

# Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *WFSBP*) ir Tarptautinės moterų psichikos sveikatos asociacijos (angl. *IAWMH*) rekomendacijos nėščių moterų alkoholio vartojimo sutrikimams gydyti

Spausdinama *WFSBP*, Taylor & Francis, Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos leidimu.  
Versta iš *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2019; 20 Nr.1: 17–50

Florence THIBAUT<sup>a</sup>, Abdeslam CHAGRAOUI<sup>b</sup>, Leslie BUCKLEY<sup>c</sup>, Florence GRESSIER<sup>d</sup>,  
Javier LABAD<sup>e</sup>, Sandrine LAMY<sup>f</sup>, Marc N. POTENZA<sup>g</sup>, Susan G. KORNSTEIN<sup>h</sup>, Marta RONDONI<sup>i</sup>,  
Anita RIECHER-ROSSLER<sup>j</sup>, Michael SOYKA<sup>k</sup>, Kim YONKERS<sup>l</sup> ir Pasaulinės biologinės psichiatrijos  
draugijų federacijos Priklausomybių sutrikimų darbo grupės nariai

<sup>a</sup>University Hospital Cochin, Faculty of Medicine Paris Descartes, INSERM U 894, Centre Psychiatry and  
Neurosciences, Paris, France

<sup>b</sup>Neuronal and Neuroendocrine Differentiation and Communication Laboratory, Institute for Research and  
Innovation in Biomedicine of Normandy (IRIB), Normandie Univ, UNIROUEN, INSERM, U1239, CHU  
Rouen, Rouen, France; Department of Medical Biochemistry, Rouen University Hospital, Rouen, France

<sup>c</sup>Addiction Services, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Canada

<sup>d</sup>Department of Psychiatry, INSERM UMR1178 CESP, Univ. Paris-Sud, Hopitaux Universitaires Paris-Sud,  
Hopital de Bicetre, Le Kremlin Bicetre, France

<sup>e</sup>Department of Mental Health, Parc Tauli Hospital Universitari, I3PT; Department of Psychiatry and Legal  
Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERSAM, Sabadell, Barcelona, Spain

<sup>f</sup>Department of Addictology, Ramsay- General de Sante, SSR Petit Colmoulins, Harfleur, France

<sup>g</sup>Neuroscience and Child Study, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

<sup>h</sup>Department of Psychiatry and Institute for Women's Health, Virginia Commonwealth University,  
Richmond, VA, USA <sup>i</sup>Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima, Peru

<sup>j</sup>Center for Gender Research and Early Detection, University of Basel Psychiatric Hospital, Basel,  
Switzerland

<sup>k</sup>University of Munich, Munich, and Medicalpark Chiemseeblick, Bernau, Germany

<sup>l</sup>Center for Wellbeing of Women and Mothers, Psychiatry, of Epidemiology (Chronic Diseases) and of  
Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Yale University, New Haven, CT, USA

## SANTRAUKA

**Tikslai:** Šias praktines alkoholio vartojimo sutrikimų gydymo nėštumo metu gaires parengė Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *WFSBP*) ir Tarptautinės moterų psichikos sveikatos asociacijos (angl. *IAWMH*) darbo grupės nariai.

**Metodai:** Sistemingai peržiūrėjome visas turimas publikacijas ir išrinkome duomenis iš nacionalinių bei tarptautinių gairių. Darbo grupė, atsižvelgdama į įrodymus, įvertino duomenis apie kiekvieno vaisto veiksmingumą ir saugumą.

**Rezultatai ir diskusija:** Nėra nustatyto tokio alkoholio kiekio, kurį būtų saugu vartoti nėštumo metu. Rekomenduojama visiška abstinencija. Idealiu atveju moteris turėtų nutraukti alkoholio vartojimą prieš pradėdama planuoti nėštumą ir bet koku atveju kai tik sužino esanti nėščia. Nėščiosios alkoholio vartojimo nustatymo modeliai turėtų būti sistemingai atliekami pirmojo apsilankymo prieš gimdymą metu ir viso nėštumo metu. Jei alkoholio vartojimo rizika yra nedidelė arba vidutinė, rekomenduojama trumpa intervencija. Norint išvengti alkoholio abstinencijos sindromo simptomų, kurie atsiranda staiga nutraukus buvusį ilgą laiką ir dideliais kiekiais alkoholio vartojimą ir yra reikalingas hospitalizavimas, galima vartoti mažas benzpdiazepinų dozes trumpą laiką. Dėl žemo įrodymų lygmens ir (arba) dėl nedidelio naudos ir rizikos santykio nėštumo metu negalima skirti farmakologinio gydymo abstinencijai palaikyti. Gimus kūdikiui bei įtariant jog alkoholis turėjo poveikį vaisiui, būtina ieškoti vaisiaus alkoholio spektro sutrikimų ir išmatuoti alkoholio metabolitus vaisiaus vandenyse.

**Raktiniai žodžiai:** Alkoholis, nėštumas, moterys, trumpos intervencijos, farmakologinis gydymas.

Adresas susirašinėti: Florence Thibaut, Psychiatry-Addictology Dept, Hospital Tarnier, 89 rue d'assas, Paris, 75006, France.  
E-mail: florence.thibaut@aphp.fr

## 1. Įvadas

Vartojamo alkoholio poveikis prenataliniu periodu – viena didžiausių problemų, kurios pasekmė – neurodegeneraciniai vaisiaus sutrikimai – gali būti išvengiama laiku diagnozavus šią priklausomybę. Ypač svarbu patobulinti mūsų žinias apie alkoholio vartojimą nėštumo metu ir jo galimas pasekmes būsimam vaikui, taip pat apie alkoholio vartojimą nėščioms moterims.

Tais atvejais, kuomet yra vartojamas alkoholis nėštumo metu, yra būtina inicijuoti specialią motinos /vaiko medicininę priežiūrą ir vaisiaus alkoholinio sindromo (VAS) prevenciją ir (arba) diagnozę.

Neseniai atliktoje visuomenės sveikatos intervencijų (multimedijos ir švietimo intervencijų) apžvalgoje, kurios tikslas buvo padidinti informuotumą ir sumažinti nėščių moterų alkoholio vartojimą, padaryta išvada, kad efektyvumas yra silpnas; informuotumo padidėjimas buvo aprašytas šešiuose iš septynių tyrimų, tačiau keturiuose tyrimuose aprašytas alkoholio vartojimo sumažėjimas nebuvo reikšmingas. (Crawford-Williams ir kt., 2015).

Šios rekomendacijos yra skirtos sveikatos priežiūros paslaugų teikėjams, kurie prižiūri nėščias moteris, vartojančias alkoholį. Šiomis rekomendacijomis siekiama pagerinti šių moterų priežiūros kokybę ir padėti priimant klinikinį sprendimą.

## 2. Metodai

Nors šios rekomendacijos yra pagrįstos įrodymais, sveikatos priežiūros specialistas yra atsakingas už tinkamiausio gydymo pasirinkimą, atsižvelgiant į kiekvieną pacientą.

Tam, kad pasiektume šiuos tikslus, remdamiesi galiojančiomis nacionalinėmis ir tarptautinėmis gairėmis mes surinkome skirtingas nuomones apie tinkamą alkoholio vartojimo sutrikimo (AVS) gydymą ir atlikome išsamią literatūros paiešką apie šių vaistų vartojimą nėštumo metu, naudodamiesi „Medline“ ir „Embase“ duomenų bazėmis per 2018 metus, pridėdami kitus šaltinius, įskaitant paskelbtas apžvalgas ir nacionalines bei tarptautines gaires. Šios gairės yra pagrįstos publikacijų, paskelbtų recenzuojamuose žurnaluose, duomenimis. Kiekvieną rekomendaciją įvertino autoriai ir jos buvo aptartos atsižvelgiant į įrodymų veiksmingumą ir ypač saugumą nėštumo metu.

### 2.1. Literatūros paieškos ir duomenų gavimo metodai

Norėdami atnaujinti pirmąjį gairių rinkinį, mes atlikome sistemine apžvalgą (MEDLINE / PubMed duomenų bazėse) su paieškos terminais „alkoholis“, „alkoholizmas“, „farmakoterapija“ ir „nėštumas“, norėdami identifikuoti visas prieinamas publikacijas, susijusias su alkoholio vartojimu nėštumo metu, išleistas anglų kalba arba su anglų kalbos santrauka iki 2018 m. Taip pat rengdami šias gaires mes naudojome šias rekomendacijas, susitarimų dokumentus ir šaltinius: Amerikos psichiatrų asociacija, „Praktinės gydymo gairės pacientų, sergančių cheminių medžiagų vartojimo sutrikimais, antrasis leidimas“ (Kleber ir kt., 2007); Pasaulio sveikatos organizacija „Cheminių medžiagų vartojimo ir medžiagų vartojimo sutrikimų nustatymo ir valdymo nėštumo metu gairės“ (PSO 2014); Kanados akušerių ir ginekologų draugija „Alkoholio vartojimo ir nėštumo klinikinės gairės“ (Carson ir kt., 2010); Nacionalinis klinikinės kompetencijos

institutas (NKKI) (2008) „Alkoholio vartojimo sutrikimai: kenksmingo alkoholio vartojimo ir priklausomybės nuo alkoholio diagnozė, vertinimas ir valdymas“ (NKKI 2011); Pasaulinė biologinės psichiatrijos draugijų federacija (PBPDF) „Cheminių medžiagų vartojimo ir susijusių sutrikimų biologinio gydymo gairės, 1 dalis: Alkoholizmas, pirmoji peržiūra“ (Soyka ir kt., 2017); Prancūzijos alkoholio draugija ir Europos priklausomybių draugijų federacija (Rolland ir kt., 2016); „Kochrano biblioteka, įvairių vaistų ir intervencijų veiksmingumo, sergant alkoholizmu metaanalizės“ (Ntais ir kt., 2005; Rosner ir kt., 2010a, 2010b; Sarai ir kt., 2013; Liu ir Wang, 2017). Taip pat buvo įtraukti naujausių metaanalizių (Maisei ir kt., 2013; Jonas ir kt., 2014; Donoghue ir kt., 2015) išvados apie vaistų nuo potraukio veiksmingumą. Pastarosios gairės konkrečiai nenagrinėja nėštumo, tačiau apibendrina šiuolaikinius metodus, vartojamus alkoholio vartojimo sutrikimams (AVS) gydyti.

### 2.2. Rekomendacijų įvertinimas

Autoriai šias rekomendacijas parengė remdamiesi identifikuotais leidiniais ir išleido bendru sutarimu su Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *WFSBP*) Priklausomybės sutrikimų darbo grupe, *WFSBP* Moterų psichikos sveikatos darbo grupe bei Tarptautine moterų psichikos sveikatos asociacija, kurią sudaro tarptautiniai šios srities ekspertai (Bandelow ir kt., 2008).

## 3. Alkoholio vartojimo nėštumo metu epidemiologija

Nepaisant tarptautinio sutarimo, kuriame rekomenduojama visiškai nevertoti alkoholio nėštumo metu, alkoholio poveikis prenataliniu laikotarpiu tebėra pagrindinė visuomenės sveikatos problema.

Alkoholio vartojimo paplitimas moterų tarpe bėgant laikui didėja. PSO nustatė, kad šiuo metu alkoholį vartoja 29 proc. moterų, palyginti su vyrų – 48 proc. (tarp visų 15+ metų asmenų iš visų PSO regionų). Sunkus epizodinis gėrimas (apibūdinamas kaip išgėrus ne mažiau kaip 60 g arba daugiau gryno alkoholio bent vieną kartą per pastarąsias 30 dienų) buvo 5,7 proc. moterų, palyginti su 21,5 proc. vyrų (tarp 15 + metų alkoholinių gėrimų vartotojų iš visų PSO regionų). Vidutinis alkoholio vartojimas vienam gyventojui 2010 m. buvo 8,9 proc. moterų, palyginti su 21,2 proc. vyrų (gryno alkoholio litrais, tarp visų 15 + metų geriamųjų iš visų PSO regionų). Šie epidemiologiniai duomenys taip pat prieinami kiekviename PSO regione (2014 m. Visuotinė alkoholio ir sveikatos būklės ataskaita, pagrįsta 2010 m. atliktais epidemiologiniais tyrimais) ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf?ua=1&ua=1)).

Nėštumo metu 2010 m. JAV 10–11 proc. moterų vartojo alkoholį, o per pastaruosius 15 metų šie skaičiai beveik nepakito (Elgesio rizikos veiksnių stebėjimo sistema, JAV 2011–2013) ([https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6437a3.htm?s\\_cid=mm6437a3\\_e](https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6437a3.htm?s_cid=mm6437a3_e) (Wendell 2013) arba, šiek tiek sumažėjo (8,7 proc.) (Nacionalinis narkotikų vartojimo ir sveikatos tyrimas (2014)) (<https://www.samhsa.gov/data/svetainės/numatytais/failai/NSDUH-DeT-Tabs2014/NSDUH-DeT-Tabs2014.pdf>); Oh ir kt., 2017). Pranešta, kad besaikis gėrimas (apibrėžiamas kaip keturi ar daugiau standartinių gėrimų vieną kartą) buvo 3,1 proc. nėščių moterų, palyginti su 18,2 proc. vaisingo amžiaus moterų JAV (Elgesio rizikos

veiksnių stebėjimo sistema, JAV 2011–2013). Tarptautinis Europos tyrimas parodė, kad nėštumo metu alkoholį vartoja vidutiniškai 15,8 proc. moterų; didžiausias procentas buvo stebimas Jungtinėje Karalystėje, Rusijoje ir Šveicarijoje (21 proc.), o mažiausias – Norvegijoje (4 proc.) (Mårdby ir kt., 2017). Galiausiai, remiantis naujausia metaanalize, kurią atliko Popova ir kt. (2017), apskaičiuota, kad nėštumo metu bet kokio alkoholio kiekio vartojimas visame pasaulyje yra 9,8 proc., o didžiausias procentas stebimas Europoje (25,2 proc.) (Rusijoje, Didžiojoje Britanijoje, Airijoje, Danijoje, Baltarusijoje buvo >36 proc.) ir žemiausias PSO rytinio Viduržemio jūros regiono šalyse (t.y. arabų šalyse) (0,2 proc.).

Taip pat didėja tendencija vartoti kelias medžiagas kartu arba pakaitomis, o tai dar labiau padidina riziką vaisiui.

#### 4. Rizikos faktoriai susiję su alkoholio vartojimu nėštumo metu

Literatūroje yra nurodomi šie motinos rizikos veiksniai, kurie siejami su alkoholio vartojimu nėštumo metu: jaunas amžius, nepageidaujamas nėštumas, etninė priklausomybė (Kaukazo ir Amerikos moterys vartoja daugiau alkoholio, palyginti su afroamerikietėmis (Vaughn ir kt., 1993; Hans, 1999)), žemas prenatalinės priežiūros lygis, gyvenimas vienai, gyvenimas mieste, žemas socialinis ir ekonominis statusas, buvusi seksualinės, fizinės ar emocinės prievartos istorija, psichinės sveikatos problemos, žema savivertė, šeimos konfliktai, tabako vartojimas, alkoholio vartojimas prieš nėštumą, smurtaujantis partneris, taip pat partneris, kuris vartoja alkoholį, tabaką ar neteisėtus narkotikus (Caetano ir kt., 2006; Chudley ir kt., 2007; Ethen ir kt., 2009; Lamy ir kt., 2017). Remiantis „Skagerstrom“ atlikta apžvalga. (2011), kurie įvertino 14 tyrimų, paskelbtų 2002–2009 m. duomenis, pagrindiniai rizikos veiksniai buvo alkoholio vartojimas iki nėštumo ir buvę seksualinės prievartos ar smurto atvejai. Nedarbas, šeimyninė padėtis ir išsilavinimo lygis buvo mažiau nuoseklūs prognostiniai veiksniai.

#### 5. Prenatalinio alkoholio vartojimo pasekmės naujagimiams ir neurologiniam vystymuisi

Alkoholio vartojimas prenataliniu laikotarpiu kelia nuolatinį susirūpinimą, kadangi tai yra pagrindinė apsigimimų ir raidos negalių priežastis (Chudley ir kt., 2007; Lamy ir Thibaut, 2010; Plotka ir kt., 2014; Lamy ir kt., 2015; Burd, 2016; Cornelius ir kt., 2016; Del Campo ir Jones 2017). Sutrikęs vaisiaus smegenų vystymasis gali nurodyti alkoholio poveikį ir jo sukeltą neurotoksiškumą, taip pat vaisiaus ekspozicijos stadiją ir vartojimo pobūdį (ekspozicijos dažnį, intensyvumą ir trukmę, taip pat kartu vartojant kitas medžiagas, tokias kaip tabakas ar neteisėti narkotikai). Sunkus epizodinis gėrimas ir (arba) apsvaigimas išgėrus yra susijęs su didžiausia rizika (Paintner ir kt., 2012).

Beje alkoholio vartojimas nėštumo metu yra susijęs su daugybe neigiamų padarinių, įskaitant spontanišką abortą, persileidimą, svorio ir augimo trūkumus, apsigimimus, prieššlaikinį gimdymą ir vaisiaus alkoholinio spektro sutrikimą (VASS). Vaikai, turintys su alkoholiu susijusių raidos defektų (ASRD), gali turėti širdies, inkstų, kaulų ar klausos sutrikimų. Didžiausias ASRD paplitimas nustatytas Australijoje (10,82 iš 1000) (Roozen ir kt., 2016). VASS, kurį pirmą kartą aprašė

Lemoine (1968), pasireiškia augimo sutrikimu, kaukolės ir veido dismorfologijomis bei CNS pažeidimais (Del Campo ir Jones 2017). Iš tikrųjų prenatalinis alkoholio poveikis gali sukelti intelekto negalią, mokymosi sutrikimus (atminties ir vykdomųjų funkcijų), dėmesio, kalbos ir motorikos sutrikimus, blogą impulsų valdymą ir hiperaktyvumą. VAS atspindi kraštutinę VASS baigtį. Prenatalinis alkoholio poveikis taip pat gali sukelti vėliau pasireiškiančias psichikos problemas, tokias kaip depresija, nerimas ir netinkamas seksualinis elgesys, padažnėjęs nusikalstamumas arba problemos, susijusios su narkotikais ir alkoholiu, kurių būtų galima išvengti ar palengvinti ankstyva VASS diagnostika ir valdymu (Streissguth et al. 1997; Cook ir kt., 2016). Deja, VAS ar VASS diagnozė paprastai nustatoma po gimimo (kartais asmeniui suaugus), kai alkoholio pažeidimai jau negrįžtami ir nuolatiniai.

Ypač didelis VAS (55,4 iš 1000) ir VASS (113,2 iš 1000) paplitimas buvo pastebėtas Pietų Afrikoje; dideli dalinio VAS rodikliai buvo nustatyti Kroatijoje (43 iš 1000), Italijoje (36,89 iš 1000) ir Pietų Afrikoje (28,3 iš 1000) (Roozen ir kt., 2016). Lange ir kt. (2017) pranešė, kad visame pasaulyje VAS paplitimas yra 7,7 iš 1000. Tyrimai, kuriuose buvo asmeniškai vertinami mokyklinio amžiaus vaikai keliuose JAV bendruomenėse, parodė, kad VAS paplitimas yra 6–9 iš 1000 vaikų. Remdamiesi bendruomenės tyrimais, kuriuose buvo naudojami fiziniai tyrimai, ekspertai apskaičiavo, kad iš viso VASS paplitimas JAV ir kai kuriuose Vakarų Europos šalyse gali siekti net 2–5 iš 100 moksleivių (May ir kt., 2009, 2014). Galiausiai, remiantis naujausia metaanalize, kurią atliko Popova (2017), VAS paplitimas visame pasaulyje buvo 14,6 /10000 žmonių. Atsižvelgiant į alkoholio vartojimo paplitimą nėštumo metu, VAS paplitimas buvo didžiausias Europoje (37,4 atvejo iš 10 000) (ypač Baltarusijoje, Italijoje, Airijoje ir Kroatijoje) ir Pietų Afrikoje (585,3 iš 10 000), o mažiausias – PSO rytinio Viduržemio jūros regiono šalyse (arabų šalyse) (0,2–0,9 /10 000). Remdamiesi septyniuose šalyse (Australijoje, Kanadoje, Kroatijoje, Prancūzijoje, Italijoje, Pietų Korėjoje ir JAV) gautais duomenimis apie alkoholio vartojimą nėštumo metu ir apie turimą VAS, šie autoriai apskaičiavo, kad viena iš 67 motinų, vartojusių alkoholį nėštumo metu pagimdė vaiką, turintį VAS; Vis dėlto, ne kiekviena nėščia moteris, vartojanti alkoholį, pagimdys FAS sergantį vaiką (Popova ir kt., 2017). Tyrimų duomenys dėl mažo alkoholio vartojimo nėštumo metu ir jo pavojaus vaisiui nėra iki galo aiškūs, nors kai kurie perspektyvūs tyrimai pranešė, kad mažai geriant nėštumo metu (nuo dviejų standartinių gėrimų per savaitę (Kelly ir kt., 2013)) iki šešių (Robinson ir kt., 2010)) nebuvo siejami su pažinimo ar elgesio sutrikimais vaikystėje (Kelly ir kt., apklausti 10,534 7-metų vaikai; Robinson ir kt., 2900 nėščiosios pačios pranešė apie alkoholio vartojimą 18–34 nėštumo savaitę, stebėti 14 metų vaikai). Apžvalgas skaitykite Henderson (2007) – pagrindinis dėmesys skiriamas besaikiui gėrimui prieš per ir po gimdymo ir DeVido (2015). Vis dėl to toksiškas alkoholio poveikis gerai aprašytas esant vidutinio sunkumo ir sunkiam vartojimui. Įrodyta, kad 30–40 g alkoholio per dieną ir net 70g per savaitę padidina vaiko elgesio problemų riziką (O’Leary ir Bower 2012).

Atlikus bandymus su gyvūnais prenatalinio etanolio poveikio modeliai iliustruoja alkoholio sukeltą apsigimimų, įskaitant neurologinius sutrikimus, padidėjimą. Alkoholio poveikis visais nėštumo laikotarpiais gali sukelti rimtą

teratogeninių padarinių. Yra pranešimų apie stuburo ir kaukolės motorinių neuronų gamybos ir dydžio sumažėjimą, neokortikalinę ir hipokampinę disgenезę, padidėjusią apoptozę, sumažėjusią ar uždelstą neuronų migraciją ir sumažėjusią mielinizaciją.

Be tiesioginio toksinio poveikio vaisiui, alkoholis taip pat gali veikti tiek vaisiaus, tiek motinos pagumburio – hipofizės – antinksčių (HPA) ašis. Ankstyvas poveikis vaisiaus HPA ašiai gali turėti įtakos HPA ašies disreguliacijai suaugus, įskaitant padidėjusį reagavimą į stresorius (ypač moteriškos lyties palikuonims), padidėjusį HPA ašies judėjimą ir HPA ašies grįžtamojo ryšio reguliavimo sutrikimus (Weinberg ir kt., 2008; apžvalgą rasite Thompson ir kt. (2009)). Taigi prenatalinis alkoholio poveikis turi neigiamą įtaką ankstyvuojų gyvenimo įvykiu, dėl kurio HPA ašies anomalijos yra panašios į tas, kurios pasireiškia sergant depresija, o tai gali didinti riziką sirgti depresija suaugus (Weinberg ir kt., 2008).

## 6. Alkoholio ir AUD nustatymas nėštumo metu (apklausos ir biologiniai žymenys)

### 6.1. Apklausa

Atranka siekiama nustatyti esamą ar galimą alkoholio vartojimą. Motinos alkoholio vartojimo modelių nustatymas yra labai svarbus diagnozuojant, gydant ir užkertant kelią FASD, tačiau tai sudėtinga. Informacija apie alkoholio vartojimą nėštumo metu (remiantis savarankiškais ataskaitomis ar pusiau struktūruotais interviu, pavyzdžiui, priklausomybės sunkumo indeksu (McLellan ir kt., 1992)) dažnai yra nepakankama arba jos trūksta. Priežastys, dėl neregistruoto alkoholio vartojimo nėštumo metu, gali būti: baimė dėl priverstinio gydymo ar teisinių sankcijų kai kuriose JAV valstijose ar kitose šalyse (DeVile ir Kopelman 1998), stigmatizacija, draudimo stoka, specialių nėščių moterų gydymo įstaigų trūkumas ir kt. Vis dėlto, kaip teigia Alvik ir kt. (2006), pačio žmogaus domėjimasis išlieka geriausiu prieinamu būdu gauti informacijos apie saikingą alkoholio vartojimą. Tiesą sakant, alkoholio aptikimo langas kraujyje ar kvėpavimo metu, yra siauras, o kitos biologinės diagnostikos priemonės nėra pakankamai tikslios. Be to, paciento pripažinimas apie alkoholio vartojimą atveria kelių problemos diskusijai (žr. 8 skyrių).

