

# 임신 중 정신약물 사용이 조산 및 신생아 발달에 미치는 영향에 대한 연구

이 의 윤 · 노 재 성

아주대학교 의과대학 정신건강의학교실

## Study of Adverse Effect to Preterm Labor and Fetus Development after Prenatal Psychotropic Exposure

Eui Yoon Lee, MD and Jai Sung Noh, MD

Department of Psychiatry & Behavioral Sciences, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

**Objective** Psychotropic drugs use in pregnant mothers with psychiatric disorders raises issues of safety not only with the mothers but also with fetal development and the postpartum prognosis of the neonate. Several studies have reported on the harmful effects of antenatal exposure to psychotropic drugs. However, debatable disregard of the psychiatric disorder itself and issues of necessary and useful pharmacotherapy clouds the results. Hence, the purpose of this study was to retrospectively examine the association between prenatal psychotropic exposure and clinically evident fetal adverse effects.

**Methods** From January 1994 to December 2011, a retrospective chart review of patients diagnosed with a major psychiatric disorder from the department of psychiatry and who also had a history of giving birth at the department of obstetrics and gynecology at Ajou University Hospital was conducted. Participants were divided into two groups: those taking psychotropic drugs during pregnancy were designated to the case group and the control group consisted of those not on psychotropics during pregnancy. Psychotropics included antidepressants, antipsychotics and benzodiazepines used in clinical dosages. Then the two groups were compared on factors such as gestational age, the offspring's birth weight, bitemporal diameter, and Apgar scores. After then, we analyzed relatively risk potential to the preterm labor in such variables (old age pregnancy, gestational diabetes, gestational hypertension and exposure psychotropics in pregnancy). T-test and logistic regression analysis of the data was performed.

**Results** Demographic and clinical characteristics did not differ significantly between the groups. Also, there was no significant difference in gestational age, birth weight, bitemporal diameter and Apgar scores between the exposure and non-exposure groups. There was no significant relationship between psychotropic exposure during pregnancy, old age pregnancy, gestational diabetes and preterm labor. However, the relationship between gestational hypertension and preterm labor was significant.

**Conclusion** Psychotropic drugs are considered as significant clinical treatment options to control symptoms of psychiatric disorders during pregnancy. In the clinical setting there was no statistically significant relationship between psychotropic exposure and gestational age on fetal development. However the retrospective nature of the study limits the interpretation of the data and constant close monitoring of pregnant patients in the clinical setting is advised.

Korean J Psychopharmacol 2014;25(3):101-106

**Key Words** Pregnancy · Psychotropic · Preterm labor.

Received: February 10, 2014 Revised: May 22, 2014 Accepted: May 26, 2014

Correspondence author: Jai Sung Noh, MD

Department of Psychiatry & Behavioral Sciences, Ajou University School of Medicine, 164 World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-380, Korea  
Tel: +82-31-219-5180, Fax: +82-31-219-5179, E-mail: jsnoh@ajou.ac.kr

## 서 론

정신질환의 치료에서 약물치료가 차지하는 비중이 늘어나고 중요해지면서 특히 정신질환을 가진 여성 환자의 임신시 정신약물 사용에 대한 논란이 끊이지 않고 있다. 그동안 많은

연구가 있어왔으나 각 연구마다 위험성에 대한 보고가 상이하고 정확한 치료 가이드라인이 없어 치료자뿐만 아니라 환자에게도 혼란만 가중시키고 있다. 정신약물이 산모와 태아에 미치는 위험성과 정신질환의 증상 악화 및 재발의 위험성 사이에서 고민하고 있는 것이다.<sup>1-3)</sup>

미국 식품의약국(Food and Drug Administration, 이하 FDA)에서는 임신 중 약물의 위험 정도에 대해 분류하여 발표하였고<sup>4)</sup> 많은 치료자들이 이를 참고하여 약물 사용 여부를 결정하고 있으며 다수의 정신약물들은 임신 중 사용에 대한 명확한 승인을 받지 못한 상태이다.<sup>5)</sup>

그럼에도 이런 지침들이 정확하지는 않으며 대부분의 정신약물의 경우 사람을 대상으로 한 적절한 연구가 없는 Category C나 사람을 대상으로 한 연구에서 위험성이 입증되나 약물 사용의 이득이 크다면 고려할 수 있는 Category D로 분류되어 있어 사용시 주관적인 판단과 선택이 고려되어야 하는 경우가 많다.

