

Atipik Antipsikotiklerin Kadın Fertilitesi ve Gebelik Üzerine Etkileri: Olgu Sunumu

A. Ender Altıntoprak¹, Ayşe Erol², Güldane Koturoğlu³, Ali Saffet Gönül⁴

ÖZET:

Atipik antipsikotiklerin kadın fertilitesi ve gebelik üzerine etkileri: Olgu sunumu

Klinik çalışmalar atipik antipsikotiklerin klasik antipsikotiklere göre prolaktin düzeylerinde doza bağımlı artış gibi yan etkilerinin insidansının daha düşük olduğunu bildirmektedir. Olanzapinin daha az ekstrapiramidal hareket bozukluğuna, hiperprolaktinemiye ve seksüel disfonksiyona yol açtığı gösterilmiştir. Klinisyenler gebe olan ve aynı zamanda mental bir hastalığı bulunan kadınlarla çalışırken zor durumlarla karşı karşıya kalırlar. Tedavi edilmeyen bir psikotik atağın sonuçlarının ağır olabileceği ve annenin intiharına ya da bebeğini öldürmesine neden olabileceği iyi bilinmektedir. Bu nedenle klinisyenlerin annelere psikiyatrik hastalık tedavi edilmezse, kendilerinde ve bebeklerinde ortaya çıkacak potansiyel risklerle ilaç kullanımına bağlı fetal ve neonatal riskleri değerlendirmeleri konusunda yardım etmeleri gerekmektedir. Elde klasik antipsikotikler ve gebelik ile ilgili veriler bulunmasına rağmen atipik antipsikotik kullanan kadınlarda gebelik ile ilgili raporlar yetersizdir. Prenatal dönemde atipik antipsikotiklere maruziyetin sonuçlarının anlaşılması tedavi seçiminde yarar sağlayacaktır. Aşağıda olanzapin kullanırken gebe kalan ve gebeliği sırasında ilaç kullanmayı sürdüren bir anne ve bebeği sunulmaktadır.

Anahtar sözcükler: gebelik, atipik antipsikotikler, teratojenite, olanzapin

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:182-186

ABSTRACT:

The effects of atypical antipsychotics on woman's fertility and pregnancy: Case report

Clinical reports indicate that atypical antipsychotics are associated with a lower incidence of adverse events such as dose-related increases in prolactin concentrations than conventional antipsychotics. It has been shown that olanzapine causes less extrapyramidal movement disorder, hyperprolactinemia and sexual dysfunction. Clinicians are confronted with challenging situations when working with women who are pregnant and have a co-existing mental illness. It is well known that potential consequences of an untreated psychotic episode may be severe and may lead to the mother attempting suicide and/or infanticide. For these reasons, clinicians need to help mothers weigh both fetal and neonatal risks of exposure to drugs against the potential risk they and their infant may incur if the psychiatric illness is not treated. Although data regarding conventional antipsychotics and pregnancy are available, reports about the course of pregnancy in women treated with atypical agents are insufficient. Understanding the risk of prenatal antipsychotic exposure can be of benefit in selecting therapies. Here we present a woman who was treated with olanzapine before and during her pregnancy and her baby.

Key words: pregnancy, atypical antipsychotics, teratogenity, olanzapine

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:182-186

GİRİŞ

Antipsikotik ilaçlar, başta şizofreni olmak üzere psikozların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Klasik antipsikotikler etkilerini mesolimbik dopamin sisteminde postsinaptik D2 reseptör blokajı yaparak gösterirler (1). Ancak nigrostriatal dopamin sistemindeki reseptörleri bloke etmeleri parkinson sendromu ve diğer istenmeyen nörolojik etkilere, tuberoinfundibular dopaminerjik sistemin blokajı ise serum prolaktin seviyelerinin artmasına ve seksüel yan etkilere yol açar. Oysa, atipik antipsikotikler D2 re-

septörlerinden daha fazla D1, D4 ve 5-HT2 reseptörlerine afinite göstermektedirler, bu farmakolojik farklılık yan etki riskini önemli oranda azaltmaktadır (1-5).