Ginekologai, akušeriai, bendrosios praktikos gydytojai bei slaugytojos yra idealioje padėtyje nėštumo metu tikrinti moteris dėl alkoholio vartojimo; iš tikrųjų, visi prenataliniai slaugytojai atlieka svarbų vaidmenį patardami moterims apie alkoholio vartojimo vengimo svarbą, naudodamiesi trumpomis intervencijomis, taip pat prireikus nukreipti moteris į specializuotus gydymo skyrius. Amerikos akušerių ir ginekologų kongresas tokias konsultacijas rekomendavo skubios pagalbos, bendrosios pirminės priežiūros, ginekologijos ir akušerijos įstaigoms. (ACOG Komiteto nuomonė N 422, 2008). Tiesą sakant, alkoholio, taip pat tabako, neteisėtų narkotikų ir psichotropinių narkotikų vartojimo patikrinimas nėščioms moterims turėtų būti visuotinis, neatsižvelgiant į jų socialinę ir ekonominę padėtį bei etninį miestą, per pirmąjį prenatalinį vizitą, o vėliau ir viso nėštumo metu. (Amerikos medicinos asociacija, Amerikos akušerių ir ginekologų kongresas, Amerikos pediatrų akademija, apžvalgai žiūrėkite Wright ir kt., 2016). Reikėtų vengti pirmojo prenatalinio

vizito patikrinimo, remiantis tik rizikos veiksniais, nes tai gali padidinti stigmatizaciją ir paskatinti stereotipų formavimąsi (Chasnoff ir kt., 1990). Taip pat, kiekvienai vaisingo amžiaus moteriai turėtų būti reguliariai atliekama medicininė apžiūra, ypač jei planuojamas nėštumas (iš 213 milijonų nėštumų, įvykusių 2012 m., buvo planuojama 60 proc. (53 proc. JAV)) (Sedgh ir kt., 2014)). Atranką gali atlikti visi, naudodamiesi patvirtintais klausimynais arba tiesiogiai užduodami atviro tipo standartinius klausimus (pvz.; Nacionalinio piktnaudžiavimo narkotikais instituto greitas skyrinimas, kuris dar nepatvirtintas nėščioms moterims). Pastarojoje anketoje naudojami šie klausimai: 'Per pastaruosius metus kiek kartų išgėrėte daugiau nei keturis alkoholinius gėrimus per dieną? Rūkote? Vartojate nelegalių ar receptinių vaistų negydymo tikslais?' (Narkotikų vartojimo patikrinimas bendrosios medicinos aplinkoje. 2012 m. Kovo mėn. Galima rasti: <https://www.drugabuse.gov/publications/resource-guide-screening-drug-use-in-general-medical-settings/nida-quick-screen>).

Apskritai yra klausimynai alkoholio vartojimui ir su juo susijusiems sutrikimams nustatyti, tačiau tik keli yra skirti naudoti nėščioms moterims. Deja, nė vienas iš jų nėra plačiai naudojamas prenatalinės priežiūros įstaigose, nepaisant įrodymų, kad vien tikrinimas gali sumažinti alkoholio vartojimą (Burns ir kt., 2010).

AUDIT (Saunders ir kt., 1993) yra dešimties punktų klausimynas, apimantis alkoholio vartojimą, elgesį su alkoholiu ir su alkoholiu susijusias problemas per pastaruosius 12 mėnesių. Testas užtrunka apie 2 min. Bendras rezultatas  $\geq 6/40$  laikomas teigiamu. Jo teigiama prognozuojama vertė alkoholio abstinencijos sindromo atveju yra ribota. (Lundin ir kt., 2015).

AUDIT-C (Bush ir kt., 1998) susideda iš pirmųjų trijų AUDIT klausimų ir yra lengviau ir greičiau administruojamas. Tai yra praktinis patikrinimo testas dėl gausaus alkoholio vartojimo ir (arba) aktyvaus alkoholio vartojimo ar priklausomybės. Bendras rezultatas  $\geq 3/12$  yra teigiamas.

Greitasis alkoholio tikrinimo testas (angl. *FAST*) yra keturių elementų atrankos įrankis, sukurtas iš AUDIT. Testas užtrunka mažiau nei 1 minutę. Bendras 3 balų skaičius yra teigiamas (Jones 2011).

CAGE skyrinimo testas (Mayfield ir kt., 1974; Williams 2014) yra keturių klausimų santrumpa. Klausimai susiję su paciento gyvenimu. Klausimuose aiškinimasi apie paciento išgyvenimus po alkoholio vartojimo: jausmas, jog reikia sumažinti alkoholio vartojimą; erzina aplinkinių išsakoma kritika dėl alkoholio vartojimo; kaltės jausmas dėl alkoholio vartojimo; ryte reikia pavartoti alkoholio, siekiant pagerinti bendrą savijautą. Bendras rezultatas 2/4 yra teigiamas. Iš pradžių testas nebuvo sukurtas naudoti nėščioms moterims.

TWEAK testas (Chan ir kt., 1993) yra penkių elementų testas, CAGE skyrinimo testo modifikacija. Testo pavadinimo raidės yra akronimai-santrumpos klausimuose: tolerancija alkoholiui (angl. *Tolerance*), aplinkiniai išreiškia nerimą dėl alkoholio vartojimo (angl. *Worry*), „akių atmerkejas“ (angl. *Eye-opener*) arba kitaip rytinis gėrimas bendrai savijautai pagerinti, atminties praradimas (angl. *Amnesia*) ir „K“ – poreikis sumažinti suvartojamo alkoholio kiekį. Bendras rezultatas  $\geq 2/7$  yra teigiamas.

SMAST (Selzer ir kt., 1975) yra sutrumpinta MAST (Michigan Alcoholism Scening Test) versija, naudojanti 13 (taip/ne) klausimų apie pastaruosius 12 mėnesių.

T-ACE (Sokol ir kt., 1989) yra keturių dalių Mičigano alkoholizmo apklausos testo ir CAGE derinys, kuris yra jautresnis, diagnozuojant nėščiųjų moterų alkoholio vartojimą. Testopavadinimoraidės yra akronimai-santrumpos klausimuose: T (angl. *Tolerance*) tolerancija alkoholiui; A (angl. *Annoyed*) erzina aplinkinių kritika dėl alkoholio vartojimo; C (angl. *Cut down*) poreikis sumažinti suvartojamo alkoholio kiekį; E (angl. *Eye-opener*) „akių atidarytuvas“ ar rytinis gėrimas savijautai pagerinti. Bendras rezultatas  $\geq 2/5$  yra teigiamas. Testo trukmė – apie 1 min. Testas buvo sukurtas nėščių moterų alkoholio vartojimo rizikai nustatyti. „T-ACER3“ yra trumpesnė versija, turinti didesnį specifiskumą.

NET (Bottoms ir kt., 1989) pavadinimo raidės yra akronimai-santrumpos klausimuose: N (angl. *Normal*) normalus gėrimas; E (angl. *Eye-opener*) „akių atidarytuvas“ arba rytinis gėrimas savijautai pagerinti; T (angl. *Tolerance*) tolerancija alkoholiui. Testas buvo sukurtas naudoti akušerijoje. Trukmė apie 1 min. Bendras rezultatas  $>1/4$  yra teigiamas. SURP-P (Yonkers ir kt., 2010) yra trijų klausimų įrankis, kurį lengva taikyti įvairių medžiagų, įskaitant alkoholį, vartojimo diagnozavimui nėštumo metu. Taikomas ribinis rezultatas lygus  $\geq 1$ .

Anot Burns ir kt. (2010), TWEAK, T-ACE ir AUDIT-C turi didžiausią jautrumą diagnozuojant riziką alkoholio vartojimui prenataliniu periodu. Jautrumo vertės rodo, kad maždaug nuo septynių iki devynių iš dešimties alkoholinius gėrimus vartojančių asmenų būtų teisingai identifikuoti, naudojant vieną iš šių trumpų klausimynų. AUDIT-C taip pat gali būti naudingas diagnozuojant priklausomybę alkoholiui ar piktnaudžiavimą juo. Priešingai teigiama apie T-ACE ir TWEAK, jų diagnozuojamoji vertė buvo maža – nurodoma, kad kaskart, kai viena moteris teisingai identifikuojama pagal klausimą, trys moterys klaidingai identifikuojamos kaip alkoholio vartojimo riziką turinčios.

CAGE ir SMAST alkoholio vartojimo rizikai diagnozuoti nepatikimi (Russell ir kt., 1996).

Galiausiai Chang ir kt. (1998) pranešė, kad T-ACE pagerino rizikos vartoti alkoholį nėštumo metu diagnozavimą palyginti su paprastu klausimu apie alkoholio vartojimą per prenatalinius vizitus. „T-ACE“ ir „TWEAK“ teiraujasi apie buvusį gėrimą, o ne apie gėrimą nėštumo metu, kad būtų išvengta neigiamo atsakymo. Ankstesnis alkoholio vartojimas prognozuoja apie galimą alkoholio vartojimą nėštumo metu (Harrison and Sidebottom 2009).

Pagrindinis šių testų trūkumas yra jų priklausomybė nuo paciento bendradarbiavimo, supratimo, savirefleksijos ir sąžiningumo, todėl pacientės nėštumo metu gali nepranešti apie alkoholio vartojimą. Skryningo metu identifikuojamos nėščios moterys, turinčios alkoholio vartojimo problemą. Be atrankos testų, taip pat svarbu kiekybiškai įvertinti suvartoto alkoholio kiekį ir atminti, kad nėštumo metu alkoholio vartojimo rizika didėja net vartojant mažą kiekį.

Geriausia yra diagnozuoti ir gydyti alkoholio vartojimo sutrikimą moterims prieš nėštumą, kad būtų galimybė sumažinti alkoholio vartojimą prenataliniu periodu. Nacionalinio sveikatos ir klinikinės kompetencijos instituto (NICE) gairėse rekomenduojama atlikti išsamų alkoholio vartojimo patikrinimą prenataliniu laikotarpiu, siekiant nustatyti rizikingą alkoholio vartojimą (sveikos nėščiosios įprastinė priežiūra). 2008. Plačiau: <http://www.nice.org.uk/>

[nicemedia/pdf/CG62FullGuideline CorrectedJune2008.pdf](http://nicemedia/pdf/CG62FullGuidelineCorrectedJune2008.pdf).

### 6.2. Biological markers

Specifiniai serumo tyrimai, įskaitant aspartato aminotransferazę (AST), alanino transaminazę (ALT), gamaglutamiltransferazę (GGT), vidutinį eritrocitų tūrį (MCV) ir karbohidratdeficitinio transferino (CDT), atrodo, yra veiksmingiausi laboratoriniai žymekliai, skirti nustatyti per didelį alkoholio vartojimą nėščioms motinoms. Alkoholio vartojimo detekcijos langas iškvėptame ore ir kraujyje yra siauras. Matavimus taip pat galima atlikti šlapime, tačiau jie nėra ypač patikimi. Tiesioginiai alkoholio skilimo produktai, tokie kaip etilo gliukuronidas (EtG) ir etilo sulfatas, taip pat riebalų rūgščių etilo esteriai (FAEE), taip pat yra alkoholio vartojimo nėštumo metu biologiniai žymekliai. Pastarąsias medžiagas galima išmatuoti motinos plaukuose ar naujagimio mekoniume. Vis dėlto, moterims nepatinka atlikti plaukų ištyrimą. Kai kurie duomenys rodo, kad naudojamos plaukų priemonės ar plaukų tipas gali turėti įtakos rezultatams. Neseniai mekoniumo ištyrimo rezultatai pasirodė kaip patikimi, tiesioginiai biologiniai žymenys gestacinio etanolio ekspozicijos nustatymui per paskutinį trimestrą. (Lamy and Thibaut 2011). Įdomu tai, kad Lamy ir kt. (2017) nepastebėjo beveik jokio ryšio tarp motinų savarankiškų pranešimų apie alkoholio vartojimą trečiąjį trimestrą ir etilo gliukuronido kokybinių matavimų mekonio mėginiuose. Tuo pačiu būdu Lange ir kt. (2014), atlikdamas literatūros apžvalgą, padarė išvadą, kad prenatalinio alkoholio vartojimo paplitimas buvo 4,3 karto didesnis pagal riebalų rūgščių etilo esterių matavimus mekonijoje, palyginti su motinos savarankiškais pranešimais. Anot Himes ir kt. (2015), populiacijos, kurios vartoja daug alkoholinių gėrimų, kuriose alkoholio vartojimas nėštumo metu paprastai nėra socialiai smerktinas, nėščiųjų savarankiško pranešimo procentas gali būti mažesnis. Mekonijus yra tiriamas po gimdymo, kai jau per vėlu sumažinti vaisiaus ekspoziciją su alkoholiu, tačiau jei nustatomi alkoholio metabolitai, naujagimius reikia atidžiai sekti dėl galimo FASD. Be to, remiantis FASD patariamiosios darbo grupės rekomendacijomis, motinų interviu turi būti siejami su biologiniais alkoholio vartojimo matavimais, kad būtų sumažintas interviu šališkumas nėštumo metu. (Lange ir kt., 2014; Himes ir kt., 2015; Lamy ir kt., 2017).

### 7. Rizikingų nėščių moterų grupių apibrėžimas

Anksčiau rizikingas alkoholio vartojimas nėštumo metu buvo apibrėžtas kaip 1 uncijos (28 g) alkoholio suvartojimas per dieną (Sokol ir kt., 1989).

Didžioji dalis nėščių moterų priklauso mažos rizikos kategorijai (tabako ar nelegalių narkotikų vartojimas praicityje, alkoholio vartojimas praicityje buvo minimalus, nutrauktas prieš nėštumą arba iškart sužinojus apie jį). Pastaraisiais atvejais nerekomenduojama imtis intervencijos (jei nėra jokios rizikos) arba, kai yra mažos rizikos atvejai, galimas trumpas mokymas/ paskatinimas (pvz., „Puiku, kad jūs nerūkote, nevartojate alkoholio ar narkotikų, yra nustatyta, kad žalingi įpročiai sukelia daugybę nėštumo komplikacijų ir gali sukelti vaisiaus sutrikimus, nes nėštumo metu nėra saugaus alkoholio kiekio, kurį būtų galima vartoti.“) Taip pat svarbu suteikti rašytinę informaciją (informacinius lapelius) visoms mergaitėms ir moterims (Yonkers ir kt., 2012).

Vidutinei rizikos kategorijai priklausančios moterys prieš nėštumą vartojo didelius kiekius alkoholio. Šiai grupei taip pat priskiriamos moterys, kurios vėlai nustojo vartoti alkoholį nėštumo metu ar nepaisant nėštumo tęsė alkoholio vartojimą mažais kiekiais (nuo dviejų iki šešių standartinių gėrimų per savaitę; 20–60 g gryno alkoholio per savaitę). Šioms moterims būtų naudingi pakartotiniai vizitai pas gydytoją patikrai.

Apie 4–5 proc. moterų priklauso padidintos rizikos kategorijai (suvartoja dideles alkoholio dozes: 30–40 g vienkartinai ir 70 g gryno alkoholio per savaitę (septyni standartiniai gėrimai)). Šioms moterims reikalingas specializuotas priklausomybės centro gydymas nutraukus alkoholio vartojimą ir dažni pakartotiniai vizitai pas gydytoją patikrai.

Vis dėlto alkoholio vartojimas net mažais kiekiais nėštumo metu gali turėti neigiamų pasekmių. Nėra nustatyta jokio saugaus alkoholio vartojimo kiekio nėštumo metu. Tyrimas, kuriame dalyvavo daugiau nei 5000 nėščių moterų, vartojusių saikingai alkoholį (apibrėžta kaip bent 3,5 standartiniai gėrimai per savaitę), parodė, kad moterų, vartojančių alkoholį daugiau nei tris įprastus gėrimus per savaitę, grupėje reikšmingai padidėjo savaiminio aborto rizika pirmojo trimestro periodu. (Windham et al. 1997).

## 8. Alkoholio vartojimo nėštumo metu patikros potencialios kliūtys

Identifikuoti moteris, kurios nėštumo metu vartoja alkoholį, vis dar sudėtinga. Ginekologai, akušeriai ar bendrosios praktikos gydytojai turi patikrinti visas moteris ir išsiaiškinti ar nėštumo metu jos vartoja alkoholį.

Jų žinios apie tai, kaip nėštumo metu diagnozuoti alkoholio vartojimą, yra labai svarbios, taip pat labai svarbus tiesioginis visų specialistų bendravimas. Jei alkoholis vartojamas nėštumo metu, akušerijos komandos ir pediatro bendravimas prieš gimdymą ir po jo yra būtinas, kad būtų galima nustatyti ir gydyti su fetaliniu alkoholio spektro sutrikimu susijus medicininis ir elgesio sutrikimus. (Wright ir kt., 2016).

Visais tabako ar alkoholio vartojimo atvejais partneriai taip pat turėtų būti informuojami ir įtraukiami į gydymo planą, ypač kai jie patys vartoja alkoholį ir kai moteris neprieštarauja jo vartojimui.

Vis dėlto, yra kliūčių diagnozuojant alkoholio vartojimą nėštumo metu ir jo pasekmes. Tai apima sveikatos priežiūros specialistų laiko trūkumą, nepakankamą susirūpinimą dėl pacientų, poreikio nebuvimą mokytis naudotis anketomis ar deramai klausiti pacientų apie alkoholio vartojimą (pvz. klausimas „Jūs nevartojate alkoholio, taip? nėra tinkamas), žinių, kur nukreipti pacientą priklausomybės valdymui trūkumas; žinių apie alkoholio kiekį, kuris yra žalingas nėštumo metu ir riziką susijusią su jo vartojimu trūkumas; taip pat nepakankamas informacijos sklaidimas apie alkoholio vartojimą nėštumo metu bei nacionalinių bei tarptautinių gairių trūkumas apie alkoholio vartojimą nėščioms moterims (Payne ir kt., 2014). Moterų, kurios nėštumo metu vartojo alkoholį, akušerės nerimavo, kad jos paskatins nutraukti bendradarbiavimą, jei aptars su moterimi alkoholio vartojimą (Doi ir kt., 2014). Anderson ir kt. (2010) pranešė, kad atlikus 800 Amerikos draugijos akušerių ir ginekologų draugijos specialistų apklausą (pusė iš jų grąžino klausimą), 82 proc. jų paklausė moterų apie alkoholio vartojimą pirminio vizito

metu, tuo tarpu 10,6 proc. paklausė sekančių apsilankymų metu, o 78,5 proc. rekomendavo susilaikyti nuo alkoholio vartojimo Tik pusė jų naudojo bet kurią vertinimo priemonę. Kliūtys įgyvendinti instrumentinę patikrą yra paciento diskomfortas, sveikatos priežiūros specialistų laiko trūkumas (ypač jei klausimynai yra per ilgi), administracinės paramos stoka ir kt. (Bentley ir kt., 2007).

## 9. Alkoholinės absistencijos sindromas (AAS)

Netikėtai nutraukus ar greitai sumažinus lėtinį alkoholio vartojimą, gali atsirasti AAS. Alkoholio absistencijos sunkumo masto (angl. *PAWSS*) prognozė yra pirmasis patvirtintas klausimynas, skirtas nustatyti ar pacientės turi riziką komplikuotai alkoholio abstinencijai (traukuliams ir baltajai karštligei), kurį galima išgydyti profilaktiniu gydymu. Ribinis balas yra 4 (Maldonado ir kt. 2015). Turime nedaug duomenų apie ASS simptomus ir poveikį nėščioms moterims.

DSM-5 ASS kriterijai (Amerikos psichiatrų asociacija, 2013) yra dviejų ar daugiau žemiau nurodytų simptomų pasireiškimas praėjus nuo kelių valandų iki kelių dienų po iš anksto apgalvoto arba netikėto nesaikingo ir ilgalaikio alkoholio vartojimo nutraukimo arba sumažinimo: autonominis hiperaktyvumas (prakaitavimas, pagreitėjęs pulsas padidėjęs rankų drebulys, nemiga, pykinimas ir (arba) vėmimas, praeinančios haliucinacijos ar klausos, regos ar lytėjimo suvokiamieji sutrikimai, psichomotorinis sujaudinimas nerimas ir generalizuoti traukuliai. TLK-10 kriterijai yra panašūs į DSM-5 (PSO 1992; Amerikos Psichiatrų Asociacija 2013). Dauguma alkoholio absistencijos požymių nėra specifiniai. Eisenos sutrikimai, paranojiškos idėjos ir padidėjęs sistolinis kraujo spaudimas taip pat dažnai yra sietinas su sunkia AAS forma. Ankstyvosiose stadijose simptomai paprastai apsiriboja autonominiiais simptomais, drebuliu, hiperaktyvumu, nemiega ir galvos skausmu. Lengvos absistencijos atveju, pacienčių orientacija yra nepažeista, jos yra visiškai sąmoningos. Vidutinio sunkumo absistencijos požymiai yra sąmoningam esant matomos haliucinacijos (dažniausiai vizualios) ir mirazai kartu su orientacijos sutrikimais. AAS nustatomas maždaug 8 proc. stacionare hospitalizuotų AVS pacienčių (Perry 2014). Absistencijos simptomai gali tęstis iki 1 savaitės. Be to, 15 proc. sunkia AVS forma sergančioms pacientėms gali atsirasti rimtesni simptomai, tokie kaip stiprios haliucinacijos, baltoji karštligė, su alkoholiu susiję- psichotiniai simptomai ir generalizuoti toniniai – kloniniai traukuliai, kurie yra susiję su padidėjusiu mirtingumu. (Mennecier ir kt., 2008; Chan ir kt., 2009).

Buvo pasiūlyta keletas galimų kandidatų genų, įtakančių baltosios karštligės riziką ar sunkumą, įskaitant kai kuriuos genus, koduojančius dopamino receptorius ar pernešėjus. (Van Munster ir kt., 2007; Dutta kt., 2016). Kadangi N-metil-D-aspartato (NMDA) receptorių sužadinimas, taip pat sumažėjęs c-amino-sviesto rūgšties (GABA-A) receptorių slopinimas iš esmės paaiškina klinikinius simptomus, terapeutinis požiūris į AAS daugiausia yra susitelkęs į šiuos mechanizmus (Jesse ir kt., 2017). Nors alkoholio vartojimo nutraukimas gali sukelti hiperkortizolinę būseną (Heinz ir kt., 1995; Adinoff ir kt., 1998), taip pat sumažėja HPA ašies reagavimas abstinencijos metu, todėl gali sumažėti gebėjimas susidoroti su pakartotinių priepuolių sukeltais stresą sukeliančiais veiksniais (Adinoff ir kt., 1998).

Alkoholio absistencijos simptomų intensyvumui matuoti

dažniausiai naudojama skalė yra Klinikinių tyrimų instituto alkoholinės abstinencijos vertinimo peržiūrėta skalė (CIWA-Ar) (Sullivan ir kt., 1989). Ši skalė yra naudojama nustatyti abstinencijos simptomų sunkumą, tačiau negali prognozuoti, kuriems pacientams gresia abstinencijos rizika. Tai iš dešimties klausimų sudarytas klausimynas, tiriantis susijaudimą, nerimą, klausos sutrikimus, orientaciją bei prislopusius jutimus, garso skausmą, paroksizminį prakaitavimą, pykinimą ir vėmimą, lytėjimo sutrikimus, drebulį ir regos sutrikimus. Atliekamas maždaug 5 minutes. Mažesnis nei 10/67 balas įprastai rodo nestiprų abstinencijos atvejį, kuriam nereikia medikamentinės profilaktikos, balai nuo 10 iki 18 nurodo vidutinio sunkumo – sunkią abstinenciją, o bet koks didesnis nei 18/67 balas reiškia, kad pacientui grėsia didelės komplikacijos, jei jis nebus gydomas, todėl būtini medikamentai. (Waye ir kt., 2015; Jesse ir kt., 2017). skalė gali būti naudinga nėščioms moterims siekiant išvengti nereikalingo benzodiazepino (BZD) vartojimo (taip pat žr. 13.2 poskyrį ir 3 lentelę, AVS farmakologinis gydymas; ir poskyrį 12.2.1, saugumas vartoti BZD neštumo metu).

### 10. Elgesio intervencijos (EI)

#### 10.1. Elgesio intervencijų apžvalga

EI yra į pacientą orientuota konsultavimo forma, kuriai naudojamos trumpos kognityvinės elgesio terapijos arba tam tikri abiejų veiklų deriniai (<http://www.Integration.samhsa.gov/clinical-practice/sbirt/brief-interventions>). Jos pagrindinis tikslas yra padėti asmenims (tokiems kaip nėščios moterys), turintiems riziką susirgti AVS, suprasti, kaip alkoholis sukelia jiems riziką bei padėti jiems pakeisti jų girtuokliavimo elgesį teikiant pagalbą ribotą laiką. EI taip pat gali būti naudojamos siekiant paskatinti sunkesnę priklausomybės formą turinčias nėščias moteris pradėti intensyvesnę gydymą pirminės sveikatos priežiūros įstaigose arba supaprastinti jų nukreipimą į specializuotas gydymo programas ir palengvinti alkoholio vartojimo nutraukimą. Vis dėlto, EI nėra skirtos gydyti žmones su sunkia alkoholio priklausomybe (Piktnaudžiavimo narkotinėmis medžiagomis ir psichinės sveikatos paslaugų administracija (angl. SAMHSA); <http://www.Integration.samhsa.gov/clinical-practice/sbirt/brief-interventions>).