일반적으로 임신시 정신질환의 증상이 악화되며 그 유병률이 증가한다고 알려져 있다.<sup>6)</sup> 임신 전 우울증의 유병률이 6.5%에서 12.9% 사이이며 임신 기간 동안 19.2%가 우울증을 경험한다.<sup>7)</sup> 임신 전과 임신 기간 동안 우울증으로 인해 조산과 태아 저체중, 자궁 내 발달 지연발생의 위험성이 증가된다는 보고도 있다.<sup>8)</sup> 또한 임신 전과 임신 기간 동안의 양극성 장애와 조현병 역시 우울증보다 흔하지는 않지만 출산시 과다출혈, 태반이상, 조산, 태아 저체중 등을 야기할 수 있다고 알려져 왔다.<sup>9)</sup>

이런 문제로 인해 실제로 영국에서는 1992년부터 2006년까지 임신 기간 중에 항우울제를 처방 받은 산모가 4배로 증가하였으며 2001년에는 산모의 3%에서 항우울제를 처방 받았고 약제의 80% 가량은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, 이하 SSRI)였다.<sup>10)</sup> 항정신병약물 역시 산모에게 임상적으로 효과와 안정성이 입증되지는 않았지만 실제 임상에서는 조현병과 정신병적 증상을 동반한 기분장애, 그리고 양극성장애에서 임신시 유해약물로 알려진 기분조절제를 대신하여 경험적으로 사용하고 있다. 따라서 정신질환 자체의 위험성과 약물치료의 효과로 인해 임신 기간 중 적절한 정신약물치료의 중요성이 대두되고 있지만 약물에 대한 부작용 역시 걱정되는 부분이었다.

선행연구를 통해 산모에게 항우울제를 노출한 후 자연유산과 사산, 조산의 위험성이 높아진다는 보고가 있었으며 임신 3기에 항우울제 노출이 신생아호흡곤란증후군이나 내분비계 이상, 저혈당증, 간질, 신생아황달과 연관이 있다는 사실이 알려졌다.<sup>11-16)</sup> 항정신병약물 역시 임신성 당뇨의 위험성이 두 배로 증가하고,<sup>17)</sup> 조산의 위험성도 꾸준히 보고되고 있다.<sup>18)</sup> 양극성장애에서 기분조절제로 사용하는 lithium의 경우에는 양수과다증이나 전자간증, 조산, 그리고 태아의 낮은 아프가 점수(Apgar score)와 연관이 있으며<sup>19)</sup> 미국 FDA에서도 임신시 사용할 경우 위험하다는 증거가 있는 약제로 구분하고 있다.

결과적으로 기존 연구들에서도 위험성이 보고되는 한편으

로 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않는 결과도 공존하고 있으며, 정신약물에 대해 위험성을 완전히 배제할 수 없다고 하는 것은 아직까지 정확한 연구가 부족하기 때문으로 이해할 수 있다. 이에 본 연구에서는 실제로 임상에서 임신시에 사용해왔던 정신약물들이 신생아의 발달과 합병증의 유무, 특히 가장 흔하게 발생한다고 보고된 조산과 연관성이 있는지에 대해 후향적으로 의무기록 검토를 통해 확인해 보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 대 상

1994년 1월부터 2011년 12월까지 경기 소재 종합병원 정신건강의학과에서 주요정신질환을 진단을 받은 환자 중에 동일 병원에서 출산을 한 환자를 대상으로 하였다. 총 90명의 환자가 주요정신질환 진단을 받고 동일 병원에서 출산을 하였으며 그 중 62명에서 임신 기간 도중 약물을 처방 받지 않았고, 23명에서 임신 기간 동안 정신약물을 꾸준히 복용한 것으로 의무기록 및 처방기록을 통해 확인하였다. 5명은 임신 기간 동안 정신약물 복용 여부를 판단할 만한 기록이 없거나 출산 기록의 미비로 인해 출산합병증의 여부를 확인할 수 없어 통계분석에서 제외시켰다.