Ergenliğin son dönemi ve erken yetişkinlik dönemindeki üreme çağı kadınların %1 ile %2'sinde şizofrenik bozukluk ve psikotik bulguların ortaya çıktığı psikiyatrik sendromlar izlenmektedir (6). Tedavide kullanılan klasik antipsikotiklerin serum prolaktin düzeylerini arttırmaları sonucu kadınlarda ovulasyonda gecikme, amenoreye kadar varan menstruasyon bozuklukları ve galaktore ortaya çıkabilmektedir (7).

¹Uzm. Dr., ²Doç. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, İzmir-Türkiye
³Yrd. Doç. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD, İzmir-Türkiye
⁴Uzm. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İzmir-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Uzm. Dr. A. Ender Altıntoprak,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD,
İzmir-Türkiye

Telefon / Phone: +90-232-388-0006
Faks / Fax: +90-232-343-0305

Elektronik posta adresi / E-mail address:
enderaltintoprak@hotmail.com,
endera@med.ege.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance:
26 Ağustos 2005 / August 26, 2005

Atipik nöroleptiklerin klasik nöroleptiklere göre serum prolaktin düzeylerini daha az arttırdıkları ve doğurganlığı daha az etkiledikleri bilinmektedir. Bu farmakolojik üstünlük bir çok klinisyenin kadın hastalarına atipik antipsikotik ilaçları önermelerinin nedenlerinden biridir. Klasik antipsikotik kullanımından atipik antipsikotiklere geçen kadınlarda daha önce artmış olan prolaktin seviyesinin normal değerlere dönmesi sonucu daha kolay gebelik gelişmektedir (8). Ancak, psikotik bozukluğu bulunan doğurgan çağıdaki bu hasta grubunun etkin doğum kontrol yöntemleri uygulayamadıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. Dolayısıyla, bu grup kadınların bazılarında psikotrop ilaç kullanırken gebelik gelişmekte, hatta bazıları gebelikleri boyunca antipsikotik kullanmak zorunda kalmaktadır (9,10).

Psikotik bulguları nedeniyle hem kendine hem de bebeğine zarar verme olasılığı yüksek gebe bir hastayla karşı karşıya kalındığında, teratojenite riskine rağmen tedavi için karar vermek ve yarar/risk değerlendirmesi yapmak gerekir. Literatürde klasik antipsikotiklerin gebelikte kullanımı ile ilgili daha fazla bilgi yer almakla birlikte son yıllarda yaygın kullanılan atipik antipsikotik ilaçların gebelikte kullanımı ve teratojenitesi ile ilgili az sayıda veri bulunmaktadır (11). Bu grubun temsilcileri arasında klopazin, olanzapin, ketiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol yer almaktadır (12). Klinik çalışmalarda olanzapinin negatif semptomları düzelttiği; daha az ekstrapiramidal hareket bozukluğuna, hiperprolaktinemiye ve seksüel disfonksiyona yol açtığı bildirilmiştir (7).

Aşağıda olanzapin kullanırken gebe kalan ve gebeliğinin ilk yedi ayı boyunca ilaç kullanmayı sürdüren bir anne ve bebeği sunulmaktadır. Hastanın ve bebeğin bulgularının yayınlanması ile ilgili onay, eşinden alınmıştır.

OLGU

B, 28 yaşında, evli kadın hasta. 13 yaşında paranoide şizofrenik bozukluk bulguları başlamış. Düzenli bir tedavi almamış; ancak altı yıl önce hastanın perseküsyon sanrılarının ve halüsinasyonlarının yoğunlaşması üzerine kocası tarafından bir psikiyatri kliniğine götürülmüş; çeşitli klasik antipsikotiklerle tedavi edilmeye çalışılmış. Yaklaşık iki yıl sonra, hastanın prolaktin seviyelerinde ciddi bir artış, hirsutizm ve infertilite yakın-

maları gelişince danıştıkları jinekolog tarafından tedaviye siproteron asetat/etinil estradiol kombinasyonu eklenmiş. Ancak psikotik yakınmalarının devam etmesi üzerine bir eczanede "kalfa" olarak çalışan eşi, tüm tedavileri kesip hastaya ağrı kesici ilaç olduğunu söyleyerek günde 5-10 mg olanzapin vermeye başlamış. Hastada 6 ay sonra spontan bir gebelik gelişmiş. Gebeliğinin ilk yedi ayı boyunca her iki-üç günde bir olanzapin kullanmayı sürdürmüştü. Gebeliği boyunca düzenli obstetrik bakıları ve ultrasonografik incelemeleri yapılmış. Gebeliğinin ilerleyen dönemlerinde gestasyonel diabetes saptanmış. Gebeliğin başlangıcında 90 kg olan B, tüm gebeliği boyunca 23 kg almış.