BI gali atlikti įvairių sričių profesionalai. Jos gali varijuoti nuo konsultavimo sesijų su profesionalu (nuo 5 minučių trumpo patarimų iki 15–30 minučių trumpo konsultavimo) (asmeniškai arba telefonu) iki savarankiškai taikomų intervencijų naudojant vadovus ar kompiuterizuotas priemones. Kai kurios programos buvo specialiai sukurtos nėščioms moterims. Jos yra sudarytos nuo vieno iki keturių trumpų konsultavimo sesijų su kvalifikuotu specialist (pvz. akušere bendrosios praktikos gydytoju, socialiniu darbuotoju ir kt.), po kurio seka asmens atsakas. EI bendrieji principai apima (įskaitant reakciją į alkoholio vartojimą ir informaciją apie žalingą alkoholio vartojimo poveikį neštumo metu): empatijos išreiškimą, atvirų klausimų uždavimą, po kurio pateikiami apibendrinantys teiginiai, grįžtamojo ryšio apie asmeninę atsakomybę teikimą, palaikančio ir nesmerkiančio stiliaus naudojimą klausiant apie pacientės motyvaciją vartoti alkoholį ir atrandant kitus būdus, pasitikėjimo skatinimą ir kovojimą su pasipriešimu (tai reiškia, kad pokalbis yra pakreipiamas į labiau grėsmingą temą, jei tai yra būtina), kurie yra kildinami iš motyvacinio interviu (MI) principų (Miller ir kt., Rollnick

1991; Winhusen ir kt., 2008). Nėščių moterų atveju, MI, kuris gali būti EI dalis, pagrindas yra motyvuoti ją pakeisti jos elgesį atkreipiant dėmesį į neatitikimą tarp jos dabartinio elgesio ir jos tikslų, tarp kurių yra ir noras pagimdyti sveiką kūdikį.

#### 10.2 EI neštumo laikotarpiu

Schorling (1993) apžvelgė esamą nėščių moterų literatūrą nuo 1992 m. ir padarė išvadą, kad lyginant EI ir įprastą priežiūrą paskelbtuose tyrimuose buvo padaryta metodinių nukrypimų, lyginant EI ir įprastą priežiūrą; nė viename tyrime nebuvo paimta atsiktinių imčių, ir tik dviejuose buvo lyginamos gydomos grupės su kontroline grupe (Chang ir kt., 1999; Handmaker ir kt., 1999). Nebuvo aptikta jokio skirtumo tarp kontrolės ir intervencijos grupių alkoholio vartojimo. Chang ir kt. (2005) teigė, kad tiek IE, tiek kontrolės grupėse buvo stebimas sumažėjęs alkoholio vartojimas be reikšmingų skirtumų; vis dėl to, EI buvo labiau veiksmingos mažinant moterų, vartojančių didžiausią kiekį alkoholio, alkoholio vartojimą, o EI poveikis reikšmingai padidėjo, kai į intervenciją įsitraukė ir jų partneriai. Cochrane sisteminė apžvalga sujungė atsiktinių imčių kontroliuojamus švietimo ir psichologinių intervencijų bandymus (RCT), naudotus sumažinti alkoholio vartojimą neštumo metu palyginant su įprasta priežiūra (Stade ir kt., 2009). Buvo analizuojami keturi atsiktinių imčių kontroliuojami Šiaurės Amerikos tyrimai RCT, juose dalyvavo 715 nėščios moterys (Reynolds ir kt., 1995; Chang ir kt., 1999; Handmaker ir kt., 1999; O'Connor ir Whaley 2007a). Intervencijos varijavo nuo 10 minučių trukusio mokomojo užsiėmimo su alkoholio vartojimo įvertinimu bei savipagalbos vadovo suteikimo iki 1-valandą trukusio MI, vykdomo kiekvieno priešgimdyvinio apsilankymo pas gydytoją metu. Kontrolinėms grupėms buvo teikiama įprasta priežiūra, įskaitant alkoholio vartojimo įvertinimą, ji taip pat apėmė patarimus, kaip sumažinti alkoholio vartojimą. Rezultatai buvo vertinami skirtingais būdais ir juos buvo sunku palyginti. Tyrimai pateikė labai ribotą informaciją apie intervencijų poveikį moterų ir jų kūdikių sveikatai. Daugelyje atvejų reikšmingų skirtumų tarp grupių nebuvo, o rezultatai, susiję su susilaikymu nuo alkoholio ir alkoholio vartojimo sumažėjimu, buvo nevienareikšmiški. Atskirų tyrimų rezultatai rodo, kad intervencija gali paskatinti moteris susilaikyti nuo alkoholio neštumo metu. O'Connor ir Whaley tyrime (2007b), kuris nebuvo įtraukta į buvusią analizę), nėščios moterys pranešusios apie alkoholio vartojimą, gaudavo tik vertinimą arba EI (10–15 minučių kvalifikuoto dietologo konsultaciją) bei buvo stebimos iki trečio neštumo trimestro. Įdomu tai, kad EI grupėje, palyginti su įvertinimą gavusia grupe, moterys penkis kartus dažniau pranešė apie alkoholio vartojimo nutraukimą iki trečiojo trimestro, naujagimiai gimė žymiai didesnio ūgio ir svorio, be to, vaisaus mirtingumas buvo tris kartus mažesnis. Osterman ir kt. (2014, RCT) ištyrė vieno MI užsiėmimo veiksmingumą (kartu su įprasta priežiūra) siekiant sumažinti 122 nėščiųjų alkoholio vartojimą. MI nebuvo veiksminga sumažinant alkoholio vartojimą 30 dienų nuo pradinio tyrimo ir 30 dienų po gimdymo atliktos patikros, tačiau pradinio tyrimo metu buvo pranešta apie nedidelį vartojamo alkoholio kiekį. Galiausia, Joya ir kt. (2016) išmatavo EtG (etilo gliukuronido) kiekį 168 nėščiųjų plaukuose priešgimdyvinių apsilankymų metu. Trečdaliui nėščių moterų plaukų EtG

vertės atitiko geriant etanolį aptinkamas vertes, priešingai nei jų pateiktose ataskaitose. Šios nėščiosios turėjo arba vieną MI užsiėmimą (83 atvejai) tuo tarpu kitoms buvo teikiama įprasta pagalba (85 atvejai). MI padėjo padėjo sumažinti alkoholio vartojimą, kuris buvo įvertintas EtG priemonėmis plaukams antrąjį ir trečiąjį semestrą, tačiau nepadidino visiškai alkoholio atsisakusių moterų skaičiaus.

### 10.3. EI kompiuterinė versija neštumo metu

Armstrong ir kt. (2009, RCT) palygino dviem EI tipais gydymą grupę su gydymo negaunančia kontroline grupe, tyrime iš viso dalyvavo 908 nėščios moterys (viena grupė buvo susitelkusi į abstinenciją; o antroji į alkoholio vartojimo sumažinimą, įskaitant kompiuterizuotą alkoholio vartojimo įvertinimą). Kontrolinės grupės gimusių naujagimių svoris buvo mažesnis, nebuvo pastebėta skirtumų tarp dviem EI tipais gydytų pacienčių kūdikių. Nilsen ir kt. (2010) palygino įprastą priežiūrą Švedijoje gaunančias nėščias moteris su AUDIT-C-konsultacijas gaunančiomis. Pastaroji grupė buvo labiau patenkinta, bet nebuvo pastebėta jokių skirtumų. Tzilos ir kt. (2011; RCT) naudojo kompiuteriu pateikiamą EI (15–20 min); pritaikytas turinys plius šviečiamoji medžiaga apie vaisiaus alkoholinio spektro sutrikimus) arba tik įvertinimą (brošiūra) 50 nėščių moterų, turinčių riziką tapti alkoholikėmis. Abi grupės sumažino alkoholio vartojimą 1 mėnesį, bet nebuvo pastebėta jokių skirtumų, išskyrus tai, kad moterų grupės, kuriai taikytos EI, gimusių kūdikių svoris buvo žymiai didesnis. Ondersma ir kt. tyrime (2015), 48 nėščiosios, kurios turėjo riziką vartoti alkoholį, buvo atsitiktinai priskirtos prie kompiuteriu atliekamos sveikatos patikros ir EI (el.SEI) bei laiškų arba prie kontrolinio užsiėmimo apie kūdikių mitybą. el.SEI grupėje buvo pastebėtas nežymiai didesnis kūdikių svoris bei didesnis gyvų gimusių kūdikių skaičius, be to, padidėjęs pogimdyvinės abstinencijos rodiklis. Harris ir Knight (2014) apžvelgė technologijomis įgalinamus sveikatos patikrinimus ir EI priemones, kurios buvo įvertintos pirminės sveikatos priežiūros, vaikų ir skubios pagalbos skyriuose. Per vieną mėnesį nebuvo pastebėta skirtumų tarp EI ir įprastą priežiūrą gavusių nėščiųjų, tačiau žymiai sumažėjo abiejų grupių alkoholio vartojimas. Vis dėlto, kūdikiai, gimę EI grupės moterims, gimdami svėrė daugiau.

Apibendrinant, atskiri tyrimai leidžia daryti prielaidą, kad intervencijos gali paskatinti nėščias moteris sumažinti alkoholio vartojimą; keliuose tyrimuose, kūdikiai, gimę moterims EI grupėse, turėjo didesnę gimimo svorį. Kai kurie tyrimai nustatė, kad žmonėms, atliekantiems kompiuteriu atliekamus klausimynus, lyginant su asmeniniais interviu, dažniau nustatomas smarkus alkoholio vartojimas. (Yeganeh ir kt., 2013).

### 10.4. EI, naudojamos riziką turinčioms moterims iki pastojimo

Siekiant išvengti neštumų vartojant alkoholį, yra svarbu visas vaisingo amžiaus moterimis, kurios vartoja alkoholį, įtraukti į prevencijos programas. Atrodo, kad riziką keliantis moters gėrimas prieš neštumą yra ryškus alkoholio vartojimo neštumo metu prediktorius. (Ethen ir kt., 2009). BE to, EI turėtų būti vykdoma vaisingo amžiaus moterims, siekiant užkirsti kelią daugeliui moterų vartoti alkoholį per pirmąjį trimestrą iki pripažįstant neštumą. Tai ypač pasakytina apie

mažas pajamas gaunančias grupes ir smarkiai geriančias moteris (O'Connor ir Whaley 2007b). Bendrai, IE ir ypač MI turi didelį poveikį moterų alkoholio vartojimui iki neštumo lyginant su neštumo laikotarpiu (Floyd ir kt. 2007; Ceperich ir Ingersoll 2011; Ingersoll ir 2013; Rendall-Mkosi ir kt., 2013).

Atskirties taške pastebėta depresija, padidėjęs besaikio girtavimo epizodų skaičius buvo alkoholio vartojimo sumažėjimo prognozuojamieji požymiai (Penberthy ir kt., 2013; Montag ir kt., 2015b). Tyrimų, kurie buvo atliekami koledžų studentams iki neštuminio periodo, buvo pastebėta, kad lyginant lytis, moterims vykdomos EI turėjo didesnę poveikį, ypač kai buvo naudojamos internetinės intervencijos (Žiūrėti Gebara ir kt., 2013 apžvalgą apie EI ir moterų alkoholio vartojimą). Priešingai, Delrahim-Howlett ir kt. (2011) atlikę tyrimą neaptiko reikšmingo poveikio grupei 2 mėnesius taikydami internetinį alkoholio vartojimo įvertinimą bei kompiuterizuotą EI. Galiausiai, išgėrimų per savaitę skaičius ir besaikio girtuokliavimo epizodai per tam tikrą laiką sumažėjo mažiausiai 6 mėnesiams, bet nebuvo pastebėta jokių skirtumų tarp 20 minučių internetinės EI ir įprastos priežiūros, įskaitant informaciją (Montag ir kt., 2015a).

### 10.5. Metodologinės problemos EI studijose

Kalbant apie bendrąją populiaciją, Bertholet ir kt. (2005) išanalizavo aštuonis iš 17 atsitiktinių imčių tyrimų ir aptiko reikšmingą, bet uždelstą EI poveikį alkoholio vartojimui po 6 ar 12 mėnesių įskaitos ambulatorinėms ligoninėms, laikančioms pirminės sveikatos priežiūros įstaigas, bet neieškančioms pagalbos dėl sirgimo AVS. Hettema ir kt. (2005) atliko 72 klinikinių tyrimų, kurie buvo vykdomi naudojant MI, metaanalizę; MI poveikis gali pasireikšti anksti ir laikui bėgant greitai susilpnėti. Visai neseniai, Platt ir kt. (2016 sisteminėje apžvalgoje ir metaregresijoje teigė, kad EI nežymiai sumažino suvartoto alkoholio kiekį (trumpi patarimai buvo efektyvesni nei MI nepaisant situacijos); intervencijos, kurias vykdė slaugės turėjo didžiausią poveikį sumažinant suvartojamo alkoholio kiekį, bet ne dažnį.

Iš tiesų, įvertinimas savaime gali turėti poveikį riziką keliančiam girtavimui. Ankstesni tyrimai nustatė galimą aktyvų vertinimo vaidmenį mažinant alkoholio vartojimą laikui bėgant. Tai galėjo prisidėti prie skirtumų tarp EI ir įprastos priežiūros nebuvimo, apie kuriuos kalbama daugelyje tyrimų, įskaitant informaciją apie alkoholį ir alkoholio vartojimo vertinimus. Įdomiausia tai, kad Kypri ir kt. (2007, RCT) patvirtino galimai naudingą vertinimų dėl riziką keliančio alkoholio vartojimo poveikį bendrai 576 studentų populiacijai (50 proc. iš jų buvo moterys). Bernstein ir Heeren (2010) padarė tą pačią išvadą sistemingai apžvelgę 16 tyrimų.

### 11. Pagrindinių gairių, susijusių su AVS ir jų valdymu bendroje populiacijoje, santrauka

Paskelbtos kelios gairės, susijusios su AVS bendroje populiacijoje (NICE 2011, Alkoholio vartojimo gairių apžvalga – Gairių kūrimo grupės ataskaita Jungtinės Karalystės vyriausiesiems gydytojams; PBSDF gairės dėl biologinio gydymo nuo medžiagų vartojimo bei susijusių sutrikimų (1 dalis: alkoholizmas) (Soyka ir kt., 2017)). Tačiau tik keletas jų atkreipė dėmesį į neštumą ar lyčių skirtumus. Moterims mažos rizikos girtavimu laikomas ne didesnis kaip trijų standartinių gėrimų kasdien ir ne daugiau kaip septynių standartinių



gėrimų per savaitę vartojimas. (Nacionalinis piktnaudžiavimo alkoholiu ir alkoholizmo institutas) PSO (2014) moterims rekomenduoja išgerti ne daugiau nei du standartinius gėrimus per dieną (daugiausia 14 per savaitę, įskaitant bent 1 dieną per savaitę be alkoholio vartojimo), ne daugiau nei keturis standartinius gėrimus per vieną kartą. Neleidžiama vartoti alkoholio neštumo metu. Svarbu žinoti, kad standartiniai gėrimai ir rekomendacijos gali šiek tiek skirtis, atsižvelgiant į šalį (žiūrėti žemiau esančią Latino-Martel ir kt. parengtą 1 lentelę, 2011).

## 11.1. AAS gydymas

Paskelbta daugybė apžvalgų ir įrodymais pagrįstų gairių, susijusių su AAS gydymu (Mayo-Smith 1997; Berner ir kt., 2004; Lingford-Hughes ir kt., 2004; Kleber ir kt., 2007; Bhat ir Hadley 2015; Soyka ir kt., 2017). Pagrindiniai AAS gydymo tikslai yra skubus simptomų (pvz. susijaudinimo ir susijusių simptomų) sumalšinimas ir komplikacijų prevencija. Nors alkoholinė detoksikacija dažniausiai atliekama ambulatoriškai, pacientai, kuriems būdingi sunkūs simptomai, ypač didelis chroniškas alkoholio vartojimas, ryškūs somatiniai ar psichiatriniai simptomai ar baltoji karštligė, turėtų būti hospitalizuojami. Sunkios abstinencijos sindromo formos ir baltosios karštligės rizikos veiksniai yra tuo pat metu patariami fiziniai negalavimai, gausus ir lėtinis alkoholio vartojimas ir ankščiau stebimi sunkūs abstinencijos simptomai (Soyka ir kt., 2017).

Apskritai, norint užkirsti kelią Wernicke-Korsakoff sindromui ir prisotinti organizmą trūkstamomis maistinėmis medžiagomis, skysčiais ir mineralais, yra rekomenduojama gerti tiaminopapildus. AAS gydymas tradiciškai yra sukonzentruotas į medikamentus, kurie moduliuoja GABA receptorių sistemą, tokią kaip BZD ar NMDA receptoriai. Placebu kontroliuojamų tyrimų rezultatai parodė, kad BZD

sumažina abstinencijos simptomus (Berglund ir kt., 2003; Ntais ir kt., 2005). Visame pasaulyje jie yra taikomi AAS ir baltosios karštligės gydymui; jie sumažina nerimą, susijaudinimą ir autonominio hiperaktyvumo simptomus (pvz. drebulį, smarkų širdies plakimą ir prakaitavimą). Jie taip pat sumažina kliesių ir traukulių dažnį bei sunkumą. Dažniausiai naudojami BZD yra diazepam, chlórdiazepoksidas, oksazepam, lorazepam and alprazolamas (A lygis, 1 laipsnis, PBPDF gairės). Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra taikoma pirmenybė trumpalaikio poveikio BZD-ino medikamentams, tokiems kaip lorazepam ir oksazepam, kurie susijungia kepenyse. Daugeliu atvejų pakanka geriamųjų BZD-inų. Jų turėtų būti skiriama nuo dviejų iki keturių dozių per dieną, atsižvelgiant į jų pusėjimo trukmę. Baltosios karštligės ar sunkių simptomų atveju, yra rekomenduojamos BZD-ino tokio kaip diazepam, intraveninės injekcijos (A lygis, PBPDF gairės). Daugelis gydytojų pirmenybę teikia simptomais pagrįstam požiūriui, optimali dozė priklauso nuo AAS sunkumo ir paciento individualių savybių. BZD-inų terapija išlieka auksiniu standartu gydyti silpnus ir vidutinius ASS. CIWA-Ar negali padėti nustatyti minimalią tinkamą BZD doze (žiūrėti 9 skyrių) (Bhat ir Hadley 2015). Esant sunkiam ar benzodiazepinui atspariam AAS, deksmedetomidinas (alfa-2 agonistas, panašus į klonidiną), propofolis ar fenobarbitalis gali būti retais atvejais naudojamas sumažinti susijaudinimą, vis dėl to propofolis gali padidinti traukulių riziką (Mo ir kt. 2018).

Nors placebo kontroliuojamų tyrimų nebuvo atlikta, antipsichoziniai vaistai, ypač haloperidolis, gali būti vartojami kartu BZD-nais gydant sunkų susijaudinimą (Mayo-Smith ir kt., 2004) ar psichozinius simptomus (Ungur ir kt., 2013) (C, lygis PBPDF gairės) bet būtina apsvarstyti traukulių riziką.

Pregabalinas, GABA analogas, vartojamas 50 mg per dieną, nedavė nedaug naudos gydant ASS, bet yra atlikta tik keletas atsitiktinių imčių tyrimų ir pateikta Cochrane

Lentelė 1. Alkoholio kiekis standartiniame gėrime ir alkoholio vartojimo rekomendacijos skirtingose šalyse

Šalis	Grynasis alkoholio kiekis standartiniame gėrime (g)	Rekomenduojamos aukščiausios ribos suaugusiai moteriai (standartinių gėrimų ribos)	Institucinis šaltinis
Australija	10	2 gėrimai per dieną (20 g per dieną)	Nacionalinė sveikatos ir medicinos tyrimų taryba
Austrija	8	2 gėrimai/ dieną (16 g per dieną)	Sveikatos ministerija
Bulgarija	15	8 g per dieną	Nacionalinis visuomenės sveikatos apsaugos centras
Bulgarija	15	8 g per dieną	Nacionalinis visuomenės sveikatos apsaugos centras
Kanada	13,6	2 g (27,2 g per dieną) 9 gėrimai /per savaitę (122,4 per savaitę)	Priklausomybių ir psichinės sveikatos centras
Danija	12	14 gėrimų /savaitę (168 g oer savaitę)	Sveikatos ir prevencijos ministerija, Nacionalinė sveikatos taryba
Prancūzija	10	2 gėrimai į dieną (20 g per dieną)	Prancūzijos prevencijos ir sveikatos švietimo institutas
Didžioji Britanija	8	2–3 gėrimai į dieną (16–24 g per į dieną)	Nacionalinė sveikatos tarnyba
Ireland	10	14 gėrimai į savaitę (140 g per savaitę)	Sveikatos tarnybos vadovas
Italija	12	1–2 gėrimai į savaitę (12–24 g per dieną) > 65 metų: 1 gėr.į dieną (12 g per dieną)	Sveikatos ministerija
Ispanija	10	11 gėrimai per savaitę (110 g per savaitę)	Ligų kontrolės ir prevencijos centrai
JAV	13.7	1 gėrimas per savaitę (13.7 g per dieną)	JAV sveikatos ir žmonių aptarnavimo departamentas

apžvalga (Leone ir kt., 2010; Forg ir kt., 2012 (negatyvus AKT); Freynhagen ir kt., 2016). Atsižvelgiant į galimą netinkamą vartojimą ir piktnaudžiavimą, ypač asmenims, kurie anksčiau piktnaudžiavo psichotropinėmis medžiagomis ar alkoholiu, daktarai turėtų atkreipti dėmesį į galimas rizikas populiacijai (Gahr ir kt., 2013). Klometazolas, tiamino darinys (teigiamas alosterinis modulatorius GABA-A receptoriaus barbitūrato vietoje), stiprus prieštraukulinis migdomasis, taip pat naudojamas kai kuriose šalyse ASS gydyti. Tačiau metaanalizė nerekomendavo šio medikamento (B lygis, 2 laipsnis remiantis PBPDF gairėmis (Mayo-Smith ir kt., 2004). Vaistiniai preparatai nuo traukulių, tokie kaip karbamazepinas arba okskarbazepinas, taip pat gali būti naudojami AAS gydyti (presinapsinių natrio kanalų įtampas ir gliutamato išsiskyrimo inhibitoriai). Išsamioje apžvalgoje padaryta išvada, kad karbamazepinas ir okskarbazepinas yra veiksmingi gydant vidutinio sunkumo ir sunkius AWS simptomus (B lygis, PBPDF gairės), tačiau įrodymai, kad jie leidžia išvengti traukulių ir baltosios karštinės, nebuvo įtikinami (Barrons ir Roberts 2010) (C lygis, 4 laipsnis, PBPDF gairės). Įprasta karbamazepino dozė yra 600–1200 mg per parą. Retrospektyvinė analizė parodė, kad valproatas (presinapsinių įtampa valdomų natrio kanalų ir histono dezacetilazės inhibitorius) gydant AAS yra daug įdomesnis lyginant su karbamazepinu (Eyer ir kt., 2011). Tačiau nėščiosioms padidėja įgimtų apsigimimų rizika ir pacientams, sergantiems kepenų ar hematologiniais sutrikimais negalima vartoti karbamazepino ir valproate (Veroniki ir kt., 2017). Gabapentinas, kuris slopina presinapsinius natrio ir daugiausia kalcio kanalus, gali padidinti GABA sintezę ir sąveikauja su NMDA receptoriais (Cunningham ir Breslin 2004). Nustatyta, kad didesnėmis dozėmis gabapentinas yra toks pat kliniškai veiksmingas kaip ir lorazepamas (Myrick ir kt., 2009). Taip pat yra išankstinių įrodymų, kad lamotriginas (įtampa valdomų natrio kanalų ir gliutamato išleidimo inhibitorius), memantinas (NMDA receptorių antagonistas) ir topiramatas (AMPA/kainato receptorių antagonistas, sąveikaujantis su GABA-A receptoriais ir įtampa varomais natrio ir kalcio kanalais) gali būti naudojami AAS gydyti (Rustembegovic ir kt., 2002; Choi ir kt., 2005; Krupitsky ir kt., 2007) (C lygis topiramatui; D lygis lamotriginui ir memantinui, PBPDF gairės).

