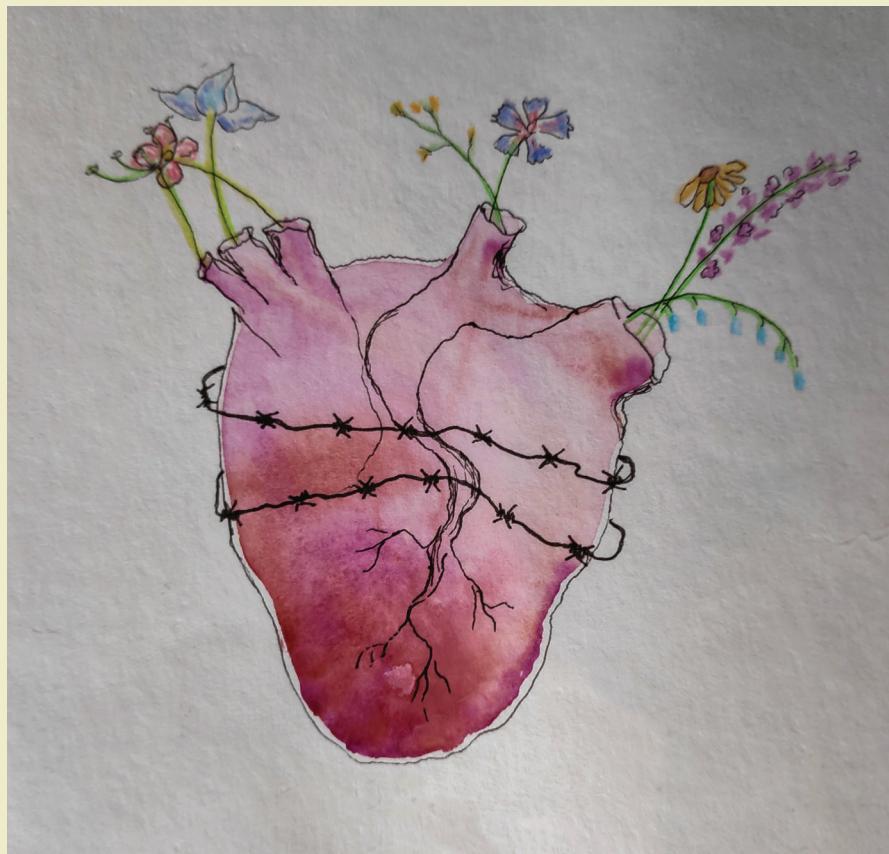


ISSN 1648-293X

# BIOLOGICAL PSYCHIATRY AND PSYCHOPHARMACOLOGY

## BIOLOGINĖ PSICHIATRIJA IR PSICHOFARMAKOLOGIJA

Vol. 21, No 2, 2019, December  
T. 21, Nr. 2, 2019 m. gruodis





**EDITOR-IN-CHIEF**  
Adomas BUNEVIČIUS, Kaunas, Lithuania

**VYRIAUSIASIS REDAKTORIUS**  
Adomas BUNEVIČIUS, Kaunas, Lithuania

**FIELD EDITORS**

Clinical Psychiatry  
Leo SHER, New York, USA

General hospital psychiatry  
Vesta STEIBLIENĖ, Kaunas, Lithuania

Psychopharmacology  
Jaanus HARRO, Tartu, Estonia

Addictions Psychiatry  
Emilis SUBATA, Vilnius, Lithuania

**SRITIES REDAKTORIAI**

Klinikinės psichiatrijos  
Leo SHER, New York, JAV

Somatopsichiatrijos  
Vesta STEIBLIENĖ, Kaunas, Lietuva

Psichofarmakologijos  
Jaanus HARRO, Tartu, Estija

Priklasomybių psichiatrijos  
Emilis SUBATA, Vilnius, Lietuva

**REGIONAL EDITORS**

For Latvia  
Elmars RANCANS, Riga, Latvia

For Lithuania  
Arūnas GERMANAVIČIUS, Vilnius, Lithuania

For Poland  
Wieslaw J. CUBALA, Gdansk, Poland

**REGIONINIAI REDAKTORIAI**

Latvijai  
Eelmars RANCANS, Ryga, Latvija

Lietuvai  
Arūnas GERMANAVIČIUS, Vilnius, Lietuva

Lenkijai  
Wieslaw J. CUBALA, Gdanskas, Lenkija

**ASSISTANTS EDITORS**

Aurelijus PODLIPSKYTĘ, Palanga, Lithuania

Inesa BIRBILAITĖ, Kaunas, Lithuania

Vilma LIAUGAUDAITĖ, Palanga, Lithuania

**ATSAKINGIEJI REDAKTORIAI**

Aurelijus PODLIPSKYTĘ, Palanga, Lietuva

Inesa BIRBILAITĖ, Kaunas, Lietuva

Vilma LIAUGAUDAITĖ, Palanga, Lietuva

**EDITORIAL BOARD**

Virginija ADOMAITIENĖ, Kaunas, Lithuania

Lembit ALLIKMETS, Tartu, Estonia

Julija BROŽAITIENĖ, Palanga, Lithuania

Julius BURKAUSKAS, Palanga, Lithuania

Gintautas DAUBARAS, Vilnius, Lithuania

Vytenis P. DELTUVA, Kaunas, Lithuania

Antanas GOŠTAUTAS, Kaunas, Lithuania

Alicja JUSKIENĖ, Palanga, Lithuania

Vanda LIESIENĖ, Kaunas, Lithuania

Julius NEVERAUSKAS, Kaunas, Lithuania

Artūras PETRONIS, Toronto, Canada

Sigita PLIOPLYS, Chicago, Illinois, USA

Arthur J. PRANGE, Chapel Hill, North Carolina, USA

Daiva RASTENYTĖ, Kaunas, Lithuania

Palmira RUDALEVIČIENĖ, Vilnius, Lithuania

Kastytis ŠMIGELSKAS, Kaunas, Lithuania

Arimantas TAMAŠAUSKAS, Kaunas, Lithuania

Giedrius VARONECKAS, Palanga, Lithuania

**REDAKCINĖ KOLEGIJA**

Virginija ADOMAITIENĖ, Kaunas, Lietuva

Lembit ALLIKMETS, Tartu, Estija

Julija BROŽAITIENĖ, Palanga, Lietuva

Julius BURKAUSKAS, Palanga, Lietuva

Gintautas DAUBARAS, Vilnius, Lietuva

Vytenis P. DELTUVA, Kaunas, Lithuania

Antanas GOŠTAUTAS, Kaunas, Lietuva

Alicja JUŠKIENĖ, Palanga, Lietuva

Vanda LIESIENĖ, Kaunas, Lietuva

Julius NEVERAUSKAS, Kaunas, Lietuva

Artūras PETRONIS, Toronto, Kanada

Sigita PLIOPLYS, Čikaga, Illinois, JAV

Arthur J. PRANGE, Čapel Hillas, Šiaurės Karolina, JAV

Daiva RASTENYTĖ, Kaunas, Lietuva

Palmira RUDALEVIČIENĖ, Vilnius, Lietuva

Kastytis ŠMIGELSKAS, Kaunas, Lietuva

Arimantas TAMAŠAUSKAS, Kaunas, Lietuva

Giedrius VARONECKAS, Palanga, Lietuva

**LAYOUT**

Aurelijus PODLIPSKYTĘ

**MAKETUOTOJA**

Aurelijus PODLIPSKYTĘ

Oficialus Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos (LBPD) leidinys  
Remiamas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Neuromokslų instituto  
ir Palangos klinikos