Hasta ve eşiyle, bebeği izleyen pediatri ekibinin isteği üzerine görüşüldü. Geçmişe dönük ayrıntılı anamnez alındı. Gebeliği boyunca ve postpartum dönemde psikotik bulgularının tamamen silinmediği, ancak kendisine veya fetüse zarar verebilecek şiddette psikiyatrik bir problem yaşamadığı saptandı.

Doğumunda bir pediatri ekibi tarafından izlenen bebek, miyadında sezeryan ile doğmuş. Doğum kilosu 4300 gr (75-80 persantil), boyu 51 cm (50-75 persantil), baş çevresi 35 cm (50-75 persantil); kalp atım hızı 142/dk, bir dakikadaki solunum sayısının 40, apgar skoru birinci dakikada 8/10, onuncu dakikada 10/10 olarak saptanmış. Tüm sistem bakıları ile motor ve mental gelişimi normal olarak değerlendirilen bebeğin anne sütü yerine mama ile beslenmesi önerilmiş.

Babası tarafından düzenli kontrollere getirilen bebek en son 22 aylıkken değerlendirildi. Yaşına uygun gelişimi takip ettiği, fizik muayenesinin, kan biyokimyasının, tiroid fonksiyonlarının normal olduğu saptandı. Olası teratojenik etkileri değerlendirmek için çekirtilen uzun kemik ve lumbosakral vertebra grafileri ile abdominal ultrasonografi ve kranial tomografisinde de herhangi bir patoloji saptanmadı.

TARTIŞMA

Tedavide kullanılan klasik antipsikotiklerin neden olduğu prolaktin artışı önemsenmesi gereken bir sorundur. 1970'lerden beri antipsikotiklerin prolaktin seviyeleri üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. Sağlıklı kontrollerle şizofreni tanısı alan hastaların bazal prolaktin seviyelerinin benzer olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda fenotiazinler, butirofenon ve halope-

ridolün hem kadınlarda hem de erkeklerde prolaktin düzeylerini arttırdığı gözlenmiştir (13).

Tuberoinfundibuler sistemdeki D2 blokajı hiperprolaktinemiye neden olur. Bunun bir sonucu olarak hastalarda seksüel disfonksiyon, kilo artışı, galaktore, memelerde dolgunluk, adet düzensizlikleri hatta amenore izlenebilir. Bu değişiklikler fertilitayı olumsuz yönde etkilemektedir. Hiperprolaktineminin östrojen replasman tedavisi almayan postmenapozal kadınlarda kemik deminerilizasyonunu hızlandırdığına da dikkat çekilmektedir (14,15).

Serotonin ve dopaminin arasında prolaktin salınımı üzerine iki yönlü ve antagonistik bir ilişki mevcuttur. Dopamin, D2 reseptörlerini uyarak prolaktin salınımını inhibe etmektedir. Oysa serotonin 5-HT_{2A} reseptörleri üzerinden prolaktin salınımını uyarmaktadır. Bu nedenle, klasik antipsikotikler D2 blokajı yaparak prolaktin salınımı üzerindeki azaltıcı etkinin ortadan kalkmasına ve prolaktin düzeylerinin artmasına neden olurlar. Atipik antipsikotikler ise temel olarak serotonin sistemi üzerinden etki göstererek 5-HT_{2A} blokajı ile prolaktin salınımını inhibe ederler (14).