L-tipo įtampa valdomų kalcio kanalų antagonistai (diltiazemas, verapamilis, nimodipinas) greičiausiai nėra veiksmingi.

c-hidroksisviesto rūgštis (GHB) yra GABA neuromediatorių metabolitas ir jungiasi prie GABA-B receptorių (žr. Keating 2014; Caputo ir kt., 2016 apžvalgą). Potencialas piktnaudžiauti GHB (natrio oksibatas (SMO) yra GHB natrio druska) (skystos formos ekstazis) ir vartojant GHB pastebėta sunkios abstinencijos rizika sukėle rimtų susirūpinimą dėl jos terapinio vartojimo (McDonough ir kt., 2004; Brennan ir Van Hout 2014); vis dėlto, piktnaudžiavimo potencialas išlieka prieštarai vertinama tema (Brunt ir kt., 2014). Cochrane apžvalga nepateikia pakankamai įrodymų GHB (naudojamos 50 mg per dieną) naudai lyginant ją su BZD-nais ir klometazoliu AAS prevencijos atžvilgiu, palyginus su placebo GHB visgi yra veiksminga (Leone ir kt., 2010).

Galiausia, naujausioje Cochrane apžvalgoje buvo padaryta išvada, kad įrodymų, rekomenduojančių baklofeną, GABA-B agonistą, skirtą AAS gydymui, nepakanka. (D lygis, 4 laipsnis, PBPDF gairės) (Liu ir Wang 2017). Apibendrinant, galima

teigti, kad BZD-nai išlieka dažniausiai naudojamu AAS ir baltosios karštinės gydymo būdu bendroje populiacijoje. 12.2.1 poskyryje aptarsime potencialias problemas, sietinas su BZD-nų vartojimu neštumo metu.

### 11.2. Absstencijos ar vartojamo alkoholio sumažinimo valdymas

Alkoholio atsisakymas išlieka pagrindiniu ir ilgalaikiu vidutinio sunkumo ir sunkių AVS tikslu. Visuotiniai yra pripažinti ekvivalentiškumas tarp priklausomybės nuo alkoholio bei vidutinio sunkumo ir sunkių AVS. Tačiau pacientams, kuriems nėra motyvuoti nustoti vartoti alkoholį, alkoholio vartojimas sumažinimas yra priimtinas. JAV Maisto ir vaistų administracija patvirtino tris vaistus AVS gydymui (akamprosatas, disulfiramas ir naltreksonas) ir 4 Europoje (akamprosatas, disulfiramas, nalmefenas ir naltreksonas) (žr. Soyka ir kt., parašytą apžvalgą apie jų veiksmingumą, 2017) Naujose 2018 m. Amerikos psichiatrų asociacijos AVS gairėse, akamprosatas ir naltreksonas yra laikomi dažniausiai AVS gydymui pasirenkamais medikamentais. Juos dažnai vartoja tie, kurie jiems teikia pirmenybę arba kurie nesugebo vartoti kitų dviejų. Baklofenas buvo patvirtintas šalyse, tokiose kaip Prancūzija, bet su perspjėimu. SMO (arba GHB) buvo patvirtinta tik Italijoje ir Australijoje. Akamprozatas (1,5–2 g per dieną), naltreksonas ir disulfiramas (125–500 mg per dieną) yra skirti pacientams, kurie nebevartoja alkoholio norėdami ir toliau nuo to susilaikyti. Nalmefenas, priešingai, yra vartojamas siekiant sumažinti alkoholio vartojimą. Pacientas prieš tai neprivalo mesti gerti. Baklofeną taip pat gali būti naudoti alkoholio dar neatsisakę pacientai, norėdami sumažinti alkoholio vartojimą ir potraukį jam.

Remiantis įrodymais, kad endogeniniai opioidiniai peptidai, tokie kaip bendorfinas, yra susiję ne tik su teigiamu etanolio poveikiu, bet ir alkoholizmo rizika (Gianoulakis 1989; Gianoulakis ir kt., 1996; Cowen ir kt., 2004), naltreksonas (50 mg per dieną 3 mėnesius) ir nalmefenas (10–40 mg per dieną) buvo tirinėjami dėl tinkamumo gydyti priklausomybę nuo alkoholio. Naltreksonas yra neselektyvus antagonistas prieš mu, kappa, ir delta opioidų receptorių. Nalmefenas, priešingai, yra ne tik antagonistas prieš mu ir delta opioidų receptorių, bet ir dalinis kappa opioidų receptorių agonistas (žr. Soyka ir kt. apžvalgą 2017). Naltreksonas gali būti gėriamasis, tačiau yra prieinamas ir ilgai veikiančio injekcinio tirpalo forma (pastarasis yra prieinamas ne visose šalyse). Yra įrodymų, kad akamprosatas (N-acetil homotaurinas) daugiausia veikia per glutamaterginis NMDA receptorių ir yra GABA-A agonistas. Disulfiramas yra aldehido dehidrogenazės inhibitorius, sukeltis stiprią reakciją, kai kartu yra vartojamas alkoholis, todėl pacientams sukelia stiprų atgrasantį poveikį.

Nepaisant jo potencialaus veiksmingumo, nėra rekomenduojama rinktis disulfiramą kaip pirminį medikamentą AVS gydyti. (Mutschler ir kt., 2013; Skinner ir kt., 2014). SMO arba GHB (žr. 11.2 poskyrį; 50 mg per parą) dabar yra plačiai naudojama valdyti susilaikymą nuo alkoholio Italijoje ir Austrijoje. Remiantis Cochrane apžvalga, GHB yra veiksmingesni nei naltreksonas ir disulfiramas siekiant vėl nepradėti vartoti alkoholio ir turi geresnį poveikį potraukiui nuslopinti nei placebo ir disulfiramas (Leone ir kt., 2010), Tačiau kilo susirūpinimas dėl priklausomybės, netinkamo vartojimo ar piktnaudžiavimo. Baklofenas yra (žr. 11.2 poskyrį)

perspektyvus vaistas AVS gydyti siekiant nuslopinti potraukį, jo vartojimas kai kuriose Europos šalyse padidėjo, ypač tarp pacientų sergančių kepenų ligomis (Muller ir kt., 2015; žr. Thompson ir kt., 2017 apžvalgą: 25 tyrimai ir 613 pacientai; dozės ribos: 20–630 mg per dieną). Buvo rašoma apie šalutinį poveikį, dažniausiai vartojant dozes virš 100 mg per parą, jie turi būti atidžiai peržiūrėti.

Palpacuer ir kt. (2018) atliko 32 dvigubai aklą AIT metanalizę (įskaitant daugiau nei 6000 pacientų) bei įvertino naltreksono, akamprosato baklofeno ar topiramato veiksmingumą alkoholi vartoti nenustojusiems suaugusiems su AVS. Pagrindinis rezultatas buvo bendrasis alkoholio vartojimas. Nalmefenas (standartizuotas vidurkio skirtumas (angl. SMD),  $-0.19$ ; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI),  $-0.29$ ,  $-0.10$ ), balofenas (SMD,  $-1.00$ ; 95 proc. PI,  $-1.80$ ,  $-0.19$ ) ir topiramatas (SMD,  $-0.77$ , 95 proc. PI,  $-1.12$ ,  $-0.42$ ) parodė pranašumą prieš placebo. Tuose tyrimuose nebuvo pastebėta naltreksono ar akamprosato veiksmingumo. Nei vienas tyrimas nepateikė tiesioginio medikamentų palyginimo, tačiau netiesioginiai palyginimai parodė, kad topiramatas vartojimo pranašumo atžvilgiu buvo pranašesnis už nalmefeną, naltreksoną ir akamprosata. Vartojant nalmefeną ir naltreksoną padidėjo šiuos vaistus dėl saugumo nutraukusių pacientų skaičius Antonelli ir kt. (2017) taip pat apžvelgė pastarųjų junginių saugumo profilius.

Kitais atvejais, gabapentinas, karbamazepinas, valproatas ir topiramatas buvo tiriami siekiant sumažinti priklausomybę nuo alkoholio ir valdyti susilaikymą nuo jo (žr. Ait-Daoud ir kt. apžvalgą 2006). Apskritai, rezultatai parodė, kad atsitiktiniai klinikinio prieštraukulinių vaistų naudingumo įrodymai yra nepakankami. Pani ir kt. atliktas (2014) Cochrane tyrimas įvertino prieštraukulinių vaistų veiksmingumą gydant priklausomybę alkoholiui. Buvo padaryta išvada, kad pacientai, gydomi topiramatu išgerė mažiau gėrimų/gėrė mažiau dienų. Taip pat sumažėjo ir besaikio gėrimo dienų. Be to, šį vaistą gavę pacientai ilgiau visai negerė alkoholio nei pacientai gydyti placebo. Kai kuriose gairėse teigiama, kad gabapentinas ir topiramatas yra veiksmingi ir turėtų būti naudojami gydymui (Reus ir kt., 2018), kliniškai šiuo metu jie yra plačiai naudojami iš dalies todėl, kad yra pigesni. Nėra rekomenduojama vartoti nei vieną iš prieš tai paminėtų medikamentų nėštumo ir žindymo laikotarpiu (taip pat žr. 12 skyrių).

### 12. Alkoholio vartojimo bei ASS valdymas nėštumo metu nei farmakologinio gydymo galimybės

Atsižvelgiant į sunkias alkoholio vartojimo pasekmes nėštumo metu, gydymas ir AVS prevencija yra sudėtinga.

Ankstesnėse alkoholio vartojimo nėštumo metu gairėse, kurios buvo paskelbtos ankstyvuosiuose 2000 m. buvo rekomenduota sumažinti maksimalų alkoholio vartojimą, nekeliant pavojaus, iki 4 vienetų per savaitę (Karališkasis akušerių ir ginekologų koledžas, JK 2006) arba mažiau nei septynis standartinius gėrimus per savaitę ir ne daugiau kaip du standartinius gėrimus bet kurią dieną. (Nacionalinės klinikinės narkotikų vartojimo nėštumo, gimdymo ir ankstyvojo naujagimio vystymosi metais gairės

Australijos ir Naujosios Zelandijos vyriausybė, 2006 m.; Australijos alkoholio vartojimo gairės: pavojus sveikatai ir nauda. Kanbera: NHMRC, 2001: 16. <http://www.nhmrc.gov>.

[http://publications/synopses/ds9\\_syn.htm](http://publications/synopses/ds9_syn.htm) (prieinama nuo 2006m. rugšėjo)). Tačiau šios rekomendacijos atrodė nepakankamos (Jones ir kt., 2006; Whitehall 2007). Priešingai, 2002 m. Amerikos akušerių ir ginekologų kolegija ir Amerikos pediatrijos akademija (Perinatalinės priežiūros gairės, 5-asis leidimas, Vašingtonas, DC: ACOG, 2002: 85) savo nariams patarė: „Moterys turėtų būti atgrasomos nuo alkoholio vartojimo nėštumo metu, nes nėra žinomas saugus kiekis“.

Iš tiesų, nors daugumai kūdikių, kuriems yra nustatytas alkoholio vartojimas, FAS nesivystys, net ir nedidelis alkoholio vartojimas nėštumo metu gali kelti pavojų, o saugus vartojimo slenkstis nenustatytas (taip pat žr. 5 ir 7 skyrius). Įvairių šalių vyriausybės ir visi tyrimai rekomenduoja visišką abstinenciją planuojančioms pastoti, nėščioms ir krūtimi maitinančioms moterims (<http://www.iard.org/policy-tables/drinking-guidelines-pregnancy-breastfeeding>), taip pat moterims su AVS. Tačiau duomenų apie AVS gydymą nėščioms moterims yra nedaug. Mes radome dvi naujausias gaires (Carson ir kt., 2010); šios gairės buvo recenzuojamos pagrindinių autorių 2015 m. sausio mėn. (PSO 2014 m.). Taip pat nustatėme vieną literatūros apžvalgą su rekomendacijomis (Bhat ir Hadley, 2015). 2015 m. SAMHSA ir Prancūzijos alkoholio draugija neseniai paskelbė priklausomybės nuo alkoholio farmakoterapijos rekomendacijas (Rolland ir kt., 2016), mažai dėmesio skiriant nėštumui. Mūsų žiniomis, tik PSO paskelbė konkrečias gaires, skirtas įvairių medžiagų vartojimo nėštumo metu nėštumo metu valdymui ir jų vartojimo sutrikimus, įskaitant alkoholi (PSO 2014).

#### 12.1. AUS turinčios nėščios moters įvertinimas

Jei nėštumo metu yra AVS, turėtų būti užregistruota informacija apie vartojimo kiekį, dažnumą ir vartojimo modelį. Fizinio tyrimo metu turėtų būti įvertintos neurokognityvinės ir kepenų funkcijos, nustatyti alkoholio vartojimo padariniai. Reikėtų atlikti laboratorinius alkoholio kiekio kraujyje tyrimus, kraujo tyrimą (įskaitant MCV), CDT (ne visada prieinamas), vitaminų trūkumo ir kepenų (cGT) bei inkstų tyrimus. Turi būti įvertinta psichinė sveikata, taip pat šeimos ir socialiniai išteklių. Gretutiniai psichikos sutrikimai turėtų būti tikrinami ir prireikus gydomi. Buvo atlikti keli kontroliniai gydymo tyrimai pacientams, su kartu egzistuojančiais psichikos sutrikimais – tai tema, kuriai pastaraisiais metais buvo skirta daugiau dėmesio (Odlag ir kt., 2016). Anksčiau buvusi fizinė ir (arba) seksualinė prievarta buvo aptikta vienam-dviem trečdaliams moterų, turinčių narkotikų vartojimo sutrikimų; be to, moterų, turinčių narkotikų vartojimo sutrikimų, tyrimais nustatyta, kad 30–59 proc. turėjo potrauminio streso sindromą (Bishop ir kt., 2017). Ribota tyrimų duomenų bazė rodo, kad priklausomybės nuo alkoholio gydymas turėtų būti integruotas į gretutinių psichikos sutrikimų gydymą (Berglund ir kt., 2003). Taip pat turėtų būti įvertinta artimųjų kokybė ir psichologinė tėvo sveikata. Taip pat reikalinga socialinė ir šeimos parama. Gali būti siūlomi specializuoti interviu ir kalbėjimo grupės. Taip pat naudinga savipagalba, psichoedukacinė grupė. Būtina grupinė ir individuali psichoterapija.

Nėščioms moterims, kurios nėštumo metu ir toliau vartoja alkoholi, reikia labai skatinti mažinti ir, jei įmanoma, susilaikyti (Carson ir kt., 2010). Nėščios moterys dažnai yra labai motyvuotos nutraukti alkoholio vartojimą ir daugelis jų

nutraukia alkoholio vartojimą be gydymo. Tačiau moterims, kurioms tuo pat metu diagnozuojamas narkotikų vartojimo sutrikimas, gali būti sunku nutraukti alkoholio vartojimą (Bishop ir kt., 2017). Kai kurioms moterims, negalinčioms nutraukti alkoholio vartojimo nėštumo metu, reikia parengti siuntimą į priklausomybės ligų gydymo tarnybas ir, jei įmanoma, pas perinatologijos specialistus. Reikėtų įgyvendinti daugiadalykį valdymą, nuolat stebint vaisių, ypač trečiąjį trimestrą (Bhat ir Hadley, 2015). Akušerinis ir vaikų stebėjimas turėtų numatyti komplikacijas gimimo metu ar naujagimiams. Su visais specialistais turi būti sudaryta reali rizikos mažinimo programa. BI gali paskatinti nėščias moteris sumažinti alkoholio vartojimą; Kai kuriose studijose kūdikiai, gimę BI grupėse, parodė didesnę gimimo svorį (taip pat žiūrėkite 10 skyrių apie EI veiksmingumą nėščioms moterims).

### **12.2 Alkoholinės abstinencijos prevencija ir gydymas nėštumo metu**

Padidėjęs stresas, sukeltas alkoholinės abstinencijos, tai skatina hiperkortikolizmą, o dėl jo, galimas neigiamas poveikis motinai ir vaisiui (Heberlein ir kt., 2012). Taip pat, nėštuminė hipertenzija gali paveikti placentos kraujotakos dinamiką. Pateikiant šias rizikas, alkoholinės abstinencijos gydymas nėščiosioms rekomenduojamas ligoninėje, teikiant intensyvių ir kruopštų gydymą (DeViso ir kt., 2015).

#### **12.2.1. Galimos benzodiazepinų vartojimo pasekmės alkoholinės abstinencijos prevencijos ir gydymui metu nėščioms moterims.**

Benzodiazepinai pereina placentą ir geba prisijungti prie besikuriančių vaisiaus smegenų receptorių. Bandymuose su žiurkėmis buvo pastebėtas elgesio pasikeitimas benzodiazepinų (BZD) fone priešgimdyvimiui metu (Kellog ir kt., 1980) ir potencialiai lydinčiomis pasekmėmis moterims (Sutter-Dallay ir Riecher-Rössler 2016).

*Pirmo nėštumo trimestro pasėkmės vartojant BZD.* Moterims, benzodiazepinų vartojamas pirmo nėštumo trimestro metu buvo siejamas su burnos apsigimimais, priklausomai nuo tyrimo metodikos, rezultatai, nors ir kontroversiški, tačiau skyrėsi. Diazepamas ir chlordiazepoksidai buvo vieni iš labiausiai aprašomų senesniuose tyrimuose (Saxen and Saxen 1975; Dolovich ir kt., 1998; Enato ir kt., 2011). Daugumoje tyrimų tokie kriterijai kaip BZD rūšis, dozavimas, gestacinis amžius vartojant vaistus ar medžiagų konkuravimas, nebuvo stebimi. Palyginimui, kituose tyrimuose nebuvo konkrečių įrodymų dėl ženklaus apsigimimų dažnio padidėjimo ar kitokių defektų, dėl minėtų kriterijaus nepaisymo (McElhatton 1994). Pasak McElhatton (1994) dauguma moterų turėjo komorbidiškų psichinių ar somatinių ligų, kas galėjo padidinti riziką, o kai kurios pacientės buvo gydomos politerapija. Taip pat apsigimimams stebėti ne visada buvo atsižvelgiama į šeimos ar akušerines ligos istorijas. Vis dėlto, pasitelkiant prancūzų vidurio europos įgimtų apsigimimų registru (1976–1997), buvo pastebėtas reikšmingas ryšys tarp lorazepamo ir analinės atrezijos atsiradimo (GS = 6,2; 95 proc. PI, 2,4–15,7; P = 0,01) (penki iš šešių atvejų buvo paveikti lorazepamo nėštumo metu) (Bonnot ir kt., 2003). Pastarajame tyrime buvo 262 atvejai, kai BZD pirmo nėštumo trimestro metu buvo vartojami. Kitame tyrime buvo aprašyti panašūs atvejai dėl padidėjusios rizikos virškinimo trakto atrezijai (stemplės ar analinės), o kitame

tyrime aprašyta skrandžio rauko stenozės atvejai (ypač dėl alprazolamo ir diazepamų vartojimo) (Norstedt Wikner ir kt., 2007). Alprazolamas taip pat buvo siejamas su kraujotakos sistemos defektais (pagrindė širdies pertvaros) (Källén ir kt., 2013). Apibendrinant, chlordiazepoksidai ir diazepamas (saikingai vartojami) ankstyvame nėštume turėtų būti pasirenkami kaip pirmo vartojamo BZD (Iqbal ir kt., 2002; Bellantuono ir kt. 2013). Dėl didesnės apsigimimo tikimybės, atsargiau reikėtų skirti klonazepamą ir lorazepamą. Vis dėlto, šios rizikos išlieka minimaliomis (mažiau nei 1 proc.). Apie alprazolamo, nitrazepamo ir medazepamo vartojimo rizikas nėra pakankamai informacijos išvadoms formuluoti, bet alprazolamui egzistuoja tam tikros atsargumo indikacijos. CIWA-Ar skalė galėtų būti naudinga nustatant minimalią BZD reikalingą dozę (žiūrėti ir devintą skyrių). Kol kas jokie tyrimai nenurodo CIWA-Ar skalės naudojimo nėštumo metu. Be to, kai kurie abstinencijos simptomai gali pasireikšti tokiais pat kaip ir nėštumo (Bhat ir Hadley 2015).

Trečio nėštumo trimestro pasekmės vartojant benzodiazepinus. Nėštuminis benzodiazepinų vartojimas vėlyvajame laikotarpyje (kartais ir ankstyvajame) buvo siejamas su kūdikių morbidiškumu ir padidėjusia eklampsijos ar hemoragijų rizika, priešlaikiniu gimdymu, mažu naujagymio svoriu ir mažu ūgiu. Taip pat buvo pranešta apie žemą Apgaro įvertinimą, padidėjusias hipoglikemijas, kvėpavimo takų ligų riziką ir neurologinių problemų padažnėjimą (Yonkers ir kt. 2017). Kohortinio tyrimo metu iš 2654 nėščių moterų, tame tarpe 67-ies BZD vartojo ankstyvame laikotarpyje, buvo siejama su cezario pjūvio gimdymu (GS: 2,45), priešlaikiniu gimdymu (GS: 1,98), mažu kūdikio svoriu (GS: 3,41) ir naujagimių, su palaikamąja kvėpavimo takų sistema (GS: 2,85), tačiau nei vienas panikos sutrikimas (98 atvejai) ar generalizuoto nerimo sutrikimas (252) nebuvo siejami su priešgimdyvinėmis ar naujagimių komplikacijomis (tabakas, alkoholis, nelegalūs narkotikai buvo įtraukiami į statistiką). Tokiu pačiu būdu Calderon-Margalit ir kt. (2009) pastebėjo, kad naudojant BZD nėštumo laikotarpiu, padidėja tikimybė priešlaikiniam gimdymui (GS: 6,8), gimti mažesnio svorio ir kvėpavimo takų sutrikimams. Vis dėlto, po gimimo nebuvo pastebėta žymios naujagimių geltos ar smegenų sutrikimų. Be to, kai kurie naujagimiai besivystant buvo paveikti benzodiazepinų ir gimus pasireiškė naujagimių abstinencijos sindromas (Rementeria ir Bhatt 1977) ar hipotonija (Gillberg 1977). Naujagimių hipotonija pasireiškė nuo vidutinio nejudrumo, hipotonijos ir nenoro žindyti iki apnėjiško kvėpavimo, cianozės ir/ar metabolinio atsako į šaltį. Šie simptomai gali trukti nuo kelių valandų iki kelių mėnesių, o tai gerai koreliuoja su BZD farmakokinetika ir jų savybe pereiti placentą. Naujagimių abstinencija gali pasireikšti hipertenzija, hiperrefleksija, hiperaktyvumu, irzlumu, pakitusiu miego ritmu, tremoru, čiulpimo sutrikimais, bradikardija, cianoze, apnėja, viduriavimu ir vėmimu, o taip pat ir tolimesniais vystymosi sutrikimais. Dažnai naujagimiams šie simptomai būna sumaišomi su kitomis ligomis. Didelis dozavimas (atitinkantis diazepamą >30mg/p), o ypač ilgo veikimo BZD, tokie kaip nitrazepamas ir diazepamas, buvo siejami su didžiausia rizika, tuo tarpu trumpo veikimo pusperiodžio benzodiazepinai kaip oksazepamas ir temazepamas, nebuvo siejami su toksiškumu daugelyje atvejų (Kieviet ir kt., 2013). Kaip bebūtų, DeVito ir kt. (2012) teigia, kad jokie tyrimai nenurodo jokios naudos

tarp ilgo veikimo (pvz.: klonazepamas) ir trumpo veikimo (pvz.: lorazepamas) benzodiazepinų, norint išvengti įgimtos hipotonijos ar naujagimių abstinencijos sindromo. Įdomiausia tai, kad oksazepamas turėjo pranašesnes farmakokinetines savybes (vidutinis veikimo pusperiodis ir nesusidarantys aktyvūs metabolitai). Nors ir informacijos nėra daug, tačiau oksazepamas turėtų būti labiausiai vartojamas benzodiazepinas nėščioms moterims alkoholinės abstinencijos metu.