**LEIDĖJAI**

Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos (LBPD)

Tvirtovės al. 90A LT-50154 Kaunas. Tel. (8 7) 331009, faksas (8 7) 331534

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Neuromokslų instituto

Elgesio medicinos laboratorija

Vydūno al. 4 LT-00135 Palanga. Tel. (8460) 30017

VIRŠELYJE – LSMU NI Palangos klinikos Streso ligų skyriaus paciento darbas, atliktas dailės terapijoje, dailės terapeutė-psichologė Raimonda Kasperavičienė

PUSLAPIS INTERNETE <http://biological-psychiatry.eu>

# C O N T E N T S

## T U R I N Y S

<b>EDITORIAL.....</b>	25
-----------------------	----

### RESEARCH REPORTS

**Laura Salciunaite, Linas Leonas**

The role of conditioning and expectancy in placebo: simulating caffeine effect on attentional functions.....26

### REVIEW

**Nijole Kazukauskiene**

Looking into risk factors of health-related quality of life in patients after acute coronary syndromes: a systematic review.....33

### CASE REPORTS

**Laura Maurusaityte, Kristina Butkute-Sliuoziene**

Psychiatric insights in persistent déjà vu : a case report.....38

**Karolina Laurinaitiene, Vesta Steibliene**

Young woman with confusion and cognitive impairment:  
a case report.....41

### COMMENTARY

**Julija Gecaitė, Julius Burkauskas, Vesta Steibliene**

Problematic Alcohol Use: A Call for Validated Screening  
Instruments in Lithuania.....46

### GYDIMO REKOMENDACIJOS

**Florence Thibaut , Abdeslam Chagraoui, Leslie Buckley,  
Florence Gressier, Javier Labad, Sandrine Lamy, Marc N.  
Potenza, Susan G. Kornstein, Marta Rondon, Anita Riecher-Rossler, Michael Soyka, Kim Yonkers ir Pasaulinės biologinės  
psichiatrijos draugijų federacijos Priklasomybių sutrikimų  
darbo grupės nariai**

Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos ir  
Tarptautinės moterų psichikos sveikatos asociacijos rekomendacijos  
nėščių moterų alkoholio vartojimo sutrikimams gydyti.....49

### PhD THESES

Audrius Alonderis "Sleep apnea in coronary artery  
disease patients: prevalence, cross-sectional predictors,  
association with left ventricular morphometry and  
function".....74

# Clinical challenges in General Hospital Psychiatry

General hospital psychiatry or psychiatric consultation in general hospital is an important part of mental health services. Psychiatrists work in close cooperation with other medical specialists (cardiologists, neurologists, endocrinologists, etc.) in diagnostic and treatment process. This conversation between mental health professionals and practitioners in other medical disciplines provides a better understanding of the meaning of psychiatric symptoms, helps to make the correct diagnosis, evaluate the effects of medical conditions on psychological functioning, and to prescribe the complex therapies that can provide better treatment outcomes for the patients.

This issue of the Journal of "Biologic Psychiatry and Psychopharmacology" presents review article, case reports and treatment guidelines that arises from close cross-talk between psychiatrists and other health specialists.

The review article focuses on interrelationship of psychiatric disorders and cardiovascular diseases. Researcher Nijole Kazukauskiene from Laboratory of Behavioral Medicine at Neuroscience Institute of Lithuanian University of Health Science (LUHS) in the systematic review looking into risk factors of health-related quality of life in patients after acute coronary syndromes. This topic is very important knowing that coronary artery disease continues to be the leading cause of death and disability in most countries worldwide and is a major contributor to heart failure progression. Researcher concluded that among patients with coronary artery disease, after heart failure such factors as depression and anxiety symptoms, lack of social support and Type D personality features have been found to have a negative effect on health-related quality of life. By the way- it has been summarized that stressful life events can affect biological systems such as the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune functioning.

Two cases reports are presenting by psychiatrists – residents Karolina Laurinaitiene and Laura Maurusaityte together with their clinical supervisors from Psychiatry Clinic at LUHS.

First case report presents clinical history of a 23-year-old man diagnosed with focal epilepsy and the experience of persistent symptoms of déjà vu. The patient was referred for psychiatric assessment due to suspected psychosis and a differential diagnosis was made between neurological and psychiatric disorder. This case again demonstrates the importance of cooperation between neurologists and psychiatrists in the treatment of patients with epilepsy syndromes.

The second case analyzes clinical history of 34-years-old women, who was admitted to psychiatric hospital for the treatment of psychotic episodes, confusion and cognitive impairment. The patient was misdiagnosed and unsuccessfully treated for two years before she was diagnosed autoimmune thyroid disease named Hashimoto's encephalopathy. This clinical case once again has drawn attention to the importance of endocrinological parameters, especially of thyroid axis function in terms of the development, course and recovery from mental disorders.

The research article of Laura Salciunaite and Linas Leonas (researchers from Health Research Institute and Department of Health Psychology at Faculty of Public Health, Medical Academy, LUHS) focuses on the evaluation of a popular, although controversial scientific phenomenon- the placebo effect. Authors analyzes this effect using two classical mechanisms – individual's expectancy and conditioning. The aim of this study was to assess the impact of conditioning and expectancy in placebo effect, analyzing caffeine and placebo influence on attentional functions. Authors concluded that both mechanisms - conditioning and expectancy are necessary to invoke placebo effect. However, when placebo was led only by expectancies, although it can be enhanced verbally and by social modelling, effect tended to be insignificant.

The psychologist - psychiatrist team of Laboratory of Behavioral Medicine of Neuroscience institute at LUHS – Julija Geciate, Julius Burkuska and Vesta Steibliene comments the need of validated screening instruments for evaluation of problematic alcohol use in Lithuania. In the opinion of the clinicians – the AUDIT questionnaire could be a potential tool for an accurate evaluation of psychometric characteristics. Therefore, further research in the area of scale cross-cultural validation for alcohol use is warranted.