Atipik antipsikotiklerin serum prolaktin düzeyleri üzerindeki etkileri birbirlerinden farklıdır. Olanzapin, ketiapin ve ziprasidonun serum prolaktin seviyelerinde minimal etkileri olduğu, hatta prolaktin seviyesini düşürdükleri bildirilmektedir. Klopapin ile yapılan çalışmalarda serum prolaktin düzeylerinde %80'e varan düşüşler saptanmıştır. Aripiprazolun terapötik dozlarda prolaktin düzeylerinde düşmeye neden olduğu gözlenmiştir. Risperidon ise serum prolaktin düzeylerinde artışa neden olmaktadır (13).

Olanzapinle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, klasik antipsikotikler ve risperidondan daha düşük serum prolaktin artışına neden olduğu (16) ve fertilizasyon potansiyelini azaltmadığı bildirilmektedir. Bu durum istenen bir gebelik şansını arttırmaktadır (17). Diğer yandan atipik antipsikotiklerin kilo alımı, hiperlipsemi ve hiperlipidemi oluşturdıklarına ilişkin birçok bildiri ve çalışma bulunmaktadır (18,19). Gebeliğin fizyolojik gidişinde bu parametrelerde değişiklikler oluşabildiği göz önüne alınınca, gebelikte atipik antipsikotik kullanıldığında özellikle kilo artışı ve diyabet açısından annenin yakından takip edilmesi gerekir. Çünkü yağ dokusunun artması fetüste nöral tüp defekti oluşma riskini arttırmaktadır. Bu riskin folat kullanımı ile azal-

tılabileceği bildirilmektedir (20).

Tıbbi olarak gebelikte hiç bir ilacın kullanılması önerilmez. Ancak anne sağlığının düzeltilmemesi anneye zarar verdiği kadar fetüsa da zarar verebilmektedir. Gebelik nedeniyle tedavisi kesilen annenin semptomlarının alevlenmesi, psikotik bulgular nedeniyle beslenmesinin bozulması, sigara, alkol ya da bebeğe zarar verebilecek herhangi bir madde kullanması, kendisinin ve hatta bebeğin yaşamını tehdit edecek riskli davranışlarda bulunması en az ilaç kullanması kadar zarar verici olabilir. Gebe bir hastayı antipsikotiklerle tedavi etme kararı verildiğinde kullanılacak antipsikotığın olası teratojenik etkileri üzerinde düşünülmesi gereken bir konudur.

Etik nedenlerden dolayı, teratojenik etkileri değerlendirmek üzere insanlar üzerinde çalışma yapılamayacağı için elimizdeki bilgi birikimi hayvan çalışmaları ve olgu bildirimlerine dayanmaktadır. Hayvan çalışmaları, ilk trimesterde tek doz haloperidole maruz kalan fetüslerde bile eksensefali, kranioşizis, mikroftalmi, anoftalmi, yetersiz vücut gelişimi ve düşük doğum ağırlığı geliştiğini göstermektedir (21,22). Farelerle yapılan çalışmalarda, gebeliklerinin altı ve onbeşinci günleri arası 1mg/kg günlük dozda flufenazine maruz bırakılan farelerin fetüslerinde serebral ventriküllerin genişlediği gözlenmiştir (23). Bu çalışmalar, kullanılan ilacın yapısındaki piperazin halkasının teratojenik etkiden sorumlu olabileceğine dikkat çekmektedir (24).

Retrospektif çalışmalar gebeliğin ilk 6-12 haftası boyunca kullanılan fenotiyazinlerin ve ilk trimesterde kullanılan haloperidolün insanlarda teratojenik etkileri olduğunu bildirmektedir (25,26). Diğer yandan, çoğu psikotrop ilacın gebelikte güvenle kullanılabileceğini bildiren retrospektif çalışmalara rastlanır (27). 1985-1992 yılları arasında yapılan bir çalışmada izlenen 229101 gebeliğin 56'sında fetüslerin birinci trimesterde haloperidole maruz kaldığı tespit edilmiştir. Bu bebeklerden 3'ünde majör doğum defektine rastlanmakla birlikte söz konusu anomaliler haloperidol kullanımı ile ilişkilendirilememiştir (28).