*Vystymosi padariniai stebimi po BZD vartojimo priešgimdyviniu laikotarpiu.* Rezultatai dėl vaikų psichinės sveikatos padarinių po gimdyvių BZD vartojimo nėštumo metu nėra vieningi. Tiriant dešimt vaikų (amžius nuo aštuonių iki dvylikos mėnesių) nebuvo rasta jokių sąsajų tarp naujagimių elgesio pakitimų po ūmaus medazepamo vartojimo tarp ketvirtos ir dvyliktos nėštumo savaitės (Gidai ir kt., 2008). Palyginimui, Viggedal ir kt. (1993) pateikė sumažėjusias asmenines – socialines elgesio galimybes būnant 1,5 amžiaus septyniolikoje vaikų, kurie esant vaisiaus stadijoje buvo paveikti BZD. Kaip bebūtų tokie išoriniai sutrikimai kaip hiperaktyvumas ar dėmesio stokos problemos nebuvo ženkliai ryškesnės už kontrolinę grupę (šios nėščiosios nevarėjo jokių psichoaktyvių medžiagų ar BZD). Laegreid ir kt. (1992) atliktame epidemiologiniame tyrime stebėta septyniolika BZD paveiktų naujagimių, kurių amžius aštuoniolika mėnesių. Jiems pasireiškė judėjimo ir koordinacijos pakitimai dėl motorikos funkcijos sutrikimų, o dvidešimtdevyniems nepaveiktiems kūdikiams, šie reiškiniai nepasireiškė. Taip pat pasitaikė ir galvos apimties sumažėjimo atvejų, o penkiems tiriamiesiems ir kaukolės anomalijų. Retrospektyvinis tyrimas, pagrįstas penkiolika BZD paveiktų vaikų (motinos vartojo BZD antrąją pusę nėštumo) neparodė jokių elgesio pakitimų tarp 9–10 amžiaus vaikų, lyginant su BZD nepaveiktais vaikais. Kitas, 550 iki ketverių metų per gimdą BZD paveiktų vaikų apėmęs tyrimas, neparodė apsigimimų padidėjimo dažnio, psichinio elgesio sutrikimų ar intelekto koeficiento sumažėjimo (McElhatton 1994). Visgi, kai kurie šaltiniai nurodo, kad kai kurie vaikai vystėsi lėčiau per pirmus metus, tačiau ateinančiais metais pasivijo ir jau apie ketvirtus metus vystėsi kaip ir kiti pasak naudojamų skalių duomenimis. Kai kuriems vaikams ir tolimesnis vystymas buvo sutrikęs, tačiau tai nebuvo siejama su BZD fono poveikiu, nes vaikai augo prastose aplinkose arba nebuvo lavinami socialiniai įgudžiai. Pabaigai, prospektyviniam – epidemiologiniam tyrime (Brandlistuen ir kt., 2017) buvo palyginti 315 vaikai, paveikti BZD vaisiaus laikotarpyje, su 108 broliais ir seserimis, kurie nebuvo paveikti BZD. Ilgą laiką (du ar daugiau vystymosi periodus) anksiolitikų paveikti vaikai buvo siejami su nerimu, perdėtu emociniu atsaku ar somatiniais nusiskundimais), kurie tęsiasi iki trejų metų. Apibendrinant, yra kontroversiška teigti, kad BZD turi teratogenišką poveikį. BZD vartojimas vėlyvajame nėštumo laikotarpyje gali būti siejamas su didesnėmis rizikomis naujagimiams. Be to, prailgintas BZD vartojimas per nėštumą kelia nerimą, neurotransmiterių sintezės ir funkcionavimo pokyčius, kurie gali sukelti postnatalinio vystymosi ar elgesio sutrikimų. Vertinant BZD poveikį vaisiui yra sudėtinga, nes reikia atskirti nėštumines būkles, reikalaujančias BZD, vaistų toksiškumą ir socialinius faktorius. Dėl šių priežasčių daugelis sutinka, kad reiktų vengti BZD skyrimo gydant alkoholinę abstinenciją, nebent abstinencijos simptomai padarytų didesnę

žalą vaisiui nei vartojamas BZD vieną savaitę. Oksazepamas gali turėti palankesnę riziką – naudą santykį. Pagal Amerikos maisto ir vaistų administracijos klasifikacija, visi BZD nėštumo metu priskiriami D, o tai reiškia, kad budrumas yra būtinas esant nėščiai (išskyrus oksazepamą, dėl per mažo informacijos kiekio klasifikuojant).

*Pregabalinas.* Pregabalino vartojimas nėštumo metu gali būti siejamas su didžiuliais apsigimimais, kadangi atsitiktinių abortų nepadaugėjo (Winterfeld ir kt., 2016). Mostacci ir kt. (2018) teigia, kad tarp trisdešimties pregabalino paveiktų nėštumų (tiriant retrospektyviškai tarp 145 tūkst. nėštumų), abortų ar priešlaikinio gimdymo kiekis buvo dvigubai didesnis lyginant su pregabalino nevartojusiomis (vartojimas nustatytas pagal kompensacinių receptų išrašymo duomenis). Tarp trylikos pregabalino paveiktų per pirmą trimestrą naujagimių, vienas turi širdies tarpkilvelinės pertvaros defektą. Pregabalinas klasifikuojamas kaip C kategorijos vaistas pagal maisto ir vaistų administraciją Amerikoje ir nėščiosioms nėra rekomenduojamas abstinencijos sindromo gydymui.

### 12.2.2. *Chlormetiazolis nerekomenduojamas alkoholinės abstinencijos gydymui ir prevencijai nėštumo metu*

Chlormetiazolis naudojamas Vidurio Rytų Europoje; teratogeniškas poveikis 1960 nėra užfiksuotas, tačiau tyrimų šiais laikais trūksta (Lechat 1966).

### 12.2.3. *Antikonvulsiniai vaistai alkoholinės abstinencijos sindromui nerekomenduojami prevencijai ir gydymui*

Padidėjusi įgimtų apsigimimų rizika buvo pastebėta beveik visiems pirmos kartos antikonvulsiniams vaistams, kai moterys juos vartojo ankstyvo nėštumo metu. Pasireiškė CNS defektai, širdies ydos, diafragminės išvaržos, hipospadija, o kartu buvo rasta ir zuikio lūpos apsigimimų. Nervinio vamzdžio defektai, virškinamojo trakto stenozės ar atrezijos, sunkūs insktų vystymosi sutrikimai, o švedų medicininiam registre aprašyta ir kraniostenozės atvejų. Taip pat kai kurie antikonvulsantai (pvz.: valproinė rūgštis) buvo siejami su specifiskais apsigimimais kaip 1–2 proc. nervinio vamzdžio defektų rizikos padidėjimu (ypatingai nervinio vamzdžio neužsidarymas), o tai reiškia 10–20 klostės riziką; karbamazepinas siejamas su 0,5 proc. rizika (Veroniki ir kt., 2017). Nepaisant valproatų neurovystymosi sukeltų sutrikimų, verbalinių sugebėjimų stokos ir prastų dėmesio išlaikymo rezultatų, buvo pastebėta folio rūgšties profilaktikos stoka ir lydintys apsigimimai, o tai patvirtina jų reikalingumą nėštumo metu (Jentink ir kt., 2010; Gentile 2014). Monoterapija sukėlė mažesnę teratogeniškumo riziką nei politerapija (Källén ir kt., 2013). Apskritai, didžiausia teratogeniška rizika tarp antikonvulsantų buvo pastebėta valproinėje rūgštyje, tuo tarpu mažiausia – lamotrigene. Visgi, naujausi vaistai kelia susirūpinimą, duomenys apie lamotrigeną vertinami kontroversiškai. Daugelis tyrimų neparodė padidėjusios apsigimimų rizikos, tačiau vienas tyrimas rodo, kad yra dozės-atsako rizika veido ir žandikaulio plyšių atsiradimui (vartojant virš 300 mg/p) (Holmes ir kt., 2008). Žymiai aukštesnis anencefalijos paplitimas (trys atvejai) ir padidėjęs širdies defektų dažnis (lyginant su kontroliniais duomenimis) buvo užfiksuoti vartojant lamotrigeną, bet dėl šių defektų informacijos stokos kituose tyrimuose, tokie reiškiniai nėra patvirtinti (Cunnington ir kt., 2011; De Jong ir kt., 2016).

Lamotrigenas klasifikuojamas kaip C kategorijos vaistas pagal Amerikos maisto ir vaistų administraciją. Tos pačios rizikos siejamos ir su topiramatu, net ir esant trim atvejams, kai motinos, vartojusios vaistą pagimdė sveikus naujagimius (Morrell 1966). Topiramatas siejamas su esminiais vaisiaus vystymosi sutrikimais ir galimais apsigimimų padažnėjimais; naujagimiai, paveikti topiramato turėjo gerokai didesnę mikrocefalijos išsivystymo riziką (11,4 prieš 2,4 proc.) ir mažesnę svorį gimstant (24,4 prieš 8,9 proc.) (Veiby ir kt., 2014), lyginant su kontroline, vaisto nepaveikta naujagimių grupe ir epilepsijos negydomomis nėščiosiomis. Taip pat yra indikacijų dėl zukių lūpos ir vilko gomurio rizikos, hipospadijos atsiradimas didesnis topiramato monoterapijos atveju pirmam nėštumo trimestre (de Jong ir kt., 2016). Amerikos maisto ir vaistų administracija topiramatą, dėl zukių lūpos, klasifikavo kaip D kategorijos vaistą. Tyrimai, atlikti su gyvūnais, parodė gabapentino toksiškumą vaisiui, kuris pasireiškė pavėluotu kaulėjimo procesu, kai kuriuose kaukolės, galūnių ir dubens kauluose, slanksteliuose. Tyrimuose su gyvūnais taip pat aptikta hidronefrozė ir šlapimtakų dilatacijos atvejų. Morrow ir kt. 2006; Mølgaard-Nielsen ir Hviid (2011) tyrimuose pranešė apie dvejus įgimus širdies defektų atvejus naujagimiams, paveiktiems gabapentino. Nedidelė rizika atsiranda priešlaikiniam gimdymui ir mažesniai svoriui gimstant turint gimdos spiralę ir esant gabapentino poveikiui (Fujii ir kt., 2013), tačiau nebuvo užfiksuota rizika dideliems apsigimimams (moterys gabapentiną vartojo dėl skausmo, epilepsijos ar psichinio sutrikimo kartu su kitais psichotropiniais vaistais). Tyrimai su žmonėmis nebuvo atlikti (Mostacci ir kt., 2018). Gabapentinas nėštumo metu pagal Amerikos maisto ir vaistų administraciją klasifikuojamas kaip C grupės vaistas. Pabaigai, vartojant antikonvulsantus antro ir trečio nėštumo trimestro metu, padidėja rizika priešlaikiniam gimdymui, naujagimiui gimti per mažą svorį, per mažos kaukolės apimties atsiradimui ar kvėpavimo takų, hipoglikemijai ir neurologinėms komplikacijoms išsivystymui. Visgi, stipriausią poveikį turėjo valproinė rūgštis ir karbamazepinas (Källén ir kt., 2013). Apibendrinant, dėl teratogeniško poveikio naujagimiui, antikonvulsantų nėštumo metu neturėtų būti galima vartoti, ypač vengti reiktų valproinės rūgšties ir karbamazepino.

#### 12.2.4. Folio rūgšties ir vitamino B1 papildų vartojimas nėštumo metu

Nekontraceptinių folio rūgšties papildų (0,4 mg/p) profilaktikos efektyvumas įgimtiems apsigimimams išvengti dėl antikonvulsantų vartojimo vertinamas kontroversiškai (Yerby 2003; Ornoy ir Ergaz 2010). Alkoholi vartojantys pacientai dažnai kenčia nuo vitamino B1 stokos, todėl detoksikacijos metu yra skiriamas tiaminas (vitamino B1), kuris pereina placentos barjerą. Visgi, nėra daug žinoma dėl vitamino naudos ir saugumo nėštumo metu (Rayburn ir Bogenschutz 2004).

### 12.3. Alkoholio sumažinimo ar nevartojimo priežiūra nėštumo metu farmakologiniais preparatais.

#### 12.3.1. Akamprozatas

Priešklinikiniai tyrimai nurodo galima teratogenišką poveikį susijusį su dozėmis, kai yra didesnis kiekis vaisiui, žiurkėms apsigimimai pasireiškė vartojant per os 300 mg/kg/p ar didesnei dozei, o tai maž daug atitinka maksimalią žmogui leistiną dozę vartoti per os. Buvo hidronefrozės, rainelės,

tinklainės displazijos, stemplės ir poraktikaulinės arterijos اسپيگيمimų. Su moterimis jokie tyrimai nėra atlikti. Amerikos maisto ir vaistų administracija akamprozata nėštumo metu klasifikuoja kaip C grupės vaistą. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pmc/articles/PMC4530607/pdf/nihms705835.pdf>

#### 12.3.2. Naltreksonas

Kadangi endogeninė opioidų sistema yra aktyvi vaisiui besivystant, ilgalaikis opioidų antagonistinis poveikis nėra gerai žinomas, mu opioidų receptoriai gali būti pakitę (Helmbrecht ir Hoskins 1993; Zagon ir kt., 1998). McLaughlin ir kt., (1997) teigia, kad mažamečiai, paveikti naltreksono prenataliniu laikotarpiu, daugiau svėrė ir buvo didesni, taip pat iki dvidešimt pirmos dienos buvo sunkesni organai, o atlikus bandymus su žiurkėmis, pasireiškė ir neryškiai sustiprėjęs vyriškas elgesys (Cohen ir kt., 1996). Kas įdomiau, kad naltreksonas sumažina morfologiškus ir elgesio sutrikimus, atsiradusius dėl motinos patiriamo streso (Keshet ir kt., 1995). Pabaigai, atlikus bandymus su žiurkėmis buvo pastebėtas žymus morfino indukuotas neuroplastiškumo pakitimas ir padidėjusi rizika opioidų piktnaudžiavimui vėlesniame gyvenime naltreksonu paveiktoms žiurkėms po gimimo (Farbid ir kt., 2012). Nors žmonėms nebuvo pastebėta jokių nepageidaujančių poveikių, tačiau nėra atlikta tyrimų, tiriančių ilgalaikį naltreksono poveikį (Hulse ir kt., 2001). Keli tyrimai parodė galimai gerą toleravimą nėščiosioms, priklausančioms nuo opioidų (Saia ir kt., 2016). Lyginant su kontroline grupe (569 naujagimiai, kurių mamos nebuvo priklausomos nuo opioidų), ir 68 naujagimius, kurių mamos buvo priklausomos nuo opioidų, nebuvo rasta žymių apsigimimų, negyvų naujagimių ar padidėjusio mirtingumo, palyginimui, jie svėrė gerokai mažiau už metadono grupę, tačiau panašiai svėrė su buprenofrino grupe, praleido daugiau laiko ligoninėse (5,5 prieš 4,3 dienų lyginant su kontroline grupe, o metadono grupė (n=199) 11,3 ir 8 dienas praleido buprenofrino grupė (n=124), ir turėjo didesnę riziką kūdikiškai abstinencijai (7,5 prieš 0,2 proc. kontrolinės grupės iki 51,5 proc. metadono grupė ir 41,8 proc. buprenofrino grupė) (Kelty ir kt., 2017). Tai buvo retrospektyvinis – epidemiologinis tyrimas pasitelkiant valstijų naujagimių įrašus gimusius tarp 2001 ir 2011. Vėlesni tyrimai nėra galimi dėl sunkaus duomenų įvertinimo, nes yra klaidinančių sąlygų tiriant nuo opioidų priklausomas moteris. Naltreksonas pagal Amerikos maisto ir vaistų administraciją klasifikuojamas kaip C grupės vaistas nėštumo metu.

#### 12.3.3. Nalmefenas

Nėra jokių duomenų dėl vaisingumo sumažėjimo ar žalos vaisiui. Vis dėlto, nėra ir atliktų adekvačių tyrimų su nėščiosiomis. Nalmefenas nėštumo metu pagal Amerikos maisto ir vaistų administraciją klasifikuojamas B grupės vaistu. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid/49fd02f8-12b8-460c-ae1f-f26738d86998>

#### 12.3.4. Baklofenas

Tai mažos molekulinės masės, hidrofiliskas, su mažu baltymų surišimu (30 proc.), vaistas potencialiai gali praeiti pro placentą ir dėl nepilnai išsivysčiusių inkstų ir funkcionuojančio metabolizmo turėti prailgintą veikimo laiką (Chasnoff 2003). Atlikti tyrimai su žiurkėmis, kai joms duota tryliką kartų didesnė žmogaus maksimali vaisto dozė,

parodė įvairius nepageidaujamas poveikius: įgimtų pilvo išvaržų padažnėjimas, krūtinkaulio, galūnių, dubenkaulio kaulėjimo sutrikimai, tuo tarpu pelėms jokie teratogeniški reiškiniai nepastebėti, visgi, gimusios pelės svėrė žymiai mažiau ir pastebėti skeleto kaulėjimo pavėlavimai davus 17 ir 34 didesnes dozes nei žmogui leidžiama vartoti per parą. Atlikus tyrimus su žmonėmis buvo tirtos 134 moterys, gavusios baklofeną ankstyvuojų nėštumo laiku (tarp 4 ir 12 savaitės), dėl neurologinių būklių maždaug pusę tiriamųjų gavo 30mg/p; aštuonios, dėl alkoholio priklausomybės, gavo didesnes dozes (mediana 85mg/p) ir buvo palygintos su kontroline 400 nėščiųjų, vaisto nevartojusia grupe (Bernard ir kt., 2014; Prescrire Int. 2015). Spontaniškų persileidimų dažnis panašus abiejose grupėse, tačiau abortų dažnis didesnis baklofeno grupėje (14,9 prieš 4,2 proc.) ir didesnė apsigimimų rizika (5 iš 104 atvejų baklofeno grupėje ir 4 iš 330 kontrolinėje grupėje). Vyraujantys apsigimimai: anencefalija, įgimta pilvo išvarža, gerklės kavernozinė hemangioma, inkstų, pėdų klišumas, zuikio lūpa. Be to, baklofeną vartojusių motinų (antrą ir trečią trimestrą) naujagimiai ne retai patyrė traukulių, sedacijos ir abstinencijos simptomus (Bernard ir kt., 2014; Prescrire Int 2015; Freeman ir Delawey 2016 (vienas atvejis)). Vienam naujagimiui (septintą dieną) dėl patiriamų traukulių buvo skirtas baklofeno terapija (80mg/p), nepaisant to, kad nėštumo metu naujagimis buvo paveiktas vaistas (motina paraplegiška) (Ratnayaka ir kt., 2001). Moran ir kt. 2004 pranešė kitą naujagimio atvejį, kuriam išsivystė abstinencijos sindromas netrukus po gimdymo (motina vartojo baklofeną 20mg/p, dėl refleksinės simpatinės distrofijos dar ir klonazepamą ir oksikontiną). Duncan ir Devlin (2013) pranešė apie nenormalius miego pokyčius ir hipertoniškumą miegant, karščiavimas ir viduriavimas pasireiškė neišnešiotiems naujagimiams, kurių motinos baklofeną vartojo 90mg/p dozėmis dėl paraplegiškų būklių, ligos istorijose neužfiksuota jokių kitų ligų susijusių dėl vaistų vartojimo). Palyginimui, dviems atvejams nepasireiškė jokie šalutiniai poveikiai, kurie buvo paveikti baklofenu nėštumo metu (motinos vartojo 25–30mg/p) (Weatherby ir kt., 2004; Goldkamp ir kt., 2011). Amerikos maisto ir vaistų administracija baklofena klasifikavo kaip C grupės vaistą vartojant nėštumo metu. Visgi, gydytojai turi žinoti sunkias abstinencijos sindromo ir traukulių rizikas, kurias gali patirti naujagimiai.

### 12.3.5. Disulfiramas

Yra tyrimų, bylojančių padidėjusiai apsigimimų rizikai dėl disulfiramo vartojimo pirmame nėštumo trimestre. Moteriai, vartojusiai kokainą, marihuaną, alkoholį, tabaką ir disulfiramą, apsigimimai monozygotiškiems dvyniams pasiskirstė diskordantiškai: vienam buvo rankos vystymosi defektai, kitam zuikio lūpa. Abu buvo per maži kaip gestacinio amžiaus (Reitnauer ir kt., 1997). Galūnių vystymosi defektai disulfiramo paveiktiems naujagimiams pateikti ir Nora ir kt. (1977) tyrime. Dehaene ir kt. (1984) pranešė ir apie Pierre Robin sindromą, kuris pasireiškė naujagimiams, kai motina buvo paveikta disulfiramo. Kitas sunkaus apsigimimo ir protiškai retardiško naujagimio atvejis pateiktas, kai alkoholiu piktnaudžiaujusi moteris vartojo disulfiramą, tačiau neigė vartojusį alkoholį (Gardner ir Clarkson 1981). Palyginimui, Helmbrecht ir kt. (1993) pranešė apie normalius gimimus, kai naujagimiai buvo paveikti disulfiramu per pirmą nėštumo trimestrą. Visgi,

kanadietiška motinos rizikingumo programa nuo 1988 metų disulfiramą (kartu su valproine rūgštimi) klasifikuoja kaip riziką keliantį vaistą nėštumo metu (Bologa-Campeanu ir kt. 1988).

Papildomai, tam tikros disulfiramo-alkoholio reakcijos gali indukuoti rimtus autonominius nestabilumus, pasireiškiančius hipertenziniu atsaku, o tai gali būti laikoma rizika ir mamai, ir vaisiui (DeVido ir kt., 2015). Gaila, tačiau nėra pakankamai atliktų tyrimų, patvirtinančių šią riziką. Be to, disulfiramas turėtų būti vengiamas dėl savo vario – chelatų savybių, nes kaip žinoma, varis yra vienas iš pagrindinių elementų neuronų formavimuisi ir jų migracijai (Saxon ir kt., 1998; Chick 1999). Pagal Amerikos maisto ir vaistų administraciją, disulfiramas nėštumo metu klasifikuojamas kaip C grupės vaistas, tačiau nėštumo metu, dėl savo poveikio, neturėtų būti vartojamas.

### 12.3.6 SMO ar GHB

Nors ir yra terapinė GHB nauda nėštumo metu, tačiau dėl rimtų abstinencijos simptomų, šis vaistas kelia nemažai abejonių (McDonough ir kt., 2004; Brennan ir Van Hout 2014). Dėl SMO vartojimo nėra atlikta pakankamai tyrimų, kad būtų galima vertinti padarinius nėščiosioms. Per oralinis SMO vartojimas nėščioms žiurkėms pasireiškė negyvais gimimais ir sumažėjusiu postnataliniu naujagimių augimu ir judrumu, naudojant kliniškai patvirtintas dozes. Nepaisant potencialios žalos ir mažai esamų tyrimų, Amerikos maisto ir vaistų administracija SMO klasifikuoja kaip C grupės vaistą. Apibendrinant, ne vienas iš šių farmakologinių gydymų negali būti rekomenduojamas nėštumo metu, dėl tyrimų ir informacijos stokos apie vaistus ir galimų apsigimimų bei abstinencijos simptomų atsiradimų naujagimiui. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid/4926eb076-a4a8-45e4-91ef-411f0aa4f3ca#section-8.1>

### 12.4 pogimdyvinė priežiūra turint alkoholio vartojimo sutrikimų nėščioms ir žindančioms moterims

Medicinos atstovai tokiais naujagimiais turėtų rūpintis žinant, kad šiems gali būti išsivystęs vaisiaus alkoholinis sindromas (VAS) ar abstinencijos, intoksikacijos sindromai. Esant butinybei motina su naujagimiui ligoninėje ar gimdymo paslaugas teikiančioje įstaigoje, turėtų būti hospitalizuoti ilgiau. Kaip ir visiems naujagimiams, motinos ir naujagimio kontaktas turi būti teikiamas. Tėvas taip pat turi būti įtrauktas į pogimdyvinį procesą, naujagimio rūpinimąsi. Prenatalinis alkoholio piktnaudžiavimas yra viena pagrindinių naujagimių apsigimimų ir vystymosi sutrikimų užkertamų priežasčių. Pirmais vystymosi metais, kūdikiams turi būti atliekamas reguliarus skyringas dėl VAS. Esant bet kokioms indikacijoms kaip alkoholio ar jo metabolitų aptikimas, riebalų rūgščių esterų darinių buvimas ir kt. turėtų būti vertinami iškart po gimimo naujagimiui pasituštinus (Lamy ir kt., 2017). Deja, bet VAS dažnai diagnozuojamas per vėlai, dažniausiai paauglystėje ar būtant pilnamečiais, kai alkoholio padaryta žala būna sunki ir negrįžtama. Visoms moterims, turinčioms problemų su alkoholio piktnaudžiavimu, turėtų būti skiriama prenatalinė multidisciplininė priežiūra. Yra būtina užtikrinti, kad moterys bendradarbiautų su psichologu, psichiatru, ginekologu, akušere, pediatru, šeimos gydytoju ir socialiniu darbuotoju. Vėliau darbą perimtų prenatalinėje priežiūroje specializuojantis psichiatras (atsiradus nėštumui), o ir po gimdymo, darbas turėtų

būti tęsiamas, moterį šviečiant motinystės tema preventinės intervencijos sveikatos specialistų (pvz.:apsilankymai namuose psichologo, socialinio darbuotojo ar kitų). Didelis dėmesys turėtų būti skiriamas ir kokybiškam bendravimui su kūdikiu, tėvas taip pat turi šiame procese dalyvauti. Papildoma pagalba motinai turėtų užkirsti kelią netinkamam elgesiui su kūdikiu. Esant šiems pažeidimams (netinkamas elgesys su kūdikiu, neatsargumas, nepakankamas dėmesys kūdikiui) gali priversti įsikišti vaiko teisių atstovui. Pogimdyvinis laikotarpis taip pat pavojingas dėl alkoholio piktnaudžiavimo atkryčio rizikos. Kadangi motinos būna emociškai lengvai pažeidžiamos, todėl kaip problemų sprendimo šaltinio gali atsisukti į alkoholį. Šio incidento nebūvimo užtikrinimas sumažina tolimesnių neblaivių nėštumų riziką ar pasėkmes (Barlow ir kt., 2015). Specifiška psichosocialinė ir medicininė priežiūra gali taip pat padėti sumažinti alkoholio piktnaudžiavimo atsinaujinimui, komorbidiškam somatiniam ar psichiatriniam sutrikimui, smurtui ir kt. Esamos gairės alkoholio piktnaudžiavimo

sutrikimo gydymui pogimdyviniu laikotarpiu gali būti taikomos taip pat (Guelinckx ir kt., 2011; Soyka ir kt., 2017). Žindymas nėra rekomenduojamas nei piktnaudžiaujant alkoholiu (May ir kt., 2016), nei abstinencijos farmakologinio gydymo metu. Tyrimai atlikti ir su gyvūnais, ir su žmonėmis byloja apie naujagimio patirtą alkoholio daroma žalą dėl trumpalaikio ir ilgalaikio piktnaudžiavimo, kuri pasireiškia vaistų chemosensorinių savybių sutrikimais (Molina ir kt., 2007), o kartu ir predisponuoja prastesnę alkoholio metabolizmą ateityje.