Editorial team wants to thank medical students of LUHS Vykinta Zelekyte, Greta Briliute and Mindaugas Brazdziunas for the translation into Lithuanian and preparation for the publishing WFSBP and IAWMH Guidelines for the treatment of alcohol use disorders in pregnant women. Guidelines are reprinted with permission of WFSBP, Taylor & Francis and Lithuanian Society of Biological Psychiatry. This translation will help a wider range of Lithuanian health care professionals gain the knowledge they need for the clinical practice.

The topic of challenges of general hospital psychiatry in this journal issue are closing by PhD thesis of medical doctor Audrius Alonderis "Sleep apnea in coronary artery disease patients: prevalence, cross-sectional predictors, association with left ventricular morphometry and function." The data was collected while Audrius working in Laboratory of Behavioural Medicine and in Palanga Clinic.

We believe you will be interested in this topic. We wish you a pleasant reading !

Vesta Steibliene MD, PhD

Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

# The role of conditioning and expectancy in placebo: simulating caffeine effect on attentional functions

## Salygojimo ir įsitikinimo vaidmuo placebo mechanizmuose imituojant kofeino poveikį dėmesio funkcijoms

Laura SALCIUNAITE<sup>1</sup>, Linas LEONAS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Health Research Institute, Faculty of Public Health, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas,  
Lithuania

<sup>2</sup>Department of Health Psychology, Faculty of Public Health, Medical Academy, Lithuanian University of  
Health Sciences, Kaunas, Lithuania

### SUMMARY

**Background.** Placebo effect is a popular scientific phenomenon, showing the complexity of individuals' mind-body interaction. The placebo response is usually determined by two classical mechanisms – expectancy and conditioning, yet there is no clear agreement in literature regarding the roles of these factors.

**The aim.** To assess the impact of conditioning and expectancy in placebo effect, analysing caffeine and placebo influence on attentional functions.

**Methods.** 88 volunteers took part in the experiment. Participants were split into 4 experimental groups: coffee-caffeine (6.6 grams of coffee/100 ml of water), coffee-placebo (6.6 grams of decaffeinated coffee/100 ml water), juice-caffeine (100 grams of caffeine/100 ml juice), juice-placebo (100 ml of juice). Participants were told that all beverages contain high dose of caffeine and attended the lecture about caffeine effects on cognitive functions in order to increase expectancy. Attentional functions were assessed using a computerized Stroop task.

**Results.** The results of our study showed significant improvement of participants' reaction time and error rate in coffee-caffeine, coffee-placebo and juice-caffeine groups. Changes in juice-placebo group were statistically insignificant ( $p>0.05$ ). Reaction time improvement in coffee-placebo group did not significantly differ from coffee-caffeine (11.78% versus 14.82%), meaning that decaffeinated coffee had similar effect as caffeine.

**Conclusions.** Both conditioning and expectancy are necessary to invoke placebo effect. When placebo is led only by expectancies, although it can be enhanced verbally and by social modelling, effect tends to be insignificant.

**Keywords:** Placebo effect, conditioning, expectancy, caffeine.

### SANTRAUKA

**Ivadas.** Placebo efektas – plačiai žinomas mokslinis fenomenas, atskleidžiantis sudėtingą žmogaus mąstymo ir organizmo reakcijų sąveiką. Klasikiniai placebo efektą lemiančiais veiksniiais yra laikomi salygojimas ir įsitikinimas, tačiau vienigos nuomonės dėl šių veiksninių vaidmens iniciuojant placebo poveikį nėra.

**Tikslas.** Išsiaiškinti salygojimo ir įsitikinimo svarbą placebo veikimo mechanizmuose, analizuojant kofeino ir placebo poveikį dėmesio funkcijoms.

**Metodai.** Šiame eksperimente dalyvavo 88 savanoriai tiriamieji. Eksperimento metu tiriamieji buvo suskirstyti į 4 tiriamasių grupes: kavos-kofeino (6,6 g kavos/100 ml vandens), kavos-placebo (6,6 g dekofeinizuotos kavos/100 ml vandens), sulčių-kofeino (100 mg kofeino/100 ml sulčių), sulčių-placebo (100 ml sulčių). Siekiant sustiprinti tiriamujų įsitikinimą, tiriamiesiems buvo teigama, kad visi gerimai pasižymi stipriu kofeino poveikiu, taip pat eksperimento metu buvo skaitoma paskaita apie kofeino poveikį kognityvinėms funkcijoms. Dėmesio funkcijoms ivertinti buvo naudojami kompiuterinės Stroop užduoties rezultatai.

**Rezultatai.** Tyrimo rezultatai parodė reikšmingą tiriamujų reakcijos laiko ir klaidų skaicius pagerėjimą kavos-kofeino, kavos-placebo ir sulčių-kofeino grupėse. Sulčių-placebo grupėje pokyčiai buvo statistiškai nereikšmingi ( $p>0,05$ ). Reakcijos laiko pagerėjimas, stebimas kavos-placebo ir kavos-kofeino grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė (atitinkamai 11,78 proc. ir 14,82 proc.), todėl galima teigti, jog dekofeinizuotos kavos ir kofeino poveikis tiriamujų dėmesio funkcijoms buvo panašus.

**Išvados.** Salygojimas ir įsitikinimas yra būtinos salygos pasireikšti placebo efektui. Placebo poveikis, veikiant tik įsitikinimui, net esant verbaliniams sustiprinimui ir socialiniams modeliavimui, yra nereikšmingas.

**Raktažodžiai:** placebo efektas, salygojimas, įsitikinimas, kofeinas.

**Corresponding author:** Laura Salciunaite, Health Research Institute, Faculty of Public Health, Lithuanian University of Health Sciences, Tilzes g. 18, Kaunas LT-47181, Lithuania; e-mail: la.salciunaite@gmail.com; phone +370 63235833

# Research reports

## INTRODUCTION

Placebo effect is a popular, although controversial scientific phenomenon. Placebo is typically defined as an “inert substance usually prepared to look as similar to the active product investigated in a study as possible” [1] therefore tends to be used in control groups in various scientific experiments. However, placebo effect is far more complex mind-body interaction, which involves neural mechanisms that determine individual’s both psychological and physiological response [2].

The placebo effect is usually formed by two classical mechanisms – individual’s expectancy and conditioning. Expectancy is an ability to predict certain events or results [3], in other words, expectancy describes individual’s belief to receive certain outcomes, for example – taking sugar pill as a pain relief medication, without knowing it is sugar. Studies of the placebo effect suggest that expectancies can be produced and enhanced by verbal affirmation of the expected results [4, 5] and social modelling [6]. Higher expectancy can increase magnitude of placebo effect by influencing the perception of received outcomes [7] and causing real physiological changes [6, 8].