### 방 법

대상자들의 의무기록을 후향적으로 검토하여 산모의 인구통계학적 변인을 조사하고 재태 기간 및 신생아의 출생력을 조사하여 비교하였다. 의무기록 검토과정에서 개인정보가 누설될 수 있는 어떠한 기록도 연구에 포함하지 않았다. 이 연구는 아주대학교병원 기관연구윤리심의위원회(Institutional Review Board) 승인을 받아 진행하였다.

### 통계분석

통계분석은 대상자들의 인구통계학적 변인들의 특성을 알아보기 위해 빈도분석을 실시하였다. 임신시 정신약물 사용 여부에 따른 재태 기간, 태아의 출생 체중, 아두대횡경, 아프가 점수의 차이 비교에 t-test를 실시하였다. 또한, 약물 사용시 조산의 위험성을 다른 조산의 위험요인인 임신성 당뇨, 임신성 고혈압, 고연령 산모와 상대적 유의성을 보기 위해 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 연구 결과의 분석에는 통계처리 프로그램인 Statistical Package for the Social Sciences(이하 SPSS) 19.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 분석하였다.

**주요정신질환의 정의 및 정신약물의 분류**

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition 기준으로 우울장애(depressive disorder), 불안장애(anxiety disorder), 양극성장애(bipolar disorder), 정신장애(psychotic disorder) 4가지의 군으로 분류하였고 그 외의 진단은 기타 정신질환(적응장애, 신체형장애, 수면장애)에 포함하여 분류하였다.

정신약물을 사용한 사용한 군 23명의 사용 약제를 확인하였으며 약물은 환자당 1개에서 최대 3가지 약물을 사용하였고 모두 치료범위 이내의 용량을 사용하였다. 정신약물의 사용 빈도는 정형 항정신병약제 사용 환자가 5명, 비정형 항정신병약제 사용 환자가 10명이었으며, 기분조절제로 lithium을 사용한 경우가 1명 있었다. 항우울제 경우 SSRI 사용 환자가 8명으로 가장 많았으며 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor)인 venlafaxine을 사용한 환자가 1명 있었다. 항불안제인 벤조디아제핀(benzodiazepine)을 사용한 환자는 9명이었으며 주로 alprazolam, clonazepam, diazepam을 사용하였다.

**조산의 위험요인 선정**

임신 도중 정신약물 사용시 가장 흔하게 발생한다고 알려진 조산의 위험성이 다른 위험요인과 비교하여 어느 정도 위험도가 높은지 비교분석하기 위하여 산모의 인구통계학적 변인 중에서 선행연구와 문헌을 통해 조산의 위험요인으로 알려져 온 임신성 당뇨, 임신성 고혈압, 고연령 산모 3가지 변수와 임신 중 정신약물 사용이 조산에 미치는 위험요소를 비교하였다.<sup>20-22</sup> 조산의 기준은 임신 37주 미만에 출생한 경우로 정의하였다.<sup>23</sup>

**결 과**

임신 기간 도중 정신약물을 처방한 군과 처방하지 않은 군 간의 인구통계학적 변인의 비교에서 출산 횟수와 출산 방법(자연분만과 제왕절개의 비율)을 제외한 다른 변인들 간의 통계적인 차이는 유의하지 않았다. 각 군의 정신질환 진단의 차이에서는 정신약물을 사용한 군에서는 정신장애나 양극성장애의 비율이 상대적으로 높았고, 정신약물을 사용하지 않은 군에서는 불안장애나 기타 정신질환의 비율이 상대적으로 높았다(Table 1).

임신시 정신약물 사용 여부에 따른 재태 기간, 태아의 출생 체중, 아두대횡경, 아프가 점수의 차이 비교에서는 재태 기간에서 유의미한 차이를 보이지 않았고, 실제 조산의 빈도가 정신약물 사용군에서 6명, 정신약물을 사용하지 않은 군에서 17

명이 보고되었고 조산의 빈도에서도 유의미한 차이는 보이지 않았다(p=0.652). 태아의 출생 당시 상태를 보기 위한 출생 체중, 아두대횡경, 1분 아프가 점수, 5분 아프가 점수 역시 두 군 간의 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다. 양군을 통틀어 신생아 합병증의 발생은 정신약물을 사용한 군에서 비정형 항정신병약물을 사용한 1명의 환자 신생아로부터 내반족(club foot)이 있었던 것을 제외하면 출생 당시 신생아 합병증은 발생하지 않았다(Table 2).