### **13. Prevencinės gairės alkoholiu piktnaudžiaujamoms moterims ir nėščioms, turinčioms alkoholio vartojimo sutrikimą**

#### **13.1. Esama literatūra grindžiami prevencijos įrodymai (2 lentelė)**

Duomenys paaiškinantys įrodymų kategorijas pateikiami pirmoje lentelėje, o rekomendacijų įvertinimai pateikiami antroje lentelėje (Bandelow ir kt., 2008).

*Lentelė 2. Įrodymų lygis pagal turimą literatūrą*

Intervencija		Įrodymų kategorija
Išankstinė nuostata		
Išankstinė nėščiųjų moterų atranka	Rizikingas ar didelis alkoholio vartojimas prieš pastojant yra stiprus rizikos veiksnys alkoholio vartojimui nėštumo metu	B
Trumpos intervencijos veiksmingumas išankstinę nuostatą turinčioms moterims		A/B
Nėštumas		
Alkoholio vartojimo rekomendacijos nėštumo metu	Abstinencija yra rekomenduojama visoms nėščioms moterims	B
Nėščiųjų atranka	Savarankiškas pranešimas	Savarankiškas pranešimas: nepakankamai pranešta apie alkoholio vartojimo nėštumo metu atvejus B
	Vertinimo skalės	Pačių vertinimas gali turėti teigiamą rizikingo alkoholio vartojimo efektą A/B
		AUDIT-C B
		TWEAK C
		T-ACE C
Trumpos intervencijos (trumpa KET ir/ arba motyvacinis pokalbis)	Į pacientą orientuotos konsultacijos su apmokytu specialistu (nuo 5 minučių trumpų patarimų iki 15–30 min. trumpų konsultacijų) (asmeniškai arba telefonu)	B
	Savarankiškos intervencijos (vadovai ar kompiuteriu paremtos pamokos)	B
	Specifinės programos skirtos nėščiosioms	B
Gydymas alkoholio nutraukimu		
Hospitalizacija	Remenduojama jeigu yra didelis ir lėtinis alkoholio vartojimas	B/C
Farmakologinis gydymas	Nėra specifinių duomenų nėščiosioms	D
Abstinencija arba alkoholio vartojimo sumažinimas	Nėra specifinių duomenų nėščiosioms	D
Žindymas	Jei alkoholio vartojimas ar farmakologinis gydymas yra naudojamas abstinencijai palaikyti (studijų trūkumas)	D
VASS diagnostavimas	Sisteminė paieška kilus abejonėms dėl alkoholio vartojimo nėštumo metu	A/B
	Alkoholio metabolitai turėtų būti matuojami naujagimių Mekoniume	B/C



## Gydymo rekomendacijos

Duomenys paaiškinantys įrodymų kategorijas pateikiami pirmoje lentelėje, o rekomendacijų įvertinimai pateikiami antroje lentelėje (Bandelow ir kt., 2008).

### 13.2. Farmakologinio gydymo gairės moterims, turinčioms alkoholio vartojimo sutrikimą nėštumo metu (3 lentelė)

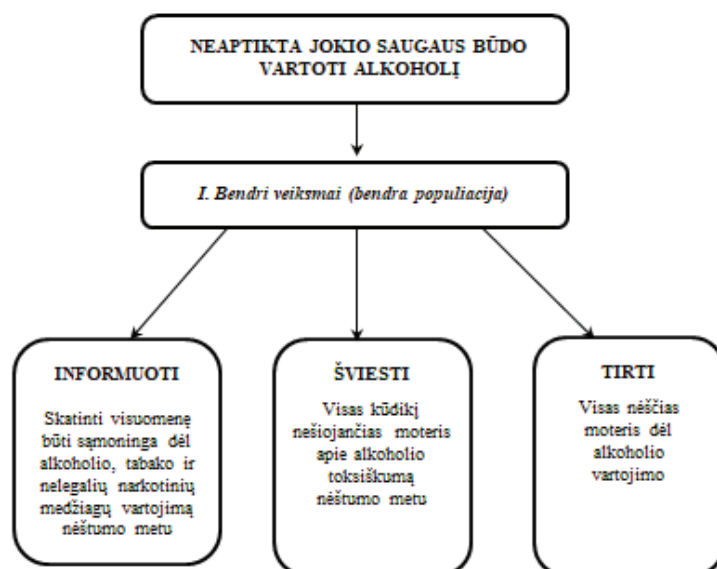
Legenda: A – jokių įrodymų apie vartojimo žalą ikiklinikiniuose ir klinikiniuose tyrimuose nerasta, SAUGU

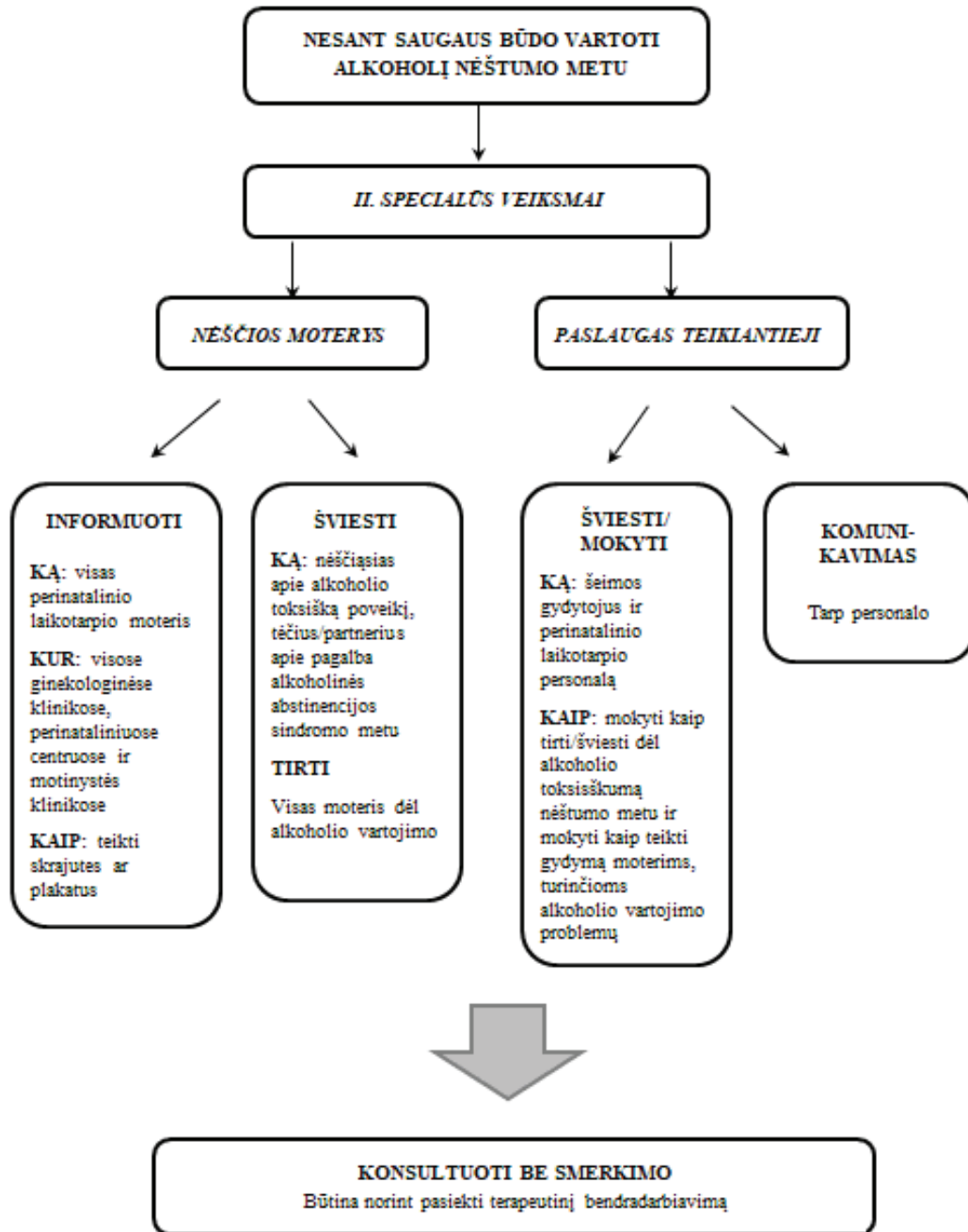
VARTOTI; B – jokios vartojimo rizikos ikiklinikiniuose tyrimuose nerasta, tačiau trūksta informacijos kaip vaistas veikia nėščias moteris, SANTYKINAI SAUGU; C – neigiamas poveikis ikiklinikiniuose tyrimuose, tačiau trūksta informacijos kaip vaistas veikia nėščias moteris, SKIRTI ATSARGIAI; D – neigiamas poveikis ikiklinikiniuose ir klinikiniuose tyrimuose su nėščiomis moterimis, VENGTI

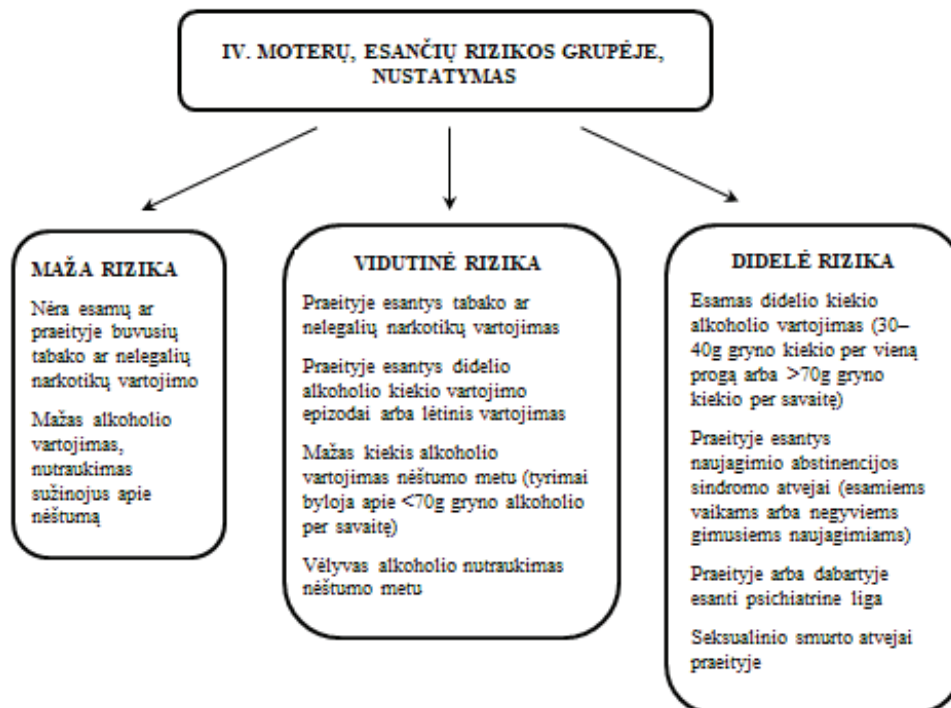
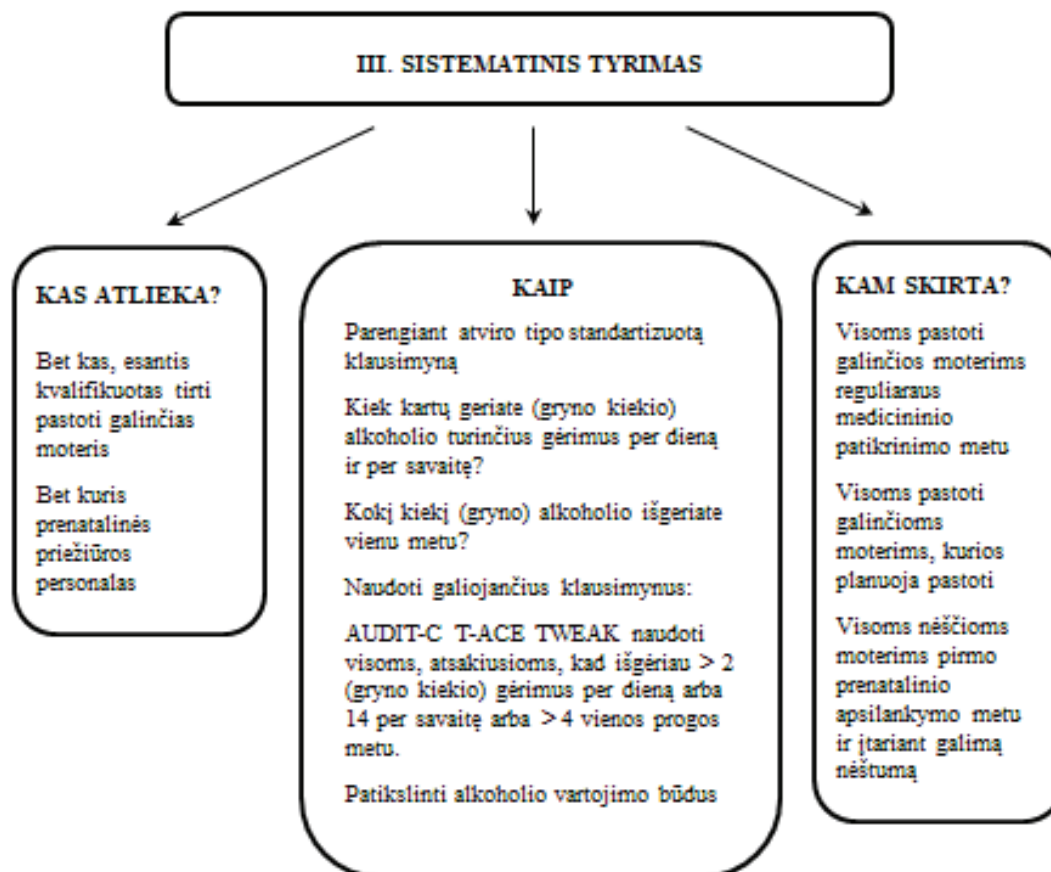
### 13.3. Gairių apibendrinimas

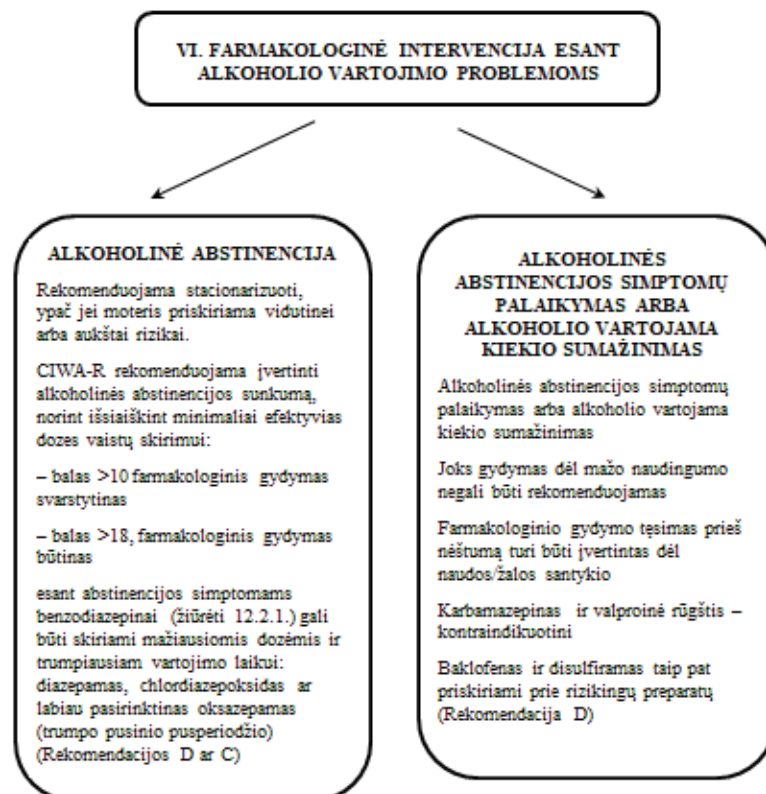
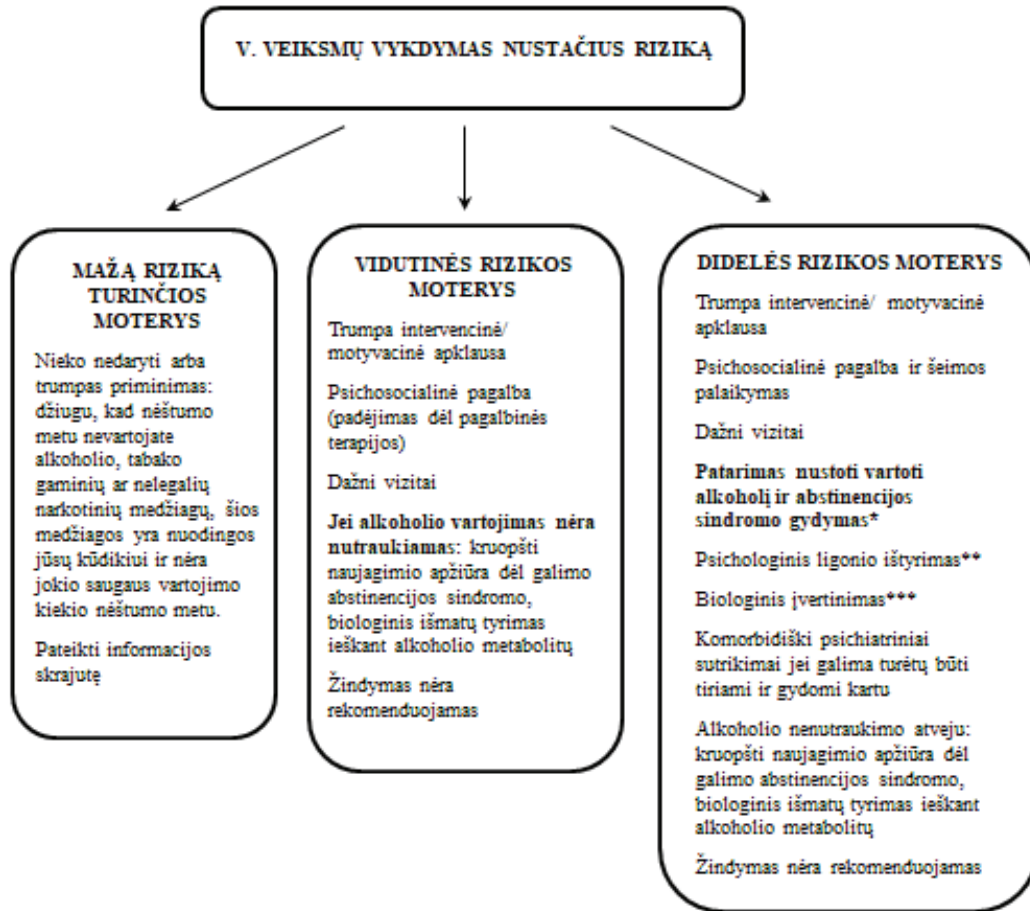
Lentelė 3. Įrodymų lygis pagal turimą literatūrą

Intervencija	Gydymo tipas	Rekomendacija
Alkoholio vartojimo nutraukimas	Benzodiazepinai	D jeigu: alprazolamas, lorazepamas, klonazepamas, diazepamas and chlordiazepoksidas C jeigu oksazepamas, tačiau mažai duomenų
	Pregabalinas	D
	Antikonvulsantai	Valproatas ir karbamazepinas kontraindikuotinas D visiems kitiems C jeigu Lamotriginas
	Baklofenas	D (risk of withdrawal at birth)
	SMO or GHB	D (risk of withdrawal at birth)
	Abstinencijos ar alkoholio vartojimo mažinimo valdymas	Akamprostatas
Naltreksonas		C
Nalmefenas		C (duomenų trūkumas)
Baklofenas		D (apsigimų, traukulių rizika gimus)
Disulfiramas		D (susirūpinimą keliantis vaistas)
SMO or GHB		D (risk of withdrawal at birth)
Žindymas krūtimi	Alkoholio varojimas	Kontraindikuotina
	Farmakologinis gydymas (abstinencijos palaikymas)	Kontraindikuotina









## VII. NAUJAGIMIO PRIĖMIMO IR POGIMDYVINIO LAIKOTARPIO RIZIKOS MOTERIMS

NUMATYMAS akušerio ir pediatro monitoravimas

APŽIŪRA naujagimiai žiūrimi dėl abstinencijos sindromo

DARYTI biologinius tyrimus pasitelkiant naujagimio išmatomis

IEŠKOK alkoholinės abstinencijos ar intoksikacijos simptomų

SKATINK motinos ir kūdikio kontaktavimą IR įtraukti tėčius/partnerius

PRAILGINK stocianarizacijos laikotarpį esant reikalui.

VENK žindymo

**Esant alkoholio poveikiui nėštumo metu:**

Vizitacijos komanda susidaranti iš pediatro ir psichiatro, kuris specializuojasi prenatalinėje priežiūroje, vizitaciją tęsia pogimdyviniame laikotarpyje ir vaikystėje

### 14. Išvados

Nėštumo metu nėra saugaus būdo vartoti alkoholį ir abstinencija yra rekomenduojama. Nėra daug šaltinių apie alkoholio priežiūrą, skyringavimą ir alkoholio vartojimo sutrikimą nėštumo metu. Visas prenatalinis personalas turėtų būti sąmoningas dėl galimų vaisiaus padarinių (apsigimimai, abstinencijos sindromas), motinai vartojant alkoholį nėštumo metu. Taip pat nereikėtų pamiršti ir farmakologinio gydymo galimos žalos. Labiau skelbiamas visuomeninis budrumas dėl alkoholio, tabako ir narkotinių medžiagų padaromos žalos nėštumo metu. Visos lytiškai subrendusios moterys turėtų būti informuojamos apie galimus vaisiaus sutrikimus. Siekiama, kad visos moterys, sužinojusios apie esamą nėštumą, nevartotų alkoholio. Aptikti alkoholio piktnaudžiavimo būdus gydančio personalo vizito metu su ar be skalių vertinimo yra būtina naujagimio abstinencijos sindromo išsivystymo prevencijai. Nėštumas yra puiki proga šviesti moteris dėl svaigančių medžiagos žalos, nes moteris yra suinteresuota pagimdyti sveiką naujagimį. Dėl to, moterys jau turi stiprią motyvaciją mažinti alkoholio vartojimą esant mažos-vidutinės alkoholio piktnaudžiavimo rizikos grupėse. Visi perinatalinės priežiūros nariai turėtų stengtis šviesti, tirti ir mokyti alkoholį per daug vartojančias nėščiąsias. Matant būtinybę, perinatalinis personalas pacientę galėtų nukreipti pas tam tikrą specialistą (priklausomai nuo piktnaudžiavimo rizikos). Bendradarbiavimas tarp specialistų teikiant gydymo paslaugas nėštumo ir pogimdyviniu metu turėtų būti pagerintas. Mažos BZD dozės (D rekomendacija) gali būti vartojami esant būtinybei, bet mažiausiomis veikimo dozėmis ir trumpą laiką, norint išvengti alkoholinės abstinencijos simptomų, kai moteris alkoholį nustoja vartoti lėtiškai ir dideliais kiekiais. CIWA-R

skalė rekomenduojama naudoti alkoholinės abstinencijos sindromo stiprumui įvertinti, norint parinkti minimaliai galimas, maksimalaus veikimo dozes farmakologiniam gydymui. Dėl nepakankamo įrodymų kiekio dėl naudos ir rizikos santykio, nėštumo metu farmakologinis gydymas neturėtų būti taikomas abstinencijos gydymo palaikymui. Karbamazepinas, o ypač valproinė rūgštis yra kontraindikuotini nėštumo metu. Baklofenas ar SMO turi būti vartojami atsargiai, o disulfiramo reiktų vengti. Gimus, skyringavimas dėl abstinencijos sindromo, yra būtinas, o esant bet kokiai dvejonei dėl galimo alkoholio poveikio, tiriamos naujagimio išmatos ieškant alkoholio metabolitų. Tėčiai ar partneriai įtraukiami kiek galima daugiau į nėštumo priežiūrą, padėti/mokyti dėl alkoholio, tabako ir narkotinių medžiagų daromą žalą motinai ir naujagimiui. Pogimdyvinis laikotarpis taip pat pavojingas alkoholio vartojimo atkryčiui, o jo išvengimas gali padėti pagerinti esamo nėštumo pasėkmes, o taip pat ir būsimų. Esamos gairės alkoholio piktnaudžiavimui gali būti taikomos ir vėliu. Žindymas nerekomenduojamas alkoholio vartojimo ar farmakologinio gydymo metu. Kai kuriais atvejais buvo aptikta koreliacija su tabako gaminių ir narkotinių medžiagų vartojimu, o taip pat ir benamystę, komorbidiškom psichiatrinėmis ar somatinėmis ligomis, smurtavimu. Šiais atvejais reiktų psichosocialinės ir/ar psichoterapinės pagalbos. PSO paskelbė įdomias rekomendacijas dėl pirmo pasirinkimo intervencijų, esant artimo smurtaujančio partnerio požymių ir sprendimo būdų susijusių dėl alkoholio piktnaudžiavimo ([http://who.int/iris/bitstream/10665/136101/1/WHO\\_RHR\\_14.26\\_eng.pdf](http://who.int/iris/bitstream/10665/136101/1/WHO_RHR_14.26_eng.pdf)). Tinkamas reagavimas yra būtinas.

