine in breast milk. Int J of Neuropsychopharmacol 2002; 5(3): 243–247.
7. Dickson RA, Dawson DT. Olanzapine and pregnancy. Canadian J Psychiatry 1998; 43(2): 196–197.
8. Geodon, Deodon for injection prescribing information; www.fda.gov.
9. Horáček J, Seifertová D. Terapie antipsychotiky v těhotenství. Psychiatrie 2002; 6(Suppl. 2): 4–8.
10. Iqbal MM et al. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. South Med J 2001; 94(3): 305–322.
11. Kirchheiner J, Berghöfer A, Bolk-Weischedel D. Healthy outcome under olanzapine treatment in a pregnant woman. Pharmacopsychiatry 2000; 33: 78–80.
12. Koren G et al. Use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infants. Am J Psychiatry Jan 2002; 159: 136–137.
13. Lilly Worldwide Pharmacovigilance Safety Database 2001; Data on file.
14. Lim LM. Olanzapine and pregnancy. Aust NZ J Psychiatry 2001; 35(6): 856–857.
15. Littrell KH, Johnson CG, Peabody CD, et al. Antipsychotics during pregnancy. Am J Psychiatry 2000; 157: 1342.

16. Malek-Ahmadi P. Olanzapine in pregnancy. Annals of Pharmacotherapy 2001; 35: 1294–1295.
17. McKenna K et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. J Clin Psychiatry 2005; 66: 444–449.
18. Mendhekar DN, War L, Sharma JB, Jiloha RC. Olanzapine and pregnancy. Pharmacopsychiatry 2002; 35(3): 122–123.
19. Mohr P et al. Psychické poruchy v gravidite a laktaci. In: Seifertová D, Praško J, Höschl C. Postupy v léčbě psychických poruch. První vydání, Academia Medica Pragensis, Praha 2004.
20. Nagy A, Tenyi T, Lenard K et al. Olanzapin es terhesseg. Orvosi Hetilap 2001; 142(3): 137–138.
21. Neumann NU, Frasch K. Olanzapine and pregnancy. 2 case reports. Nervenarzt. 2001; 72(11): 876–878.
22. Patton WS et al. Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: evaluating the risk. Can J Psychiatry 2002; 47: 959–965.
23. Risperdal, Risperdal M-tab. Prescribing Information; www.fda.gov.
24. Seroquel prescribing information; www.fda.gov.
25. Spyropoulou AC, Zervas IM, Soldatos CR. Hip dysplasia following a case of olanzapine exposed pregnancy: a questionable association. Arch Womens Ment Health 2006; 9(4): 219–222.
26. Wilcox AJ. Early pregnancy. In: Reproductive and perinatal epidemiology. Kiely M, ed. Boca Raton: CRC Press; 1991: 69.
27. Wisner KL et al. Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. Am J Psychiatry 2000; 157: 1933–1940.
28. Yeager D et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia during pregnancy and the postpartum. Am J Psychiatry 2006; 163: 12.
29. Zyprexa, Zyprexa Zydis, Zyprexa intramuscular prescribing information; www.fda.gov.