조산에 미치는 위험요소로서 정신약물 복용이 임신성 당뇨나 임신성 고혈압, 고연령 산모와의 영향력을 분석한 결과, 정신약물 복용과 임신성 당뇨, 고연령 산모는 통계적으로 유의미한 위험요인으로 보고되지 않았고 임신성 고혈압만이 유의하였다. 임신성 고혈압의 경우 조산의 위험성이 높아지는 것으로 확인되었다(Table 3).

**Table 1.** Demographic and obstetrical characteristics

	No medication (n=62)	Medication (n=23)	p-value
Age, yr	32.4±4.08	31.3±3.22	0.251
Parity	2.53±1.65	0.52±0.79	0.020
Prior abortions	0.89±1.22	0.83±0.94	0.828
Prior cesarean	0.42±0.64	0.26±0.62	0.310
Newborn (male)	34 (54.8)	15 (65.2)	0.390
Delivery (vaginal)	22 (35.5)	15 (65.2)	0.014
DM	5 (8.1)	0 (0)	0.160
HTN	5 (8.1)	1 (4.3)	0.552
Diagnosis			0.01
Depression	21 (33.9)	7 (30.4)	
Anxiety	12 (19.4)	1 (4.3)	
Bipolar disorder	8 (12.9)	4 (17.4)	
Psychosis	3 (4.8)	9 (39.1)	
Other	18 (29.0)	2 (8.7)	

Values are represented as mean±SD or n (%). DM: diabete melilitus, HTN: hypertension, SD: standard deviation

**Table 2.** Comparison of gestational age and neonatal outcomes between two groups

	No medication (n=62)	Medication (n=23)	p-value
Gestational age, yr	37.24±2.53	36.78±4.95	0.574
Birth weight, g	2940.48±711.61	2832.17±961.82	0.699
BPD, cm	8.79±1.08	8.63±1.63	0.604
Apgar score 1 min	7.18±1.76	7.00±2.15	0.699
Apgar score 5 min	8.18±1.95	7.96±2.16	0.953

Values are represented as mean±SD. BPD: bitemporal diameter, SD: standard deviation

**Table 3.** Logistic regression results for effectiveness to preterm birth

	p-value	Odds ratio	95% confidence interval	
			Lower	Upper
Medication	0.969	0.978	0.313	3.057
DM	0.630	1.651	0.214	12.749
HTN	0.042	6.316	1.071	37.230
Old age	0.735	0.599	0.159	1.940

DM: diabete mellitus, HTN: hypertension

## 고 찰

본 연구는 단일 기관에서 18년 사이에 정신질환 진단을 받은 가임기 여성 중 동일 기관에서 출산한 산모를 대상으로 임신시 정신약물 복용 여부에 따른 출산 합병증 및 신생아 출생력의 차이를 문헌 검토를 통해 조사한 연구로서, 임신시 정신약물을 복용한 군이 정신약물을 복용하지 않은 군에 비해 재태 주수나 신생아 출생력에 차이가 없음을 확인하였다. 또한 조산의 위험요소에 대한 비교분석에서도 정신약물 복용이 다른 조산의 위험요소들에 비해 통계적으로 유의미한 위험요인으로 밝혀지지 않았음을 확인할 수 있었다.

임신 기간 도중 정신약물을 처방한 군과 처방하지 않은 군 간의 인구통계학적 변인의 비교에서 통계적으로 유의미하게 차이가 난 항목인 출산 횟수와 출산 방법에 대해서는 정신질환의 진단과 관련하여 이해할 수 있겠는데, 정신약물을 사용한 군에서 정신장애와 양극성장애의 비율이 높은 것은 그만큼 약물치료로 증상 조절이 반드시 필요한 비교적 중증 정신질환의 환자 비율이 높았던 것으로 생각된다. 따라서 출산 횟수에서도 정신약물을 사용한 군에서 임신에 대한 부담으로 초산의 비율이 상대적으로 많았을 것으로 판단된다. 출산 횟수가 늘어날수록 제왕절개의 빈도가 늘어나고, 선행 제왕절개 이후 출산시 제왕절개를 다시 하는 비율이 늘어난다는 사실을 고려하면 약물을 사용하지 않은 군에서 제왕절개 비율이 높게 나올 수 있을 것이다.<sup>24,25)</sup>