## Padėkos

Autoriai norėtų padėkoti Helen Herman (WPA prezidentė) įžvalgioms ir pastaboms, Pierre Mazeau už jo pagalbą.

## Interesų deklaravimas

F. Thibaut is Editor-in-Chief of Dialogues in Clinical Neuroscience.

Žurnalas gauna Servier leidimą publikavimui.

## ORCID

Florence Thibaut <http://orcid.org/0000-0002-0204-5435>

Marc N. Potenza <http://orcid.org/0000-0002-6323-1354>

Anita Riecher-Rossler <http://orcid.org/0000-0001-6361-8789>

*Gaires išvertė ir parengė publikavimui SMD Psichiatrijos būrelio nariai, LSMU MA MF studentai:*

Vykinta Zeleckytė V kursas

Greta Briliūtė V kursas

Mindaugas Brazdžiūnas IV kursas

## LITERATŪRA

- Adinoff B, Iranmanesh A, Veldhuis J, Fisher L. 1998. Disturbances of the stress response: the role of the HPA axis during alcohol withdrawal and abstinence. *Alcohol Health Res World.* 22:67–72.
- Ait-Daoud N, Malcolm RJ, Jr, Johnson BA. 2006. An overview of medications for the treatment of alcohol withdrawal and alcohol dependence with an emphasis on the use of older and newer anticonvulsants. *Addict Behav.* 31: 1628–1649.
- Alvik A, Heyerdahl S, Haldorsen T, Lindemann R. 2006. Alcohol use before and during pregnancy: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 85:1292–1298.
- American Psychiatric Association. 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association.
- Anderson BL, Dang EP, Floyd RL, Sokol R, Mahoney J, Schulkin J. 2010. Knowledge, opinions, and practice pat-terns of obstetrician-gynecologists regarding their patients' use of alcohol. *J Addict Med.* 4:114–121.
- Antonelli M, Ferrulli A, Sestito L, Vassallo GA, Tarli C, Mosoni C, Rando MM, Mirijello A, Gasbarrini A, Addolorato G. 2017. Alcohol addiction – the safety of available approved treatment options. *Expert Opin Drug Saf.* 20:1–9.
- Armstrong MA, Kaskutas LA, Witbrodt J, Taillac CJ, Hung YY, Osejo VM, Escobar GJ. 2009. Using drink size to talk about drinking during pregnancy: a randomized clinical trial of early start plus. *Soc Work Health Care.* 48:90–103.
- Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Mollerf HJ, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Mollerf HJ, et al. 2008. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-trau-matic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry.* 9:248–312.
- Barlow A, Mullany B, Neault N, Goklish N, Billy T, Hastings R, Lorenzo S, Kee C, Lake K, Redmond C, et al. 2015. Paraprofessional-delivered home-visiting intervention for American Indian teen mothers and children: 3-year out-comes from a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 172:154–162.
- Barrons R, Roberts N. 2010. The role of carbamazepine and oxcarbazepine in alcohol withdrawal syndrome. *J Clin Pharm Ther.* 35:153–167.
- Bellantuono C, Tofani S, Di Sciascio G, Santone G. 2013. Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview. *Gen Hosp Psychiatry.* 35:3–8.
- Bentley SM, Melville JL, Berry BD, Katon WJ. 2007. Implementing a clinical and research registry in obstetrics: overcoming the barriers. *Gen Hosp Psychiatry.* 29: 192–198.
- Berglund M, Thelander S, Salaspuro M, Franck J, Andreasson S, Ojehagen A. 2003. Treatment of alcohol abuse: an evi-dence-based review. *Alcohol Clin Exp Res.* 27:1645–1656.
- Bernard N, Beghin D, Huttef E, Dunstan H, Ieri A, Te Winkel B. 2014. Pregnancy outcome after in utero exposure to baclofen: an ENTIS collaborative study. *Birth Defects Res.* 100:525.
- Berner MM, Habbig S, Harter M. 2004. Quality of guidelines for the treatment of alcohol related disorders: a system-atic review and content analysis. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 72:696–704.
- Bernstein JA, Bernstein E, Heeren TC. 2010. Mechanisms of change in control group drinking in clinical trials of brief alcohol intervention: implications for bias toward the null. *Drug Alcohol Rev.* 29:498–507.
- Bertholet N, Daepfen JB, Wietlisbach V, Fleming M, Burnand B. 2005. Reduction of alcohol consumption by brief alco-hol intervention in primary care: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 165:986–995.
- Bhat A, Hadley A. 2015. The management of alcohol with-drawal in pregnancy: case report, literature review and preliminary recommendations. *Gen Hosp Psychiatry.* 37: 273.e1–e273.
- Bishop D, Borkowski L, Couillard M, Allina A, Baruch S, Wood S. 2017. "Bridging the Divide White Paper: Pregnant Women and Substance Use: Overview of Research & Policy in the United States." Jacobs Institute of Women's Health. Paper 5.
- Bologa-Campeanu M, Koren G, Rieder M, McGuigan M. 1988. Prenatal adverse effects of various drugs and chemicals. A review of substances of frequent concern to mothers in the community. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 3: 307–323.
- Bonnot O, Vollset SE, Godet PF, d'Amato T, Dalery J, Robert E. 2003. In utero exposure to benzodiazepine. Is there a risk for anal atresia with lorazepam? *Encephale* 29: 553–559.
- Bottoms S, Martier S, Sokol R. 1989. Refinements in screen-ing for risk drinking in reproductive-aged women: the 'NET' results. *Alcohol Clin Exp Res.* 13:339.
- Brandlistuen RE, Ystrom E, Hernandez-Diaz S, Skurtveit S, Selmer R, Handal M, Nordeng H. 2017. Association of pre-natal exposure to benzodiazepines and child internalizing problems: A sibling-controlled cohort study. *PLoS One.* 12: e0181042.
- Brennan R, Van Hout MC. 2014. Gamma-hydroxybutyrate (GHB): a scoping review of pharmacology, toxicology, motives for use, and user groups. *J Psychoactive Drugs.* 46:243–251.
- Brunt TM, van Amsterdam JG, van den Brink W. 2014. GHB, GBL and 1,4-BD addiction. *Curr Pharm Des.* 20:4076–4085.
- Burd L. 2016. Fetal alcohol spectrum disorder: complexity from comorbidity. *Lancet.* 387:926–927.
- Burns E, Gray R, Smith LA. 2010. Brief screening questionnaires to identify problem drinking during pregnancy: a systematic review. *Addiction.* 105:601–614.
- Bush K, Kivlahan DR, McDonell MB, Fihn SD, Bradley KA. 1998. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory care quality improvement project (ACQUIP). *Alcohol Use Disorders Identification Test.* *Arch Intern Med.* 158:1789–1795.
- Caetano R, Ramisetty-Mikler S, Floyd LR, McGrath C. 2006. The epidemiology of drinking among women of child-bearing age. *Alcohol Clin Exp Res.* 30:1023–1030.
- Calderon-Margalit R, Qiu C, Ornoy A, Siscovick DS, Williams MA. 2009. Risk of preterm delivery and other adverse peri-natal outcomes in relation to maternal use of psycho-tropic medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 201:579.e1–579.e8.
- Caputo F, Vignoli T, Tarli C, Domenicali M, Zoli G, Bernardi M, Addolorato G. 2016. A brief up-date of the use of sodium oxybate for the treatment of alcohol use disorder. *Int J Environ Res PublicHealth.* 13:290.
- Carson G, Cox LV, Crane J, Croteau P, Graves L, Kluka S, Koren G, Martel MJ, Midmer D, Nulman I, et al. 2010. Alcohol use and pregnancy consensus clinical guidelines. *J Obstet Gynaecol Can.* 32:S1–S31.
- Ceperich SD, Ingersoll KS. 2011. Motivational intervie-wing p feedback intervention to reduce alcohol-exposed pregnancy risk among college binge drinkers: determi-nants and patterns of response. *J Behav Med.* 34:381–395.
- Chan GM, Hoffman RS, Gold JA, Whiteman PJ, Goldfrank LR, Nelson LS. 2009. Racial variations in the incidence of severe alcohol withdrawal. *J Med Toxicol.* 5:8–14.
- Chan AW, Pristach EA, Welte JW, Russell M. 1993. Use of the TWEAK test in screening for alcoholism/heavy drinking in three populations. *Alcohol Clin Exp Res.* 17:1188–1192.
- Chang G, McNamara TK, Orav EJ, Koby D, Lavigne A, Ludman B, Vincitorio NA, Wilkins-Haug L. 2005. Brief inter-vention for prenatal alcohol use: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 105:991–998.
- Chang G, Wilkins-Haug L, Berman S, Goetz MA. 1999. Brief intervention for alcohol use in pregnancy: a randomized trial. *Addiction.* 94:1499–1508.
- Chang G, Wilkins-Haug L, Berman S, Goetz MA, Behr H, Hiley A. 1998. Alcohol use and pregnancy: improving identifica-tion. *Obstet Gynecol.* 91:892–898.
- Chasnoff IJ, Landress HJ, Barrett ME. 1990. The prevalence of illicit-drug or alcohol use during pregnancy and discrep-ancies in mandatory reporting in Pinellas County, Florida. *N Engl J Med.* 322:1202–1206.
- Chasnoff I. 2003. Neonatal abstinence syndrome. *Neo Rev.* 10(5):e222–e229. doi:10.1542/neo.1075-e222.
- Chick J. 1999. Safety issues concerning the use of disulfiram in treating alcohol dependence. *Drug Saf.* 20:427–435.
- Choi IY, Allan AM, Cunningham LA. 2005. Moderate fetal alcohol exposure impairs the neurogenic response to an enriched environment in adult mice. *Alcohol Clin Exp Res.* 29:2053–2062.
- Chudley AE, Kilgour AR, Cranston M, Edwards M. 2007. Challenges of diagnosis in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorder in the adult. *Am J Med Genet.* 145C:261–272.
- Cohen E, Keshet G, Shavit Y, Weinstock M. 1996. Prenatal naltrexone facilitates male sexual behavior in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 54:183–188.
- Cook JL, Green CR, Lilley CM, Anderson SM, Baldwin ME, Chudley AE, Conry JL, LeBlanc N, Look CA, Lutke J, et al. 2016. Fetal alcohol spectrum disorder: a guideline for diagnosis across the lifespan. *CMAJ.* 188:191–197
- Cornelius MD, De Genna NM, Goldschmidt L, Larkby C, Day NL. 2016. Prenatal alcohol and other early childhood adverse exposures: Direct and indirect pathways to ado-lescent drinking. *Neurotoxicol Teratol.* 55:8–15.
- Cowen MS, Chen F, Lawrence AJ. 2004. Neuropeptides: implications for alcoholism. *J Neurochem.* 89:273–285.
- Crawford-Williams F, Fielder A, Mikocka-Walus A, Esterman A. 2015. A critical review of public health interventions aimed at reducing alcohol consumption and/or increasing knowledge among

- pregnant women. *Drug Alcohol Rev.* 34:154–161.
49. Cunningham JA, Breslin FC. 2004. Only one in three people with alcohol abuse or dependence ever seek treatment. *Addict Behav.* 29:221–223.
  50. Cunnington MC, Weil JG, Messenheimer JA, Ferber S, Yerby M, Tennis P. 2011. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology.* 76:1817–1823.
  51. Dehaene P, Titran M, Dubois D. 1984. Pierre Robin syndrome and heart malformations in a newborn infant. The role of disulfiram during pregnancy? *Presse Med.* 2613: 1394–1395.
  52. De Jong J, Garne E, de Jong-van den Berg LTW, Wang H. 2016. The risk of specific congenital anomalies in relation to newer antiepileptic drugs: a literature review. *Drugs Real World Outcomes.* 3:131–143.
  53. Del Campo M, Jones KL. 2017. A review of the physical features of the fetal alcohol spectrum disorders. *Eur J Med Genet.* 60:55–64.
  54. Delrahim-Howlett K, Chambers D, Clapp JD, Xu RH, Duke K, Moyer RJ, Van Sickle D. 2011. Web-based assessment and brief intervention for alcohol use in women of childbearing potential: a report of the primary findings. *Alcohol Clin Exp Res.* 35:1331–1338.
  55. DeVido J, Bogunovic O, Weiss RD. 2015. Alcohol use disorders in pregnancy. *Harv Rev Psychiatry.* 23:112–121.
  56. DeVille KA, Kopelman LM. 1998. Moral and social issues regarding pregnant women who use and abuse drugs. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 25:237–254.
  57. DeVito EE, Worhunsy PD, Carroll KM, Rounsaville BJ, Kober H, Potenza MN. 2012. A preliminary study of the neural effects of behavioral therapy for substance use disorders. *Drug Alcohol Depend.* 122:228–235.
  58. Doi L, Cheyne H, Jepson R. 2014. Alcohol brief interventions in Scottish antenatal care: a qualitative study of midwives' attitudes and practices. *BMC Pregnancy Childbirth.* 14:170.
  59. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarsen TR. 1998. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ.* 317:839–843.
  60. Donoghue K, Elzerbi C, Saunders R, Whittington C, Pilling S, Drummond C. 2015. The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence, Europe versus the rest of the world: a meta-analysis. *Addiction.* 110:920–930.
  61. Duncan SD, Devlin LA. 2013. Use of baclofen for withdrawal in a preterm infant. *J Perinatol.* 33:327–328.
  62. Dutta N, Helton SG, Schwandt M, Zhu X, Momenan R, Lohoff FW. 2016. Genetic variation in the Vesicular Monoamine Transporter 1 (VMAT1/SLC18A1) gene and alcohol withdrawal severity. *Alcohol Clin Exp Res.* 40:474–481.
  63. Enato E, Moretti M, Koren G. 2011. The fetal safety of benzo-diazepines: an updated meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 33:46–48.
  64. Ethen MK, Ramadhani TA, Scheuerle AE, Canfield MA, Wyszynski DF, Druschel CM, Romitti PA, National Birth Defects Prevention Study. 2009. Alcohol consumption by women before and during pregnancy. *Matern Child Health J.* 13:274–285.
  65. Eyer F, Schreckenberg M, Hecht D, Adorjan K, Schuster T, Felgenhauer N, Pfab R, Strubel T, Zilker T. 2011. Carbamazepine and valproate as adjuncts in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a retrospective cohort study. *Alcohol.* 46:177–184.
  66. Farid WO, Lawrence AJ, Krstew EV, Tait RJ, Hulse GK, Dunlop SA. 2012. Maternally administered sustained-release naltrexone in rats affects offspring neurochemistry and behaviour in adulthood. *PLoS One.* 7:e52812.
  67. Fleming MF, Balousek SL, Grossberg PM, Mundt MP, Brown D, Wiegand JR, Zakletskaia LI, Saewyc EM. 2010. Brief physician advice for heavy drinking college students: a randomized controlled trial in college health clinics. *J Stud Alcohol Drugs.* 71:23–31.
  68. Floyd RL, Sobell M, Velasquez MM, Ingersoll K, Nettleman M, Sobell L, Mullen PD, Ceperich S, von Sternberg K, Bolton B, et al. 2007. Preventing alcohol-exposed pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Prev Med.* 32:1–10.
  69. Forgy A, Hein J, Volkmar K, Winter M, Richter C, Heinz A, Muller CA. 2012. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Alcohol.* 47:149–155.
  70. Freeman EH, Delaney RM. 2016. Neonatal Baclofen withdrawal: a case report of an infant presenting with severe feeding difficulties. *J Pediatr Nurs.* 31:346–349.
  71. Freyhagen R, Backonja M, Schug S, Lyndon G, Parsons B, Watt S, Behar R. 2016. Pregabalin for the treatment of drug and alcohol withdrawal symptoms: a comprehensive review. *CNS Drugs.* 30:1191–1200.
  72. Fujii H, Goel A, Bernard N, Pistelli A, Yates LM, Stephens S, Han JY, Matsui D, Etwell F, Einarsen TR, et al. 2013. Pregnancy outcomes following gabapentin use: results of a prospective comparative cohort study. *Neurology.* 80: 1565–1570.
  73. Gahr M, Franke B, Freudenmann RW, Kollef MA, Schonfeldt-Lecuona C. 2013. Concerns about pregabalin: further experience with its potential of causing addictive behavior. *J Addict Med.* 7:147–149.
  74. Gardner RJ, Clarkson JE. 1981. A malformed child whose previously alcoholic mother had taken disulfiram. *N Z Med J.* 2593:184–186.
  75. Gebara CF, Bhona FM, Ronzani TM, Lourenco LM, Noto AR. 2013. Brief intervention and decrease of alcohol consumption among women: a systematic review. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 8:31.
  76. Gentile S. 2014. Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: a systematic review with regulatory repercussions. *CNS Spectr.* 19:305–315.
  77. Gianoulakis C. 1989. The effect of ethanol on the biosynthesis and regulation of opioid peptides. *Experientia.* 45: 428–435.
  78. Gianoulakis C, de Waele JP, Thavundayil J. 1996. Implication of the endogenous opioid system in excessive ethanol consumption. *Alcohol.* 13:19–23.
  79. Gidaj A, Acs N, Banhidj F, Czeizel AE. 2008. A study of the effects of large doses of medazepam used for self-poisoning in 10 pregnant women on fetal development. *Toxicol Ind Health.* 24:61–68.
  80. Gillberg C. 1977. Floppy infant syndrome and maternal diazepam. *Lancet.* 2:244.
  81. Goldkamp J, Blaskiewicz R, Myles T. 2011. Stiff person syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol.* 118:454–457.
  82. Guelinckx I, Devlieger R, Vansant G. 2011. Alcohol during pregnancy and lactation: recommendations versus real intake. *Arch Public Health.* 68:134–142.
  83. Handmaker NS, Miller WR, Manicke M. 1999. Findings of a pilot study of motivational interviewing with pregnant drinkers. *J Stud Alcohol.* 60:285–287.
  84. Hans SL. 1999. Demographic and psychosocial characteristics of substance-abusing pregnant women. *Clin Perinatol.* 26: 55–74.
  85. Harris SK, Knight JR. 2014. Putting the screen in screening: technology-based alcohol screening and brief interventions in medical settings. *Alcohol Res.* 36:63–79.
  86. Harrison P, Sidebottom A. 2009. Alcohol and drug use before and during pregnancy: an examination of use patterns and predictors of cessation. *Matern Child Health J.* 13: 386–394.
  87. Heberlein A, Leggio L, Stichtenoth D, Hillemecher T. 2012. The treatment of alcohol and opioid dependence in pregnant women. *Curr Opin Psychiatry.* 25:559–564.
  88. Heinz A, Rommelspacher H, Graf KJ, Kurten I, Otto M, Baumgartner A. 1995. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis, prolactin, and cortisol in alcoholics during withdrawal and after three weeks of abstinence: Comparison with healthy control subjects. *Psychiatry Res.* 56:81–95.
  89. Helmbrecht GD, Hoskins IA. 1993. First trimester disulfiram exposure: report of two cases. *Am J Perinatol.* 10:5–7.
  90. Henderson J, Gray R, Brocklehurst P. 2007. Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. *BJOG.* 114:243–252.
  91. Hettaema J, Steele J, Miller WR. 2005. Motivational interviewing. *Annu Rev Clin Psychol.* 1:91–111.
  92. Himes SK, Dukes KA, Tripp T, Petersen JM, Raffo C, Burd L, Odendaal H, Elliott AJ, Herold D, Signore C, et al. 2015. Clinical sensitivity and specificity of meconium fatty acid ethyl ester, ethyl glucuronide, and ethyl sulfate for detecting maternal drinking during pregnancy. *Clin Chem.* 61: 523–532.
  93. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, Habecker E, Glassman L, Wong SL, Wyszynski DF. 2008. Increased frequency of iso-lated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology.* 70:2152–2158.
  94. Hulse GK, O'Neill G, Pereira C, Brewer C. 2001. Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal naltrexone exposure. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 41:424–428.
  95. Ingersoll KS, Ceperich SD, Hettaema JE, Farrell-Carnahan L, Penberthy JK. 2013. Preconceptional motivational interviewing interventions to reduce alcohol-exposed pregnancy risk. *J Subst Abuse Treat.* 44:407–416.
  96. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. 2002. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv.* 53:39–49.
  97. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, de Jong-van den Berg L, EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. 2010. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations, systematic review and case-control study. *BMJ.* 341:c6581.
  98. Jesse S, Br athen G, Ferrara M, Keindl M, Ben-Menachem E, Tanasescu R, Brodtkorb E, Hillbom M, Leone MA, Ludolph AC. 2017. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations and management. *Acta Neurol Scand.* 135: 4–16.
  99. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, Kim MM, Shanahan E, Gass CE, Rowe CJ, et al. 2014. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 311:1889–1900.
  100. Jones LA. 2011. Systematic review of alcohol screening tools for use in the emergency department. *Emerg Med J.* 28: 182–191.
  101. Jones KL, Chambers CD, Hill LL, Hull AD, Riley EP. 2006. Alcohol use in pregnancy: inadequate recommendations for an increasing problem. *BJOG.* 113:967–968.
  102. Joya X, Mazarico E, Ramis J, Pacifici R, Salat-Batlle J, Mortali C, Garcia-Algar O, Pichini S. 2016. Segmental hair analysis to assess effectiveness of single-session motivational intervention to stop ethanol use during pregnancy. *Drug Alcohol Depend.* 158:45–51.
  103. Kallen B, Borg N, Reis M. 2013. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel).* 6:1221–1286.
  104. Keating GM. 2014. Sodium oxybate: a review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in the maintenance of abstinence in alcohol dependence. *Clin Drug Investig.* 34: 63–80.
  105. Kellogg C, Tervo D, Ison J, Parisi T, Miller RK. 1980. Prenatal exposure to diazepam alters behavioral development in rats. *Science.* 207:205–207.
  106. Kelly Y, Iacovou M, Quigley MA, Gray R, Wolke D, Kelly J, Sacker A. 2013. Light drinking versus abstinence in pregnancy – behavioural and cognitive outcomes in 7-year-old children: a longitudinal cohort study. *BJOG.* 120: 1340–1347.
  107. Kelly E, Hulse G. 2017. A retrospective cohort study of birth outcomes in neonates exposed to naltrexone in utero: a comparison with methadone-, buprenorphine- and non-opioid-exposed neonates. *Drugs.* 77:1211–1219.
  108. Keshet GI, Weinstock M. 1995. Maternal naltrexone prevents morphological and behavioral alterations induced in rats by prenatal stress. *Pharmacol Biochem Behav.* 50:413–419.
  109. Kieviet N, Dolman KM, Honig A. 2013. The use of psycho-tropic medication during pregnancy: how about the new-born?. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 9:1257–1266.
  110. Kleber HD, Weiss RD, Anton RF, Jr, George TP, Greenfield SF, Kosten TR, O'Brien CP, Rounsaville BJ, Strain EC, Ziedonis DM, et al. 2007. Treatment of patients with substance use disorders, second edition. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry.* 164:5–123.
  111. Krupitsky EM, Rudenko AA, Burakov AM, Slavina TY, Grinenko AA, Pittman B, Gueorgieva R, Petrakis IL, Zvartau EE, Krystal JH. 2007. Antiglutamatergic strategies for ethanol detoxification: comparison with placebo and diazepam. *Alcohol Clin Exp Res.* 31:604–611.
  112. Kypri K, Langlely JD, Saunders JB, Cashell-Smith ML. 2007. Assessment may conceal therapeutic benefit: findings from a randomized controlled trial for hazardous drinking. *Addiction.* 102:62–70.
  113. Laegreid L, Hagberg G, Lundberg A. 1992. Neurodevelopment in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines – a prospective study. *Neurodevelopment.* 23:60–67.
  114. Lamy S, Hennart B, Houivet E, Dulaurent S, Delavenne H, Benichou J, Allorge D, Marret S, Thibaut F, for the Perinatal network of Upper-Normandy. 2017. Assessment of tobacco, alcohol and cannabinoid metabolites in 645 meconium samples of newborns compared to maternal self-reports. *J Psychiatr Res.* 90:86–93.
  115. Lamy S, Laquaille X, Thibaut F. 2015. Consequences of tobacco, cocaine and cannabis consumption during pregnancy on the pregnancy itself, on the newborn and on child development: a review. *Encephale.* 41:13–20.