Gebelikte atipik antipsikotik kullanımı ile ilgili gözden geçirme çalışmalarında olanzapin ve klopapinin teratojenite riskini arttırmadıkları; ancak ketiapin, risperidon aripiprazol ve ziprasidon ile ilgili kanıtların sınırlı olduğu bildirilmektedir (29).

Olanzapin son yıllarda şizofrenide, bipolar bozuk-

lukta, mani ve şizofrenideki ajitasyonlarda, madde kötüye kullanımında oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, doğurgan yaş grubundaki psikiyatrik tedavi alan kadın hastaların olanzapin kullanımına maruz kalma olasılığının artacağı söylenebilir. Gebe kalmayı planlayan ya da gebe olan kadınlarda olanzapin kullanılacaksa hastaya hekim tarafından ilacın gebelik ve fetüs üzerindeki potansiyel riskleri bildirilmelidir.

Literatürde gebeliğinin ilk trimesterinden itibaren gebeliği boyunca olanzapin kullanan ve sağlıklı bebek doğuran olgu bildirimleri mevcuttur (30-35). Gebeliğinde olanzapin kullanan 37 olgunun incelendiği bir çalışmada, 14 gebeliğin terapötik abortusla, 3 gebeliğin spontan düşükle sonlandığı; ancak bu bebeklerin hiç birinde fetal anomali saptanmadığı bildirilmektedir. Geri kalan 20 gebenin %5'inin erken doğum yaptığı, %5'inin prematür bebek doğurdıkları; ancak bu bebeklerin hiç birinde herhangi bir malformasyon bulunmadığı bildirilmektedir (36).

SONUÇ

Sunulan olgunun klasik antipsikotiklerden atipik antipsikotik kullanımına geçtikten sonra gebe kalması klasik antipsikotiklerin prolaktin salınımını artırıcı

özelliklerine yeniden dikkat çekmektedir. Atipik antipsikotikler arasında risperidon dışında kalanların prolaktin salınımında minimal değişikliklere neden oldukları ve fertilitiyi olumsuz etkilemedikleri bildirilmektedir. Bu nedenle doğurgan çağıdaki kadınların atipik antipsikotik kullanımı ile gebe kalma şansları artmaktadır. Hekimlerin kadın hastalarını bu açıdan bilgilendirmeleri ve etkin bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları için uyarmaları gerekir.

Geleneksel olarak ilaç tedavisi teratojenite olasılığı nedeniyle gebelikte tercih edilmez. Ancak bazı durumlarda ilaç kullanmamanın riski teratojenite riskinden çok daha yüksek olabilir. Bu nedenle gebelikte ilaç kullanımı gereken durumlarda yarar/risk değerlendirmesinin oldukça dikkatli yapılması gerekir.

Olgumuzun gebelik öncesi ve gebeliği boyunca olanzapin kullanması ve sağlıklı bir bebek dünyaya getirmesi, bebeğin iki yıllık izleminde de herhangi bir nörolojik ve fiziksel anomali saptanmamış olması olanzapinin teratojenik etkileri olmadığına dair bilgileri desteklemektedir. Diğer yandan, hastanın gebeliği boyunca önerilenden fazla kilo almış olması ve gestasyonel diyabet bulgularının saptanması atipik antipsikotiklerin metabolik etkilerine dikkat edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Kaynaklar:

- Hollister LE. Treatment of psychiatric disorders. In Clinical Pharmacology, Basic Principles in Therapeutics, Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg DW (editors). 4th ed., New York: McGraw-Hill 2000: 489-528
- Markowitz JS, Brown CS, Moore TR. Atypical antipsychotics. Part I: pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. Ann Pharmacother 1999; 33: 73-85
- Guille C, Sachs GS, Ghaemi SN. A naturalistic comparison of clozapine, risperidone, and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2000; 61: 638-642
- Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 2001; 158: 765-774
- Narendran R, Young CM, Valenti AM, Pristach CA, Pato MT, Grace JJ. Olanzapine therapy in treatment-resistant psychotic mood disorders: a long-term follow-up study. J Clin Psychiatry 2001; 62: 509-516
- Altshuler LL, Szuba MP. Course of psychiatric disorders in pregnancy: dilemmas in pharmacologic management. Neurol Clin 1994; 12: 613-635
- Kayaalp SO. Nöroleptik ilaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı, Ankara: Hacettepe Taş, 2002: 934-954
- Goldberg HL. Psychotropic drugs in pregnancy and lactation. Int J Psychiatry Med 1994; 24: 129-149
- Sophocles AM, Brozovich EM. Birth control failure among patients with unwanted pregnancies. J Fam Pract 1986; 22: 45-48
- Miller LJ. Sexuality, reproduction, and family planning in women with schizophrenia. Schizophr Bull 1997; 23 :623-635
- Craig M, Abel K. Prescribing for psychiatric disorders in pregnancy and lactation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; 15: 1013-1030
- Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, Parsons AV (editors). Anxiolytic Sedatives Hypnotics and Antipsychotics. In Martindale: The Extra Pharmacopoeia. 33th ed., London: Pharmaceutical Press, 2002: 649-714
- Goodnick PJ, Rodriguez L, Santana O. Antipsychotics: impact on prolactin levels. Expert Opin Pharmacother 2002; 3: 1381-1391
- Stahl MS. Antipsychotic agents. In Essential psychopharmacology. 2nd ed., Cambridge: Cambridge University Press, 2000: 401-458

15. Meaney AM, O'Keane V. Prolactin and schizophrenia: clinical consequences of hyperprolactinaemia. *Life Sci* 2002; 71: 979-992
16. Crawford AM, Beasley CM Jr, Tollefson GD. The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophr Res* 1997; 26: 41-54
17. Tolis G, Friesen HG. Prolactin and human reproduction. *Can Med Assoc J* 1976; 115: 709-711
18. Jones B, Basson BR, Walker DJ, Crawford AM, Kinon BJ. Weight change and atypical antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 2): S41-S44
19. Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 23): 30-38
20. Koren G. Maternal obesity and risk of neural tube defects. *Can Fam Physician*. 2001; 47: 1385-1387
21. Gill TS, Guram MS, Geber WF. Haloperidol teratogenicity in the fetal hamster. *Dev Pharmacol Ther* 1982; 4: 1-5
22. Jurand A, Martin LV. Teratogenic potential of two neurotropic drugs, haloperidol and dextromoramide, tested on mouse embryos. *Teratology* 1990; 42: 45-54
23. Abdel-Hamid HA, Abdel-Rahman MS, Abdel-Rahman SA. Teratogenic effect of diphenylhydantoin and/or fluphenazine in mice. *J Appl Toxicol* 1996; 16: 221-225
24. Druga A, Nyitray M, Szaszovszky E. Experimental teratogenicity of structurally similar compounds with or without piperazine-ring: a preliminary report. *Pol J Pharmacol Pharm* 1980; 32: 199-204
25. Sophocles AM, Brozovich EM. Birth control failure among patients with unwanted pregnancies. *J Fam Pract* 1986;22:45-48
26. Miller LJ. Sexuality, reproduction, and family planning in women with schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23:623-635
27. Goldberg HL. 1994. Psychotropic drugs in pregnancy and lactation. *Int J Psychiatry Med*. 24:129-147
28. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ (editors). Haloperidol. In *Drugs in pregnancy and lactation*. 5th ed., Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins, 1998: 498
29. Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother*. 2004; 38: 1265-1271
30. Dickson RA, Dawson DT. Olanzapine and pregnancy [letter]. *Can J Psychiatry* 1998; 43: 196-197
31. Kirchheiner J, Berghofer A, Bolk-Weischedel D. Healthy outcome under olanzapine treatment in a pregnant woman. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 78-80
32. Mendhekar DN, War L, Sharma JB, Jiloha RC. Olanzapine and pregnancy. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 122-123
33. Friedman SH, Rosenthal MB. Treatment of perinatal delusional disorder: a case report. *Int J Psychiatry Med* 2003; 33: 391-394
34. Littrell KH, Johnson CG, Peabody CD, Hilligoss N. Antipsychotics during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1342
35. Neumann NU, Frasch K. Olanzapine and pregnancy. 2 case reports. *Nervenarzt* 2001; 72: 876-878
36. Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 399-403