Second, less explored placebo effect pathway is conditioning. Conditioning is defined as a learning process in which neutral stimuli become associated with particular body reactions which eventually can be caused by presentation of that stimuli [9]. Conditioning, as an underlying placebo mechanism, can occur when placebo responses are brought through the association of neutral objects with effective stimuli or treatment [10] – similar environment in which stimuli were presented, texture, taste of the stimuli. For example, prior experience with analgesics can improve placebo analgesia [5]. This learning process is related to the prediction and association-based plasticity of the stimuli results [11–13].

Brain structures, involved in formation of placebo effect are usually associated with multiple cognitive and affective functions. For example, conditioned placebo analgesia activates brain areas involved in affective stimuli evaluation and regulation – lateral thalamus, anterior cingulate cortex and posterior insula [14]. On the other hand, verbally enhanced placebo increases activity in learning and memory associated regions – superior temporal gyrus, angular gyrus [14], hippocampus, parahippocampal gyrus [14, 15], amygdala and dorsolateral prefrontal cortex [15]. It is worth to notice that placebo responses seem to be associated with increased endogenous dopamine and opioid release, meaning that reward-learning system plays an important role in neural placebo mechanisms [2, 15–17].

Table 1. Experimental groups and mechanisms of intervention effect

Beverage	N	Groups	N	Intervention	Mechanisms		
					Caffeine	Expectancy	Conditioning
Coffee	47	Coffee-caffeine	24	6.6 g of regular coffee in 100 ml of water	100 mg*	+	+
		Coffee-placebo	23	6.6 g of decaffeinated coffee in 100 ml of water	11 mg*	+	+
Juice	41	Juice-caffeine	22	100 mg of caffeine in 100 ml of banana juice	100 mg	+	-
		Juice-placebo	19	100 ml of banana juice	-	+	-

NOTE: \* Estimations based on previous studies [22, 28].

Although many studies use placebo in pharmaceutical research, this phenomenon can also be involved in various aspects of everyday life, for example – caffeine effect simulation. Studies have demonstrated that effects of decaffeinated coffee on the improvement of physiological and cognitive performance can be similar to caffeine. For example, decaffeinated coffee can increase skin conductance level, startle reflex magnitude as well as subjective alertness and arousal [18], elevate systolic blood pressure, heart rate [19], muscle tone [20] and improve cognitive performance such as working memory, attention and alertness [21–24]. Decaffeinated coffee as placebo in this case meets the criteria of both conditioning and expectancy: the same smell, texture and taste as regular coffee can be associated with the experience of previous coffee consumption while verbal affirmation of the effects of caffeine can induce expectancies [5].

Placebo phenomenon, from fundamental perspective, reflects complex interaction between higher mental processes, such as expectancies, and neural learning mechanisms of classical conditioning, allowing better understanding of brain functioning. There is no clear agreement in literature regarding the roles of expectancy and conditioning in placebo mechanisms. Some studies show that conditioning is a necessary factor, while expectancies only mediate the effect of conditioning on placebo effect [25–27]. Other researchers indicate that verbally induced expectancy can produce placebo without conditioning [5, 20]. In order to assess the role of conditioning and expectancy in placebo effect, we performed an experiment, analysing caffeine and placebo influence on attentional functions.

## METHODS

### Study Design

### Experiment Design

Study design was between subject four conditions experiment. The participants were assigned to one of the four groups: coffee (coffee-caffeine), decaffeinated coffee (coffee-placebo), caffeinated juice (juice-caffeine) or juice (juice-placebo) in order to test different placebo mechanisms (Table 1). In this study, the placebo effect was interpreted as the change in attentional functions, which was not caused by caffeine. Changes were attributed to conditioning, when previously known stimuli were present (such as taste, smell, etc.) and to expectancy – when participants’ belief in results was invoked.

Conditions were tested in pairs of coffee/decaffeinated coffee and caffeinated juice/juice on different days to avoid

interpretations and different expectancies by participants if seeing different beverages in the same experiment.

### **Boosting Participant Expectancies**

All participants were told they were receiving coffee or juice with a “large dose of caffeine”. The questionnaire instructions had manipulative questions in order to reinforce participants’ expectancies: “Please evaluate how do you think your attentional functions will change after drinking strongly caffeinated beverage”. During intervention (beverage consumption) a university teacher was telling participants about the effects of caffeine, in order to further increase participants’ expectancies.

### **Procedure**

This study was conducted in January–February 2018 in Lithuanian University of Health Sciences. The study and its consent procedures were approved by the Centre of Bioethics of the Lithuanian University of Health Sciences (permission number: BEC-9P(B)-34) and all participants provided written informed consent.

The purpose of the experiment, described in the study invitation, was formulated as caffeine influence on cognitive performance evaluation study, all participants were informed that they will be ingesting high dosage caffeinated beverages.

The experiment sessions were scheduled between 11 a.m. and 4 p.m. Participants were instructed to practice Stroop task at home the day prior to the session to get basic familiarity with the test and to abstain from caffeine consumption on session day. On the experiment day, participants were allowed to choose the seat in the experiment room. Every seat was marked by a different number, which was used for random participant assignment to experimental groups. Experiment session consisted of several steps (Figure 1): initial practice with Stroop task to get familiar with experiment equipment; baseline Stroop task (Stroop1) and filling out the first part of the questionnaire (including subjective evaluation of performance and expectancies of caffeine effect); beverage consumption (intervention and boosting of expectancies); Stroop task after intervention (Stroop2) and filling out the second part of questionnaire (including subjective evaluation of perceived effect of caffeine). Participants were given 30–40 minutes to drink beverage, since it takes 30 minutes for caffeine effect to appear [29].

### **Measures**

**Stroop task.** To evaluate attentional functions, we used computerised Stroop task [30]. The Stroop task was programmed using PsyToolkit platform [31]. For this task, the name of colour (red, yellow, blue or green) was presented in the centre of the black background on computer screen

written either in matching or mismatching colour. Participants were instructed to ignore word meaning and press keys, corresponding to text colour as quickly as possible. 90 words were presented in each task, participants had 3 seconds to press a key, until new word would appear. The following variables are analysed in this article: the reaction time (in milliseconds) of correct answers in mismatched words and total error rate (number of incorrect choices during the Stroop task of 90 trials).

**Questionnaire.** Authors’ made questionnaire included 42 items, assessing demographic information, subjective sleep, subjective health and wellbeing evaluation, caffeine consumption habits questions, expectancy for caffeine intervention and its effect evaluation. Questionnaire was presented as an online survey and attached to each participant’s Stroop task results.

### **Participants**

Volunteer students of Lithuanian University of Health Sciences were invited to participate in this study. All subjects reported having had an experience of consuming caffeine drinks, had an ability to recognise and differentiate colours. In total, 95 subjects participated in the experiment, 7 participants were excluded from further analysis due to incomplete data. The final sample consisted of 88 participants, from 18 to 25 years old ( $\text{mean } 20.6 \pm 1.29$ , median 21) from whom 70 were females (79.55%) and 18 males (20.45%) (Table 2).