117. Lamy S, Thibaut F. 2010. Etat des lieux de la consommation de substances psychoactives par les femmes enceintes. *Encephale*. 36:33–38.
118. Lamy S, Thibaut F. 2011. Biological markers of exposure of foetus to alcohol during pregnancy. In: Hoffman JD, ed. *Pregnancy and alcohol consumption. Public Health in the 21st century*. Inc New York, USA: Nova Science Publishers; Ch 15, p. 347–358.
119. Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J, Burd L, Popova S. 2017. Global prevalence of fetal alcohol spectrum disorder among children and youth: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 171:948–956.
120. Lange S, Shield K, Koren G, Rehm J, Popova S. 2014. A comparison of the prevalence of prenatal alcohol exposure obtained via maternal self-reports versus meconium test-ing: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 14:127.
121. Latino-Martel P, Arwidson P, Ancellin R, Druessne-Pecollo N, Hercberg S, Le Quellec-Nathan M, Le-Luong T, Maraninchi D. 2011. Alcohol consumption and cancer risk: revisiting guidelines for sensible drinking. *CMAJ*. 183:1861–1865.
122. Lechat P. 1966. Toxicological and pharmacological properties of clomethiazole. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 192: 15–22.
123. Lemoine P, Housseau H, Borteyru JP, Menuet JC. 1968. Les enfants de parents alcooliques – anomalies observees: a propos de 127 cas. *Ouest Med*. 21:476–482.
124. Leone MA, Vigan-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F. 2010. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database Syst Rev*. (2):CD006266.
125. Lingford-Hughes AR, Welch S, Nutt DJ. 2004. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 18:293–335.
126. Liu J, Wang LN. 2017. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 20:CD008502.
127. Lundin A, Hallgren M, Balliu N, Forsell Y. 2015. The use of alcohol use disorders identification test (AUDIT) in detecting alcohol use disorder and risk drinking in the general population: validation of AUDIT using schedules for clinical assessment in neuropsychiatry. *Alcohol Clin Exp Res*. 39:158–165.
128. Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW. 2013. Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction*. 108:275–293.
129. Maldonado JR, Sher Y, Das S, Hills-Evans K, Frenklach A, Lolak S, Talley R, Neri E. 2015. Prospective Validation Study of the Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale (PAWSS) in medically ill inpatients: a new scale for the prediction of complicated alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol*. 50:509–518.
130. Mårdby AC, Lupattelli A, Hensing G, Nordeng H. 2017. Consumption of alcohol during pregnancy-A multinational European study. *Women Birth*. 30:e207–e213.
131. May PA, Baete A, Russo J, Elliott AJ, Blankenship J, Kalberg WO, Buckley D, Brooks M, Hasken J, Abdul-Rahman O, et al. 2014. Prevalence and characteristics of fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*. 134:855–866.
132. May PA, Gossage JP, Kalberg WO, Robinson LK, Buckley D, Manning M, Hoyme HE. 2009. Prevalence and epidemiologic characteristics of FASD from various research methods with an emphasis on recent in-school studies. *Dev Disabil Res Rev*. 15:176–192.
133. May PA, Hasken JM, Blankenship J, Marais AS, Joubert B, Cloete M, de Vries MM, Barnard M, Botha I, Roux S, et al. 2016. Breastfeeding and maternal alcohol use: prevalence and effects on child outcomes and fetal alcohol spectrum disorders. *Reprod Toxicol*. 63:13–21.
134. Mayfield D, McLeod G, Hall P. 1974. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry*. 131:1121–1123.
135. Mayo-Smith MF. 1997. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *JAMA*. 278:144–151.
136. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, Jara G, Kasser C, Melbourne J. Working Group on the Management of Alcohol Withdrawal Delirium, Practice Guidelines Committee, American Society of Addiction Medicine. 2004. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med*. 164: 2068–2012. Erratum in: *Arch Intern Med*. 164(18):2068.
137. McDonough M, Kennedy N, Glasper A, Bearn J. 2004. Clinical features and management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal: a review. *Drug Alcohol Depend*. 75:3–9.
138. McElhatton PR. 1994. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol*. 8:461–475.
139. McLaughlin PJ, Tobias SW, Lang CM, Zagon IS. 1997. Chronic exposure to the opioid antagonist naltrexone during pregnancy: maternal and offspring effects. *Physiol Behav*. 62:501–508.
140. McLellan AT, Kushner H, Metzger D, Peters R, Smith I, Grissom G, Pettinati H, Argeriou M. 1992. The fifth edition of the addiction severity index. *J Subst Abuse Treat*. 9: 199–213.
141. Menecier D, Thomas M, Arvers P, Corberand D, Sinayoko L, Bonnefoy S, Harnois F, Thiolet C. 2008. Factors predictive of complicated or severe alcohol withdrawal in alcohol dependent inpatients. *Gastroenterol Clin Biol*. 32:792–797.
142. Miller WR, Rollnick S. 1991. *Motivational interviewing: preparing people to change addictive behavior*. New York: Guilford Press. 348p.
143. Mo Y, Thomas MC, Laskey CS, Shcherbakova N, Bankert ML, Halloran RH. 2018. Current practice patterns in the management of alcohol withdrawal syndrome. *P T*. 43: 158–162.
144. Molgaard-Nielsen D, Hviid A. 2011. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA*. 305:1996–2002.
145. Molina JC, Spear NE, Spear LP, Mennella JA, Lewis MJ. 2007. The International Society for Developmental Psychobiology 39th Annual Meeting Symposium: alcohol and development: beyond fetal alcohol syndrome. *Dev Psychobiol*. 49:227–242.
146. Montag AC, Brodine SK, Alcaraz JE, Clapp JD, Allison MA, Calac DJ, Hull AD, Gorman JR, Jones KL, Chambers CD. 2015a. Preventing alcohol-exposed pregnancy among an American Indian/Alaska Native population: effect of a screening, brief intervention, and referral to treatment intervention. *Alcohol Clin Exp Res*. 39:126–135.
147. Montag AC, Brodine SK, Alcaraz JE, Clapp JD, Allison MA, Calac DJ, Hull AD, Gorman JR, Jones KL, Chambers CD. 2015b. Effect of depression on risky drinking and response to a screening, brief intervention, and referral to treatment intervention. *Am J Public Health*. 105:1572–1576.
148. Moran LR, Almeida PG, Worden S, Huttner KM. 2004. Intrauterine baclofen exposure: a multidisciplinary approach. *Pediatrics*. 114:e267–e269.
149. Morrell MJ. 1996. The new antiepileptic drugs and women: efficacy, reproductive health, pregnancy, and fetal outcome. *Epilepsia*. 37:S34–S44.
150. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Pearsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGuivern RC, Morrison PJ, Craig J. 2006. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 77: 193–198.
151. Mostacci B, Poluzzi E, D'Alessandro R, Cocchi G, Tinuper P. on behalf of the ESPEA Study Group. 2018. Adverse pregnancy outcomes in women exposed to gabapentin and pregabalin: data from a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 89:223–223.
152. Muller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Kruger C, Sticker A, Beck A, Wernecke K-D, Hellweg R, Heinz A. 2015. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 25:1167–1177.
153. Mutschler J, Kiefer F. 2013. Mechanism of action of disulfiram and treatment optimization in prevention of recurrent alcoholism. *Praxis*. 102:139–146.
154. Myrick H, Malcolm R, Randall PK, Boyle E, Anton RF, Becker HC, Randall CL. 2009. A double-blind trial of gabapentin versus lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*. 33:1582–1588.
155. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2008. Antenatal care routine care for the healthy pregnant woman. Available at: [accessed 2009 Apr 24] <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG62FullGuidelineCorrectedJune2008.pdf>.
156. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2011. Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. Manchester, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence.
157. Nilsen P, Holmqvist M, Bendtsen P, Hultgren E, Cedergren M. 2010. Is questionnaire-based alcohol counseling more effective for pregnant women than standard maternity care? *Women's Health*. 19:161–167.
158. Nora AH, Nora JJ, Blu J. 1977. Limb-reduction anomalies in infants born to disulfiram-treated alcoholic mothers. *Lancet*. 2:664.
159. Norstedt Wikner B, Stiller CO, Bergman U, Asker C, Källen B. 2007. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: Neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Safe*. 16:1203–1210.
160. Ntasi C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JP. 2005. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. CD005063.
161. O'Connor MJ, Whaley SE. 2007a. Brief intervention for alcohol use by pregnant women. *Am J Public Health*. 97: 252–258.
162. O'Connor MJ, Whaley SE. 2007b. Health care provider advice and risk factors associated with alcohol consumption following pregnancy recognition. *Am J Public Health*. 97: 252–258.
163. O'Leary CM, Bower C. 2012. Guidelines for pregnancy: what's an acceptable risk, and how is the evidence (finally) shaping up? *Drug Alcohol Rev*. 31:170–183.
164. Odlag BL, Gual A, DeCourcy J, Perry R, Pike J, Heron L, Rehm J. 2016. Alcohol Dependence, Co-occurring Conditions and Attributable Burden. *Alcohol*. 51:201–209.
165. Oh S, Reingle Gonzalez JM, Salas-Wright CP, Vaughn MG, DiNitto DM. 2017. Prevalence and correlates of alcohol and tobacco use among pregnant women in the United States: evidence from the NSDUH 2005–2014. *Prev Med*. 97:93–99.
166. Ondersma SJ, Beatty JR, Svikis DS, Strickler RC, Tzilos GK, Chang G, Divine GW, Taylor AR, Sokol RJ. 2015. Computer-delivered screening and brief intervention for alcohol use in pregnancy: a pilot randomized trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 39:1219–1226.
167. Ornoy A, Ergaz Z. 2010. Alcohol abuse in pregnant women: effects on the fetus and newborn, mode of action and maternal treatment. *Int J Environ Res Public Health*. 7: 364–379.
168. Osterman RL, Carle AC, Ammerman RT, Gates D. 2014. Single-session motivational intervention to decrease alcohol use during pregnancy. *J Subst Abuse Treat*. 47:10–19.
169. Painter A, Williams AD, Burd L. 2012. Fetal alcohol spectrum disorders- implications for child neurology, part 1: pre-natal exposure and dosimetry. *J Child Neurol*. 27:258–263.
170. Palpacuer C, Duprez R, Huneau A, Locher C, Boussageon R, Laviolle B, Naudet F. 2018. Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. *Addiction*. 113(2): 220–237.
171. Pani PP, Trogu E, Pacini M, Maremmanni I. 2014. Anticonvulsants for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 13:CD008544.
172. Payne JM, Watkins RE, Jones HM, Reibel T, Mutch R, Wilkins AA, Whitlock J, Bower C. 2014. Midwives' knowledge, attitudes and practice about alcohol exposure and the risk of fetal alcohol spectrum disorder. *BMC Pregnancy Childbirth*. 14:377.
173. Penberthy JK, Hook JN, Hetteema J, Farrell-Carnahan L, Ingersoll K. 2013. Depressive symptoms moderate treatment response to brief intervention for prevention of alcohol exposed pregnancy. *J Subst Abuse Treat*. 45: 335–342.
174. Perry EC. 2014. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. *CNS Drugs*. 28:401–410.
175. Platt L, Melendez-Torres GJ, O'Donnell A, Bradley J, Newbury-Birch D, Kaner E, Ashton C. 2016. How effective are brief interventions in reducing alcohol consumption: do the setting, practitioner group and content matter? Findings from a systematic review and meta-regression analysis. *BMJ Open*. 6:e011473.
176. Plotka J, Narkowicz S, Polkowska Z, Biziuk M, Namiesnik J. 2014. Effects of addictive substances during pregnancy and infancy and their analysis in biological materials. *Rev Environ Contam Toxicol*. 227:55–77.
177. Popova S, Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J. 2017. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 5:e290–e299.
178. Prescribe Int. 2015. Baclofen and pregnancy: birth defects and withdrawal symptoms. *Prescribe Int*. 24:214.
179. Ratnayaka BD, Dhaliwal H, Watkin S. 2001. Drug points: Neonatal convulsions after withdrawal of baclofen. *BMJ*. 323:85.
180. Rayburn WF, Bogenschutz MP. 2004. Pharmacotherapy for pregnant women with addictions. *Am J Obstet Gynecol*. 191:1885–1897.
181. Reitmauer PJ, Callanan NP, Farber RA, Aylsworth AS. 1997. Aylsworth ASPrenatal exposure to disulfiram implicated in the cause of malformations in discordant monozygotic twins. *Teratology*.



- 56:358–362.
182. Rementier JL, Bhatt K. 1977. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. *J Pediatr*. 90:123–126.
  183. Rendall-Mkosi K, Morojele N, London L, Moodley S, Singh C, Girdler-Brown B. 2013. A randomized controlled trial of motivational interviewing to prevent risk for an alcohol-exposed pregnancy in the Western Cape, South Africa. *Addiction*. 108:725–732.
  184. Reus VI, Fochtmann LJ, Bukstein O, Eylar AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Mahoney J, Pasic J, Weaver M, Wills CD, et al. 2018. The American Psychiatric Association practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder. *Am J Psychiatry*. 175: 86–90.
  185. Reynolds KD, Coombs DW, Lowe JB, Peterson PL, Gayoso E. 1995. Evaluation of a self-help program to reduce alcohol consumption among pregnant women. *Int J Addict*. 30: 427–443.
  186. Robinson M, Oddy WH, McLean NJ, Jacoby P, Pennell CE, de Klerk NH, Zubrick SR, Stanley FJ, Newnham JP. 2010. Low-moderate prenatal alcohol exposure and risk to child behavioural development: a prospective cohort study. *BJOG*. 117:1139–1150.
  187. Rolland B, Paille F, Gillet C, Rigaud A, Moirand R, Dano C, Dematteis M, Mann K, Aubin HJ. 2016. Pharmacotherapy for alcohol dependence: the 2015 recommendations of the French Alcohol Society, issued in partnership with the European Federation of Addiction Societies. *CNS Neurosci Ther*. 22:25–37.
  188. Roozen S, Peters GJ, Kok G, Townend D, Nijhuis J, Curfs L. 2016. Worldwide prevalence of fetal alcohol spectrum disorders: a systematic literature review including meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 40:18–32.
  189. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Leher P, Vecchi S, Soyka M. 2010a. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. (9):CD004332.
  190. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisuranont M, Soyka M. 2010b. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. (12): CD001867.
  191. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2006. Alcohol consumption and the outcomes of pregnancy (RCOG Statement, No.5). London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
  192. Russell M, Martier SS, Sokol RJ, Mudar P, Jacobson S, Jacobson J. 1996. Detecting risk drinking during pregnancy: a comparison of four screening questionnaires. *Am J Public Health*. 86:1435–1439.
  193. Rustembegovic A, Sofic E, Kroyer G. 2002. A pilot study of Topiramate (Topamax) in the treatment of tonic-clonic seizures of alcohol withdrawal syndromes. *Med Arh*. 56: 211–212.
  194. Saia KA, Schiff D, Wachman EM, Mehta P, Vilkins A, Sia M, Price J, Samura T, DeAngelis J, Jackson CV, et al. 2016. Caring for pregnant women with opioid use disorder in the USA: Expanding and improving treatment. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 5:257–263.
  195. Sarai M, Tejani AM, Chan AH, Kuo IF, Li J. 2013. Magnesium for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 6: CD008358.
  196. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. 1993. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction*. 88:791–804.
  197. Saxen I, Saxen L. 1975. Associations between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet*. 306:498.
  198. Saxon AJ, Sloan KL, Reoux J, Haver VM. 1998. Disulfiram use in patients with abnormal liver function test results. *J Clin Psychiatry*. 59:313–316.
  199. Schorling JB. 1993. The prevention of prenatal alcohol use: a critical analysis of intervention studies. *J Stud Alcohol*. 54: 261–267.
  200. Sedgh G, Singh S, Hussain R. 2014. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud Fam Plann*. 45:301–314.
  201. Selzer ML, Vinokur A, van Rooijen L. 1975. A self-administered Short Michigan Alcoholism Screening Test (SMAST). *J Stud Alcohol*. 36:117–126.
  202. Skagerstrom J, Chang G, Nilsen P. 2011. Predictors of drinking during pregnancy: a systematic review. *J Womens Health*. 20:901–913.
  203. Skinner MD, Lahmek P, Pham H, Aubin HJ. 2014. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *PLoS One*. 9:e87366.
  204. Sokol RJ, Martier SS, Ager W. 1989. The T-ACE questions: practical prenatal detection of risk-drinking. *Am J Obstet Gynecol*. 160:863–868.
  205. Soyka M, Kranzler HR, Hesselbrock V, Kasper S, Mutschler J, Moller H-J, & the WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Substance Use Disorders. 2017. Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, Part 1: Alcoholism, first revision. *World J Biol Psychiatry*. 18:86–119.
  206. Stade BC, Bailey C, Dzendoletas D, Sgro M, Dowswell T, Bennett D. 2009. Psychological and/or educational interventions for reducing alcohol consumption in pregnant women and women planning pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 15:CD004228.
  207. Stika L, Elisova K, Honzakova L, Hrochova H, Plechatova H, Strnadova J, Skop B, Svihovec J, Vachova M, Vinar O. 1990. Effects of drug administration in pregnancy on children's school behaviour. *Pharm Weekbl Sci*. 12: 252–255.
  208. Streissguth A, Barr H, Kogan J, Bookstein F. 1997. Primary and secondary disabilities in fetal alcohol syndrome. In: Streissguth A, Kanter J, editors. *The challenge of fetal alcohol syndrome: overcoming secondary disabilities*. Seattle: University of Washington Press.
  209. Substance Abuse and Mental Health Services Administration and National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (SAMHSA). 2015. Medication for the Treatment of Alcohol Use Disorder: A Brief Guide. HHS Publication No. (SMA) 15-4907. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
  210. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. 1989. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict*. 84:1353–1357.
  211. Sutter-Dallay AL, Riecher-Rossler A. 2016. Psychotropic drugs and the perinatal period. In: Sutter-Dallay AL, Glangeaud-Freudenthal NM-C, Riecher-Rossler A, editors. *Joint care of parents and infants in perinatal psychiatry*. Berlin, Heidelberg: Springer; p. 79–92.
  212. Thompson A, Owens L, Richardson P, Pirmohamed M. 2017. Systematic review: baclofen dosing protocols for alcohol use disorders used in observational studies. *Neuropsychopharmacol*. 27:1077–1089.
  213. Thompson BL, Levitt P, Stanwood GD. 2009. Prenatal exposure to drugs: effects on brain development and implications for policy and education. *Nat Rev Neurosci*. 10: 303–312.
  214. Tzilos GK, Sokol RJ, Ondersma SJ. 2011. A randomized phase I trial of a brief computer-delivered intervention for alcohol use during pregnancy. *J Womens Health (Larchmt)*. 20:1517–1524.
  215. Ungur LA, Neuner B, John S, Wernecke K, Spies C. 2013. Prevention and therapy of alcohol withdrawal on intensive care units: systematic review of controlled trials. *Alcohol Clin Exp Res*. 37:675–686.
  216. Van Munster BC, Korevaar JC, de Rooij SE, Levi M, Zwinderman AH. 2007. Genetic polymorphisms related to delirium tremens: a systematic review. *Alcohol Clin Exp Res*. 31:177–184.
  217. Vaughn AJ, Carzoli RP, Sanchez-Ramos L, Murphy S, Khan N, Chiu T. 1993. Community-wide estimation of illicit drug use in delivering women: prevalence, demographics, and associated risk factors. *Obstet Gynecol*. 82:92–96.
  218. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. 2014. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol*. 261: 579–588.
  219. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, Reynen E, Soobiah C, Thavorn K, Hutton B, et al. 2017. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med*. 15:95.
  220. Viggedal G, Hagberg BS, Laegreid L, Aronsson M. 1993. Mental development in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines—a prospective study. *J Child Psychol Psychiatry*. 34:295–305.
  221. Waye C, Wong M, Lee S. 2015. Implementation of a CIWA-Ar alcohol withdrawal protocol in a veterans hospital. *South Med J*. 108:23–28.
  222. Weatherby SJ, Woolner P, Clarke CE. 2004. Pregnancy in stiff-limb syndrome. *Mov Disord*. 19:852–854.
  223. Weinberg J, Sliwowska JH, Lan N, Hellems KG. 2008. Prenatal alcohol exposure: foetal programming, the hypo-thalamic-pituitary-adrenal axis and sex differences in outcome. *J Neuroendocrinol*. 20:470–488.
  224. Wendell AD. 2013. Overview and epidemiology of substance abuse in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 56:91–96.
  225. Whitehall JS. 2007. National guidelines on alcohol use during pregnancy: a dissenting opinion. *Med J Aust*. 186:35–37.
  226. Williams N. 2014. The CAGE questionnaire. *Occup Med (Lond)*. 64:473–474.
  227. Windham GC, Von Behren J, Fenster L, Schaefer C, Swan SH. 1997. Moderate maternal alcohol consumption and risk of spontaneous abortion. *Epidemiology*. 8:509–514.
  228. Winhusen T, Kropp F, Babcock D, Hogue D, Erickson SJ, Renz C, Rau L, Lewis D, Leimberger J, Somoza E. 2008. Motivational enhancement therapy to improve treatment utilization and outcome in pregnant substance users. *J Subst Abuse Treat*. 35:161–173.
  229. Winterfeld U, Merlob P, Baud D, Rousson V, Panchaud A, Rothuizen LE, Bernard N, Vial T, Yates LM, Pistelli A, et al. 2016. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology*. 86: 2251–2257.
  230. Włodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, Finnell RH. 2012. Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *Am J Med Genet A*. 158A:2071–2090.
  231. World Health Organization (WHO). 1992. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines 10th Revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization.
  - 232.
  233. World Health Organization (WHO). 2014. Guidelines for the identification and management of substance use and substance use disorders in pregnancy. Geneva: World Health Organization.
  234. Wright TE, Terplan M, Ondersma SJ, Boyce C, Yonkers K, Chang G, Creanga AA. 2016. The role of screening, brief intervention, and referral to treatment in the perinatal period. *Am J Obstet Gynecol*. 215:539–547.
  235. Yeganeh N, Dillavou C, Simon M, Gorbach P, Santos B, Fonseca R, Saraiva J, Melo M, Nielsen-Saines K. 2013. Audio computer-assisted survey instrument versus face-to-face interviews: optimal method for detecting high-risk behaviour in pregnant women and their sexual partners in the south of Brazil. *Int J STD AIDS*. 24:279–285.
  236. Yerby MS. 2003. Management issues for women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology*. 61:S23–S26.
  237. Yonkers KA, Forray A, Howell HB, Gotman N, Kershaw T, Rounsaville BJ, Carroll KM. 2012. Motivational enhancement therapy coupled with cognitive behavioral therapy versus brief advice: a randomized trial for treatment of hazardous substance use in pregnancy and after delivery. *Gen Hosp Psychiatry*. 34:439–449.
  238. Yonkers KA, Gilstad-Hayden K, Forray A, Lipkind HS. 2017. Association of panic disorder, generalized anxiety disorder, and benzodiazepine treatment during pregnancy with risk of adverse birth outcomes. *JAMA Psychiatry*. 74:1145–1152.
  239. Yonkers KA, Gotman N, Kershaw T, Forray A, Howell HB, Rounsaville BJ. 2010. Screening for prenatal substance use: development of the substance use risk profile-pregnancy scale. *Obstet Gynecol*. 116:827–833.
  240. Zagon IS, Tobias SW, Hytrek SD, McLaughlin PJ. 1998. Opioid receptor blockade throughout prenatal life confers long-term insensitivity to morphine and alters mu opioid receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. 59:201–207.