정신약물의 사용 여부에 따른 재태 주수의 비교에서는 임신 중 정신약물 사용시 조산의 발생률을 높인다는 선행연구 결과<sup>26-28)</sup>와 다르게 재태 주수를 비교해보면 두 군 간의 차이가 통계적으로 유의미하지 않았고, 신생아 출생력을 비교한 태아의 출생 체중, 아두대회경의 차이가 없는 것은 신생아의 발달에 영향을 끼치지 않았음을 증명한다고 볼 수 있다. 또한 신생아 활력지수 등을 평가한 아프가 점수상에서도 차이가 없어 출생 당시 합병증의 유무도 차이 나지 않는 것으로 생각되어 임신 기간 도중 약물 사용이 조산과 태아에 미치는 영향이 더욱 크다고 볼 수는 없을 것 같다. 다만, 한 명의 비정형 항정신병약물을 사용한 환자 신생아로부터 내만족이

있었던 것에 대해서는 선행연구에서 기분조절제인 valproic acid를 사용시 사지 골 형성부전이 보고된 경우<sup>29)</sup>가 있긴 하나 비정형 항정신병약물에 대해서는 특별히 언급된 적이 없어 약물의 영향으로 보기에 어려울 것으로 생각된다.

본 연구에서 정신약물 사용이 조산에 미치는 위험성에 대한 유의확률을 확인하였을 때 선행연구에서 알려져 있던 임신성 고혈압만 통계적으로 유의한 결과를 보였으며, 이러한 결과를 통해 정신약물 사용이 다른 위험인자에 비해 더욱 위험성이 높다고 판단할 근거를 찾지 못하였다.

실제 본 연구에서 사용된 약제의 대부분이 비정형 항정신병제와 SSRI였으며 이러한 약물의 임신 중 사용에 대한 여러 연구 결과들이 존재한다. 비정형 항정신병제 사용시 태아의 기형발생이나 출산 합병증 발생이 대조군에 비해 유의할 정도로 증가하지 않는다는 보고가 많고,<sup>30)</sup> 임신시 SSRI를 사용한 우울증 환자군에서 태아의 체중, 신장, 머리둘레를 출생 1년까지 추적관찰했을 때 SSRI를 사용하지 않은 우울증 환자군의 태아와 발달력의 유의미한 차이가 없다는 최근 보고도 있었다.<sup>31)</sup> 벤조다이아제핀은 조금 예외인데 미국 FDA에서는 대부분 Class D로 사용이 제한되었으나 일부 연구에서는 사용시 태아에 특별한 위해가 가하지 않았던 것으로 보고되었다.<sup>32-34)</sup> 이번 연구에서도 9명의 환자에서 alprazolam과 clonazepam과 같은 약제가 사용되었는데 특별한 이상이 없었던 것으로 확인되었다.

본 연구의 제한점으로 첫째는 적은 대상자 수와 후향적 연구로 진행되어 대상자들의 다양한 정보를 확인하는 데 제한이 있어 임신과 태아에 미칠 수 있는 다른 개별적인 요인들에 대해 자세히 고려하지 못한 점을 들 수 있겠다. 둘째는 평가 자체가 제한적일 수밖에 없었는데 조산의 여부와 태아의 출생력, 합병증의 여부만을 가지고 임신시 정신약물 사용이 문제가 전혀 없다고 볼 수는 없다. 이 역시 후향적 연구의 한계로 생각되며 출생 당시에는 문제가 없음을 확인하였으나 전향적으로 추적관찰하여 태아의 발달과 산모의 신체적, 정신적 건강 여부를 확인하는 연구가 필요할 것이다. 마지막으로 적은 대상자 수로 인해 약물의 종류별 비교와 약물 사용 시기 및 기간에 따른 비교 연구를 하지 못한 것은 향후 대단



위 연구에서 고려되어야 할 것이다.