### **Data Analysis**

Data was processed using MS Excel 2017 and analysed using IBM SPSS Statistics, version 24. The descriptive analysis was used for assessment of caffeine consumption habits. The bivariate analysis was conducted using non-parametric Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis H and chi-squared ( $\chi^2$ ) tests. For paired measurements we used Wilcoxon test. The statistical significance level was set at  $p < 0.05$ .

The Stroop task results are expressed in mean and standard deviation,  $M \pm SD$ . The decrease in the reaction time and number of errors after the intervention, was considered to be an improvement of participants attentional functions. The greater changes in reaction time and error rate are interpreted as bigger improvements in participants attentional functions.

## **RESULTS**

### **Comparison of Study Groups at Baseline**

The evaluation of participant habits of caffeine beverages consumption showed, that most participants tended to drink caffeinated beverages in order to increase their physical and cognitive arousal (40.91%), less frequent reasons were habit and social environment (32.95%) and taste (26.14%).

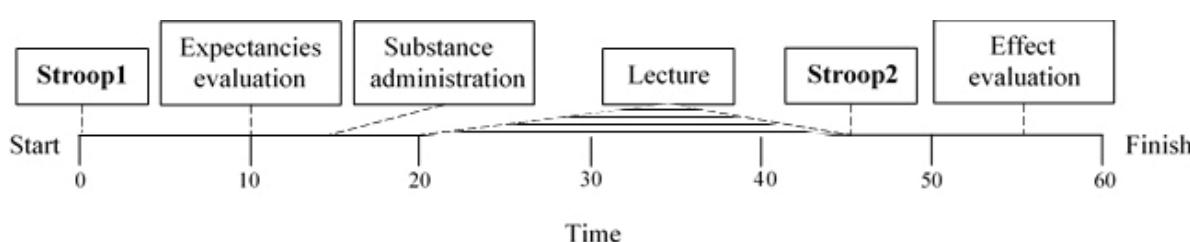


Figure 1. Experiment session timeline (in minutes)

# Research reports

Table 2. The comparison of participants general characteristics between experimental groups

Indicators	Groups				$\chi^2$	p
	Coffee-caffeine	Coffee-placebo	Juice-caffeine	Juice-placebo		
N	24	23	22	19		
Age, M ± SD	20.42 ± 1.10	20.83 ± 1.83	20.50 ± 0.964	20.58 ± 1.21	0.632	0.889
BMI, M ± SD	21.39 ± 3.44	22.50 ± 3.34	20.91 ± 2.39	21.44 ± 2.33	3.285	0.350
Gender, n (%)	Female Male	20 (83.33) 4 (16.67)	17 (73.91) 6 (26.09)	19 (86.36) 3 (13.64)	14 (73.68) 5 (26.32)	1.69 0.639
Study field, n (%)	Medicine Psychology	16 (66.66) 8 (33.34)	15 (65.22) 8 (34.78)	15 (68.16) 7 (31.84)	12 (63.18) 7 (36.82)	0.126 0.989
Employment, n (%)	Employed Unemployed	4 (16.66) 20 (83.34)	6 (21.09) 17 (78.91)	2 (9.09) 20 (90.91)	2 (10.53) 17 (89.47)	2.967 0.397
Smoking, n (%)	Smokers Non-smokers	2 (8.33) 22 (91.67)	5 (21.74) 18 (78.26)	4 (18.18) 18 (81.82)	3 (15.79) 15 (84.21)	1.699 0.637

The comparison of subjective health factors between four experimental groups showed no statistically significant differences ( $p>0.05$ ) (Table 3). Primary Stroop task results (Stroop1) – reaction time and number of errors, also showed no significant differences between experimental groups, meaning that at the baseline of the experiment, all four experimental groups were homogeneous.

## Within Group Effects

The comparison of Stroop task results before and after intervention showed decrease in reaction time and error rate in all four experimental groups (Table 4). Statistically significant improvements were found only in coffee-caffeine, coffee-placebo and juice-caffeine groups ( $p<0.05$ ). In juice-placebo group changes were smallest and borderline significant ( $p=0.099$ ), which could mean that juice-placebo did not have significant impact improving subjects Stroop task results. However, statistical significance in this case could be insufficient due to smaller sample size.

## Caffeine and Placebo Effect

To evaluate impact of caffeine and placebo beverages on Stroop task results, we compared the changes of reaction time between groups (Figure 2). The largest observed differences of reaction time were found in coffee-caffeine (improved by 14.82%), juice-caffeine (improved by 13.82%) and coffee-placebo (improved by 11.78%) groups. Reaction time changes in juice-caffeine and coffee-placebo groups had no significant difference from coffee-caffeine ( $p>0.05$ ), meaning that

intervention had similar effect in all three groups. Meanwhile, juice-placebo seemed to have significantly smaller impact on reaction time compared to coffee-caffeine (5.59% versus 14.82%,  $p=0.013$ ).

Similarly, after comparing changes of error rates, the largest effect was found in coffee-placebo (decreased by 45.21%), juice-caffeine (decreased by 33.39%) and coffee-caffeine (decreased by 31.78%) groups, while juice-placebo seemed to have the smallest impact (decreased by 7.02%) (Figure 3). However, none of the comparison groups (coffee-placebo, juice-caffeine and juice-placebo) showed statistically significant differences compared to coffee-caffeine results ( $p>0.05$ ).

## DISCUSSION

The word “placebo” can be often found in various studies, especially in experimental field, yet mechanisms of this complex individuals’ mind-body interaction still remain unclear. In order to assess the role of conditioning and expectancy in placebo effect, we performed an experiment, analysing caffeine and placebo influence on attentional functions. Experiment design included four conditions, involving different combinations of mechanisms: caffeinated coffee, used as full-effect baseline (caffeine, expectancy and conditioning), decaffeinated coffee as full-effect placebo (expectancy and conditioning), juice with caffeine (caffeine and expectancy) and juice, verbally presented as caffeinated

Table 3. The comparison of experimental groups before intervention

Indicators	Groups				H	p
	Coffee-caffeine	Coffee-placebo	Juice-caffeine	Juice-placebo		
Subjective health and wellbeing on experiment day (pts)	12.3 ± 4.92	12.7 ± 5.4	14.5 ± 4.9	13.4 ± 4.9	2.173	0.537
Subjective health and wellbeing within last 14 days (pts)	11.6 ± 3.5	11.2 ± 3.9	12.3 ± 4.6	11.9 ± 4.1	0.302	0.96
Average sleep duration within last 14 days (h)	7.1 ± 1.3	6.8 ± 1.2	6.8 ± 0.9	7.2 ± 1.1	1.875	0.599
Reaction time in Stroop1 (ms)	939.7 ± 210.7	880.4 ± 174.2	927.1 ± 189.2	864.8 ± 178.8	1.717	0.633
Errors in Stroop1 (n)	5.4 ± 4.2	4.9 ± 3.0	6.1 ± 5.0	6.8 ± 5.0	1.769	0.622

NOTES: Subjective health and wellbeing value range 5–25pts; Stroop1 – Stroop task results before intervention.