이 논문에서 우리는 실제 임상에서 임신 도중 정신약물 사용시 조산이나 신생아 발달 및 합병증에 이상이 없었음을 확인할 수 있었다. 여러 연구에서 임신시 정신약물의 사용에 대해 약물이 산모와 태아에 미치는 영향과 약물치료 중단시 발생하는 정신 증상의 악화 위험성을 고려하여 결정해야 한다고 알려져 있으며, 이는 치료자가 환자 및 보호자와 충분히 의논한 후 결정하는 것을 원칙으로 한다. 비교적 최근 연구에서는 위험성보다는 긍정적인 영향력의 보고가 많고 적정 용량을 조심스럽게 사용해 볼 수 있는 쪽으로 연구가 되고 있어, 무조건 기피하기보다는 적절한 시기에 필요한 만큼의 치료가 필요하고 이를 위해 환자의 정신 증상 및 태아 상태에 대한 면밀한 관찰이 필요하겠다. 국내에서는 그동안 임신 기간에 정신약물치료에 대한 종설로만 발표되었던 점을 감안하여 본 연구는 국내에서 임신과 정신약물이 출산과 신생아에 미치는 영향에 대해 비교분석한 첫 번째 논문으로 상당한 의미가 있다. 특히 실제 임상 영역에서 치료자의 판단으로 약물 사용을 결정해왔던 점을 고려할 때 그동안의 기록을 후향적으로 검토하였을 때 실제로 큰 문제가 없음이 밝혀진 것 역시 치료자가 약물치료를 결정하는 데 큰 힘을 실어줄 수 있다는 의의가 있는 연구이다. 따라서 향후 임신 도중 정신약물 사용에 많은 치료자들이 관심을 가지고 환자 치료시 약물치료를 포함한 다양한 치료적 대안을 고려해 보아야 한다.

## 요 약

임신 도중 정신약물 사용에 대해서 산모 및 태아에게 미치는 부작용과 정신 증상 악화 및 재발이라는 문제 사이에서 약물 사용 여부가 항상 논란이 되어 왔다. 본 연구에서는 후향적 문헌검토를 통해 단일 기관에서 18년간 주요정신질환을 진단 받은 산모에서 약물 사용 여부에 따른 재태주수와 신생아 출생력의 차이를 t-test를 통해 비교하였고, 정신약물 복용이 조산에 미치는 위험성을 다른 조산의 고위험성 원인인 고연령 산모, 임신성 고혈압, 임신성 당뇨와 비교하기 위해 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 그 결과 임신 도중 정신약물 사용 여부에 따라 재태 기간, 출생 체중, 아두대황경, 1분 아프가 점수, 5분 아프가 점수의 유의미한 차이는 없었고, 조산에 미치는 위험요소로서 임신성 고혈압만이 조산의 위험성이 높아지는 것으로 확인되었다.

이로써 임신시 약물 사용에 따른 조산의 발생이나 신생아 출생력에 유의미한 문제를 야기시키지 않았음을 확인하였고 향후 임신 중인 정신질환 환자 치료시 약물치료를 포함한 다양한 치료적 대안을 고려할 필요가 있겠다.

**중심 단어:** 임신 · 정신약물 · 조산.

## Acknowledgments

이 논문은 2012년 정부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2012-330-2012S1A3A2033798).

이 논문은 2013년 26th European College of Neuropsychopharmacology Congress에서 포스터 발표되었음.

## REFERENCES

- Bonari L, Koren G, Einarson TR, Jasper JD, Taddio A, Einarson A. Use of antidepressants by pregnant women: evaluation of perception of risk, efficacy of evidence based counseling and determinants of decision making. *Arch Womens Ment Health* 2005;8:214-220.
- Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, Nonacs R. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. *Can J Psychiatry* 2002;47:426-436.
- Oyebode F, Rastogi A, Berrisford G, Coccia F. Psychotropics in pregnancy: safety and other considerations. *Pharmacol Ther* 2012;135:71-77.
- Content and format of labeling for human prescription drugs; pregnancy labeling; public hearing--FDA. Notice of public hearing; request for comments. *Fed Regist* 1997;62:41061-41063.
- Cordero JF, Oakley GP Jr. Drug exposure during pregnancy: some epidemiologic considerations. *Clin Obstet Gynecol* 1983;26:418-428.
- Frank JB, Weihs K, Minerva E, Lieberman DZ. Women's mental health in primary care. Depression, anxiety, somatization, eating disorders, and substance abuse. *Med Clin North Am* 1998;82:359-389.
- Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol* 2005;106(5 pt 1):1071-1083.
- Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1012-1024.
- Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, Bower C, Yellachich LA. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 2005;162:79-91.
- Petersen I, Gilbert RE, Evans SJ, Man SL, Nazareth I. Pregnancy as a major determinant for discontinuation of antidepressants: an analysis of data from The Health Improvement Network. *J Clin Psychiatry* 2011;72:979-985.
- Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 2002;159:2055-2061.
- Davis RL, Rubanowice D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:1086-1094.
- Källén B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:312-316.
- Hemels ME, Einarson A, Koren G, Lanctôt KL, Einarson TR. Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2005;39:803-809.
- Djulus J, Koren G, Einarson TR, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, et al. Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1280-1284.
- Maschi S, Clavenna A, Campi R, Schiavetti B, Bernat M, Bonati M. Neonatal outcome following pregnancy exposure to antidepressants: a prospective controlled cohort study. *BJOG* 2008;115:283-289.
- Reis M, Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:279-288.
- Hironaka M, Kotani T, Sumigama S, Tsuda H, Mano Y, Hayakawa

- H, et al. *Maternal mental disorders and pregnancy outcomes: a clinical study in a Japanese population. J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:1283-1289.
19. Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN. *Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. Am J Psychiatry* 2005;162:2162-2170.
  20. Hedderson MM, Ferrara A, Sacks DA. *Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. Obstet Gynecol* 2003;102:850-856.
  21. Madan J, Chen M, Goodman E, Davis J, Allan W, Dammann O. *Maternal obesity, gestational hypertension, and preterm delivery. J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:82-88.
  22. Newburn-Cook CV, Onyskiw JE. *Is older maternal age a risk factor for preterm birth and fetal growth restriction? A systematic review. Health Care Women Int* 2005;26:852-875.
  23. Von Der Pool BA. *Preterm labor: diagnosis and treatment. Am Fam Physician* 1998;57:2457-2464.
  24. Witt WP, Wisk LE, Cheng ER, Mandell K, Chatterjee D, Wakeel F, et al. *Determinants of Cesarean Delivery in the US: A Lifecourse Approach. Matern Child Health J. In press.*
  25. Takeuchi R. [Influence of maternal neuropsychiatric disorders on clinical course of pregnancy and neonatal outcome]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1996;48:1071-1078.
  26. Calderon-Margalit R, Qiu C, Ornoy A, Siscovick DS, Williams MA. *Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. Am J Obstet Gynecol* 2009;201:579.e1-e8.
  27. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, Arnon J, Schaefer C, Garbis H, et al. *Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. J Clin Psychiatry* 2005;66:317-322.
  28. El Marroun H, Jaddoe VW, Hudziak JJ, Roza SJ, Steegers EA, Hofman A, et al. *Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors, fetal growth, and risk of adverse birth outcomes. Arch Gen Psychiatry* 2012;69:706-714.
  29. Rodríguez-Pinilla E, Arroyo I, Fondevilla J, García MJ, Martínez-Frías ML. *Prenatal exposure to valproic acid during pregnancy and limb deficiencies: a case-control study. Am J Med Genet* 2000;90:376-381.
  30. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, et al. *Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. J Clin Psychiatry* 2005;66:444-449; quiz 546.
  31. Wisner KL, Bogen DL, Sit D, McShea M, Hughes C, Rizzo D, et al. *Does fetal exposure to SSRIs or maternal depression impact infant growth? Am J Psychiatry* 2013;170:485-493.
  32. Fisher JB, Edgren BE, Mammel MC, Coleman JM. *Neonatal apnea associated with maternal clonazepam therapy: a case report. Obstet Gynecol* 1985;66(3 suppl):34S-35S.
  33. Weinstock L, Cohen LS, Bailey JW, Blatman R, Rosenbaum JF. *Obstetrical and neonatal outcome following clonazepam use during pregnancy: a case series. Psychother Psychosom* 2001;70:158-162.
  34. St Clair SM, Schirmer RG. *First-trimester exposure to alprazolam. Obstet Gynecol* 1992;80:843-846.