**Table 4.** The comparison of Stroop task results before and after intervention

Groups	Reaction time (ms)					Errors (n)				
	Stroop1 M ± SD	Stroop2 M ± SD	Difference M (%)	Z	p	Stroop1 M ± SD	Stroop2 M ± SD	Difference M (%)	Z	p
Coffee-caffeine	939.7 ± 210.7	800.4 ± 155.6	-139.2 (14.8)	-4.23	<0.001	5.4 ± 4.2	3.7 ± 2.6	-1.7 (31.8)	-2.08	0.037
Coffee-placebo	880.5 ± 174.2	776.7 ± 119.5	-103.7 (11.8)	-3.32	0.001	4.9 ± 2.9	2.7 ± 2.2	-2.2 (45.2)	-3.33	0.001
Juice-caffeine	927.1 ± 189.2	799.0 ± 131.1	-128.2 (13.8)	-3.91	<0.001	6.1 ± 5.0	4.1 ± 3.4	-2.1 (33.4)	-2.43	0.015
Juice-placebo	864.8 ± 178.8	816.5 ± 125.7	-48.3 (5.6)	-1.65	0.099	6.8 ± 5.0	6.4 ± 3.4	-0.48 (7.0)	-0.23	0.815

NOTE: Stroop1 – Stroop task results before intervention; Stroop2 – Stroop task results after intervention; Differences presented as absolute difference between Stroop1 and Stroop2 task results.

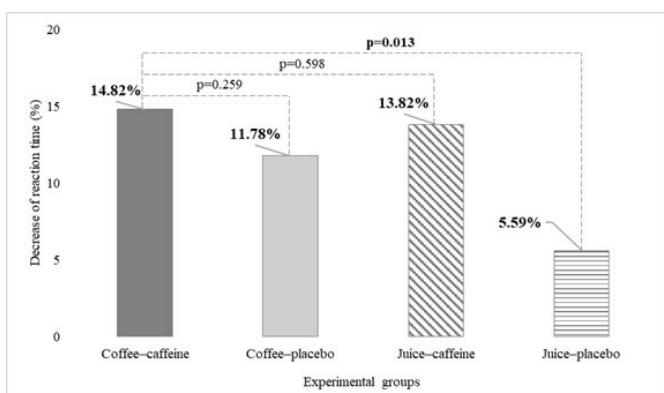
beverage (only expectancy). To ensure that there was no significant influence on results due to personal differences among participants assigned to these conditions, we compared subjective health factors and baseline Stroop task results before intervention among experimental groups. The comparison showed no significant differences, allowing presumption of experimental groups homogeneity.

The findings of this study demonstrated that along with caffeinated beverages, decaffeinated coffee significantly improved participants reaction time and reduced error rate in Stroop task. Meanwhile juice verbally presented as caffeinated drink had no significant effect. The largest improvement of participants' reaction time was found after consuming caffeinated beverages (coffee and juice), although the effect of decaffeinated coffee did not significantly differ, meaning that full-effect placebo made similar impact improving reaction time as caffeine. The findings of the study are discussed in more details below.

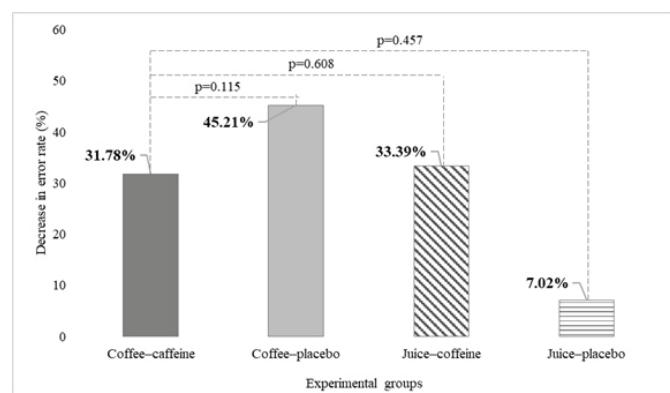
As expected, the results of our research confirmed that consumption of caffeinated beverages can improve attentional functions. In both conditions, where caffeine was administered (coffee-caffeine and juice-caffeine) attentional functions improved significantly, with no significant difference between these two groups. These findings are in line with previous studies, which demonstrated caffeine's impact improving

individuals' cognitive functions [18, 28, 32–35]. These results could be explained by caffeine's influence on central nervous system – caffeine acts as an antagonist of adenosine-receptors [36], which are known to take part in sleep-waking regulation [37]. Also, caffeine stimulates sympathetic nervous system which increases whole body arousal [28], causing alertness enhancing effect.

In line with other studies we found that decaffeinated coffee can replace regular coffee improving attentional functions [10, 20, 23, 24]. The reason behind this could be that decaffeinated coffee, as placebo, is acting through both conditioning and expectancy. All the participants, invited in this study, were caffeinated drinks consumers, most of them reported to drink coffee in order to increase their physical and cognitive arousal (40.91%). The taste, texture and smell of decaffeinated coffee do not differ from regular coffee, meaning that for the participants the presence of decaffeinated coffee could elicit conditioned automatic body responses of alertness [10, 23, 24] and improved cognitive functions. It could be argued, that decaffeinated coffee has some caffeine, however the difference in caffeine amount is nearly tenfold, 11 mg [22] as opposed to 100 mg per serving in regular coffee [28], and it is highly improbable, that it would have nearly the same effect on attentional functions. This hypothesis could be tested by performing experiment with a group of persons, who had



**Figure 2.** Decrease of reaction time after intervention in four experimental groups



**Figure 2.** Decrease in error rate after intervention in four experimental groups

## Research reports

no prior experience with coffee and therefore no conditioning could be present, but we had no such group in this experiment.

The last mechanism analysed in this experiment, which could improve attentional functions, was expectancy. By design expectancy was present in all experimental conditions due to information given to participants in invitation. Furthermore, we intended to boost participants' expectancies with verbal manipulation by saying that all the beverages contain high dose of caffeine [5] and social modelling – during intervention participants listened to a lecture by university teacher about caffeine effects on cognitive functions [6]. These factors are known to increase the magnitude of placebo effect [6–8, 38]. However, in our study we found that juice, verbally presented as caffeinated beverage, did not improve participants' attentional functions, even though the same reinforcement of expectancies was made as in other groups. It could be hypothesised that the main reason for this was the absence of other mechanisms – conditioning or caffeine. Expectancy alone in this case could be insufficient, because objective measurements, such as reaction time, are not influenced by person's perception of received outcomes, which is considered as one of possible expectancy ways of action [7].

Various of previous studies revealed different perspectives on roles of conditioning and expectancies in placebo effect. Some researchers consider expectancies to be the only crucial factor in formation of placebo effect [5, 20, 39], while conditioning produces placebo response expectancies, rather than placebo responses [40]. Other studies raise the importance of conditioning in placebo mechanisms, especially when objective changes such as hormonal secretion are involved [25, 26]. Findings of our study show that conditioning is necessary for placebo effect, such results may be due to objective measurements used (reaction time and error rate of Stoop task), rather than subjective evaluation of perceived outcomes.

One of the limitations of this study was that we did not measure the content of caffeine in coffee, estimations were based on other studies [22, 28], therefore the amount of caffeine between coffee-caffeine and juice-caffeine can slightly differ. Another limitation could be considered presence of small amount of caffeine in decaffeinated coffee, effects of which cannot be entirely excluded, as discussed above.

Some aspects are worth to be discussed regarding Stroop task results validity. In this study we analysed two main performance measurements – reaction time of Stroop task mismatched words, reflecting cognitive load as a measure of attentional functions, and total error rate, to control for situation, when reaction time improvement is due to faster but less controlled key tapping rather than improved cognitive functions. Study results showed, that error rate did not increase after intervention, in fact there was a decrease in error rate in all experimental groups, this allows to eliminate the possibility of reaction time changes due to random tapping. Influence of learning, on the other hand, might still be a factor. Participants had training session before experiment, but some improvement of reaction time might be due to learning during the session.

Ecological validity of our study results is limited by design, since our aim was to get better understanding of

fundamental placebo mechanisms and we tried to control for factors, known to make influence on attentional functions in everyday life (e.g. sleep, subjective health and wellbeing, time of the day, etc.). We used Stroop task to compare influence of caffeine with placebo and did not aim to test all attentional functions. Finally, sample size of the study was not big – even though it was sufficient to get statistical significance of main study results, it could be considered somewhat limiting ecological validity.

Overall, our study indicated that in certain conditions decaffeinated coffee can be as effective as regular coffee improving individuals' attentional functions. The important conclusions can be drawn from these results that both conditioning and expectancy are necessary to invoke placebo effect. When placebo is led only by expectancies, although it can be enhanced verbally and by social modelling, effect is insignificant.

### Potential Future Research

For future research, within group design to better account for learning and individual differences could be considered, also more specific and robust tool to assess attentional functions could be developed.

### Conflicts of Interest

No competing financial interests exist

## REFERENCES

1. Day S. Dictionary for clinical trials. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2007.
2. Colloca L, Fabrizio B. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nature reviews neuroscience* 2005; 6(7): 545.
3. Atlas LY, Wager TD. Expectancies and beliefs: insights from cognitive neuroscience. In: Ochsner KN, Kosslyn SM, editors. *The Oxford Handbook Of Cognitive Neuroscience: Volume 2: The Cutting Edges*. New York (NY): Oxford University Press; 2013. pp. 359–381.
4. Faasse K, Martin A, Grey A, Gamble G, Petrie KJ. Impact of brand or generic labelling on medication effectiveness and side effects. *Health psychology* 2016; 35(2): 187.
5. Geers AL, Rose JP, Fowler SL, Brown JA. Patient involvement in treatment decision making can help or hinder placebo analgesia. *Zeitschrift für psychologie* 2015; 222(3): 165– 170.
6. Howe LC, Goyer JP, Crum AJ. Harnessing the placebo effect: exploring the influence of physician characteristics on placebo response. *Health psychology* 2017; 36(11): 1074.
7. Mothes H, Leukel Ch, Seeling H, Fuchs R. Do placebo expectations influence perceived exertion during physical exercise? *PLOS ONE* 2017; 12(6): e0180434.
8. Kamping S, Müller M, Klinger R, Schmitz J, Flor H. Analgesics in chronic back pain: the significance of patient attitudes to them and prior experience with them for placebo responses. *Zeitschrift für psychologie* 2014; 222(3): 179–185.
9. Pavlov IP. Conditioned reflexes; an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. London (UK): Oxford University Press, 1927.
10. Haug M. Explaining the placebo effect: Aliefs, beliefs, and conditioning. *Philosophical psychology* 2011; 24(5): 679–698.
11. Rescorla RA, Wagner AR. A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. *Classical conditioning II: Current research and theory* 1972; 2: 64–99.
12. Atlas LY, Wager TD. How expectations shape pain. *Neuroscience Letters* 2012; 520(2): 140–148.
13. Bäbel P. Classical conditioning as a distinct mechanism of placebo effects. *Frontiers in Psychiatry* 2019; 10: 449.
14. Craggs JG, Price DD, Robinson ME. Enhancing the placebo response: functional magnetic resonance imaging evidence of memory and semantic processing in placebo analgesia. *The Journal of Pain* 2014; 15(4): 435–446.
15. Pecini M, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiology of placebo effects: expectations or learning? *Social cognitive and affective neuroscience* 2013; 9(7): 1013–1021.
16. Gershman SJ. Dopamine ramps are a consequence of reward prediction errors. *Neural Computation* 2014; 26(3): 467–471.
17. De Loof E, Ergo K, Naert L, Janssens C, Talsma D, Opstal FV et al. Signed reward prediction errors drive declarative learning. *PLOS ONE* 2018; 13(1): e0189212.
18. Flaten MA, Blumenthal TD. Caffeine-associated stimuli elicit conditioned responses: an experimental model of the placebo effect. *Psychopharmacology* 1999; 145(1): 105–112.
19. Walach H, Schmidt S, Bähr YM, Wiesch S. The effects of a caffeine placebo and experimenter expectation on blood pressure, heart rate, well-being, and cognitive performance. *European Psychologist* 2001; 6(1): 15–25.
20. Carlino R, Benedetti F, Pollo A. The effects of manipulating verbal suggestions on physical performance. *Zeitschrift für Psychologie* 2014; 222(3): 154–164.
21. Crum AJ, Phillips DJ, Goyer JP, Akinola M, Higgins ET. Transforming water: social influence moderates psychological, physiological, and functional response to a placebo product. *PLOS ONE* 2016; 11(11): e0167121.
22. Harrell PT, Juliano LM. Caffeine expectancies influence the subjective and behavioral effects of caffeine. *Psychopharmacology* 2009; 207: 335–342.
23. Paulus R, Roth A, Titus L, Chen R, Bridges MC, Woodyard Sh. Impact of various caffeine vehicles on mood and cognitive, neurological and physiological functions over five hours. *OHIO Journal of Science* 2015; 115(2): 12–23.
24. Sun Y, Zhang Y, He N, Liu X, Miao D. Caffeine and placebo expectation: effects on vigilance, cognitive performance, heart rate, and blood pressure during 28 hours of sleep deprivation. *Journal of Psychophysiology* 2007; 21(2): 91–99.
25. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *Journal of Neuroscience* 2003; 23(10): 4315–23.
26. Klinger R, Stoos S, Flor H, Worm M. Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: a randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. *Pain* 2007; 128(1–2): 31–39.
27. Flaten MA, Aasli O, Blumenthal TD. Expectations and placebo responses to caffeine-associated stimuli. *Psychopharmacology* 2003; 169: 198–204.
28. Cappelletti S, Daria P, Sani G, Aromataro M. Caffeine: Cognitive and Physical Performance Enhancer or Psychoactive Drug? *Current Neuropharmacology* 2015; 13(1): 71–88.
29. Benowitz NL. Clinical pharmacology of caffeine. *Annual Review of Medicine* 1990; 41: 277–288.
30. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology* 1935; 18(6).
31. Stoet G. Open source: PsyToolkit for Linux, Version 2.6.1. 2018. Available from: [www.psytutorial.org/](http://www.psytutorial.org/), adapt. Leonas L.
32. Kelemen WL, Creeley CE. State-dependent memory effects using caffeine and placebo do not extend to metamemory. *The Journal of General Psychology* 2003; 130(1): 70–86.
33. Smit HJ, Cotton JR, Hughes SC, Rogers PJ. Mood and cognitive performance effects of “energy” drink constituents: caffeine, glucose and carbonation. *Nutritional neuroscience* 2004; 7(3): 127–139.
34. Lanini J, Galduroz JCF, Pompeia S. Acute personalized habitual caffeine doses improve attention and have selective effects when considering the fractionation of executive functions. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental* 2016; 31: 29–43.
35. Kahathuduwa CN, Dassanayake TL, Amarakoon AMT, Weerasinghe VS. Acute effects of theanine, caffeine and theanine-caffeine combination on attention. *Nutritional neuroscience* 2016; 20(6): 369–377.
36. Cauli O, Moreli M. Subchronic caffeine administration sensitizes rats to the motoractivating effects of dopamine D1 and D2 receptor agonists. *Psychopharmacology* 2002; 162: 246–254.
37. Gvilia I, Suntsova N, Kostin A, Kalinchuk A, McGinty D, Basheer R, Szymborska R. The role of adenosine in the maturation of sleep homeostasis in rats. *Journal of neuropsychiatry* 2017; 117(1): 327–335.
38. Rozenkrantz L, Mayo AE, Lilan T, Hart Y, Noy L, Alon U. Placebo can enhance creativity. *PLOS ONE* 2017; 12(9): e0182466.
39. Kirsch I, Kong J, Sadler P, Spaeth R, Kapitshuk TJ, Cook A. Expectancy and conditioning in placebo analgesia: Separate or connected processes. *Psychology of Consciousness: Theory, Research, and Practice* 2014; 1(1): 51–59.
40. Montgomery GH, Kirsch I. Classical conditioning and the placebo effect. *Pain* 1997; 72(1): 107–113.

Received 30 November 2019, accepted 27 December 2019  
*Straipsnis gautas 2019-11-30, priimtas 2019-12-27*

# **Looking into risk factors of health-related quality of life in patients after acute coronary syndromes: a systematic review**

---

## **Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės rizikos veiksniai pacientams po ūminiu išeminiu sindromu: sisteminė literatūros apžvalga**

**Nijole KAZUKAUSKIENE**

**Laboratory of Behavioral Medicine, Neuroscience Institute of Lithuanian University of Health Science,  
Palanga, Lithuania**

### **SUMMARY**

Coronary artery disease (CAD) continues to be the leading cause of death and disability in most countries worldwide and is a major contributor to heart failure (HF) progression.

Among CAD patients with HF, a number of factors have been found to have a negative effect on health-related quality of life (HRQoL), such as presence of depression and anxiety symptoms, lack of social support and Type D personality features.

It is well known that stressful life events can affect biological systems such as the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune functioning.

It is important to identify which factors may be associated with worse HRQoL in this patient population.

**Key words:** risk factors, health-related quality of life, acute coronary syndromes

### **SANTRAUKA**

Išeminė širdies liga (IŠL) išlieka pagrindinė visuomenės sveikatos problema ir yra pagrindinis veiksny, skatinantis širdies nepakankamumo (ŠN) progresavimą.

Daugybė gyvenimo kokybė (GK) bloginančių veiksniių, tokiai kaip depresijos ir nerimo simptomų išreikštumas, socialinės paramos trūkumas ir D tipo asmenybė, aptinkami tarp ŠN sergančių pacientų. Gerai žinoma, kad stresiniai gyvenimo įvykiai gali paveikti biologines sistemas, tokias kaip pagumburio-hipofizės-antinksčių ašį.

Svarbu išsiaiškinti, kurie veiksniai gali būti susiję su blogesne su sveikata susijusia GK.

**Raktiniai žodžiai:** rizikos veiksniai, su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, ūminiai išeminiai sindromai.

---

**Corresponding author:** Nijole Kazukauskiene, Lithuanian university of Health Sciences, Neuroscience Institute, Laboratory of Behavioral Medicine, Palanga, Lithuania, Vyduno Str. 4, Palanga LT-00135. E-mail: nijole.kazukauskiene@lsmuni.lt

## INTRODUCTION

Coronary artery disease (CAD) continues to be the leading cause of death and disability in most countries worldwide and is a major contributor to heart failure (HF) progression [1]. A considerable amount of research has focused on identifying prognostic factors of CAD in patients who remain at high risk for recurrent cardiac events [2, 3].

Mental distress, described as the presence of depression and anxiety symptoms, and disorders, has been shown to be correlated with worse clinical and patient outcomes in the CAD population [4, 5], including heart failure patients, particularly after major CAD events [6].

Health-related quality of life (HRQoL) is a multidimensional construct that is concerned with a patient's level of functioning across physical, emotional and social domains, and pertains to overall satisfaction with life. It represents the effect of an illness and its treatment as perceived by the patient. HRQoL is modified by many factors, including impairment caused by the disease [7].

A number of factors have been found to have a negative effect on HRQoL, such as presence of depression and anxiety symptoms, and Type D personality features among CAD patients with HF [8-11]. Previously, we demonstrated that the presence of Type D personality features was significantly associated with impaired HRQoL regardless of age, gender, and severity of disease, among CAD patients with HF undergoing rehabilitation. Lack of social support has also been associated with increased morbidity, mortality [12] and lowered HRQoL [13] in patients with CAD and HF [14], especially in women [8].

Stress is known to effect on the well-being of patients with CAD and the continued progression of CAD [15]. It is well known that stressful life events can affect biological systems such as the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune functioning. Moreover, such stress reactivity has been associated with increased levels of oxidative stress [16], which negatively affects cardiovascular function in patients with CAD.

It is important to understand which factors may be associated with worse HRQoL in this patient population. HRQoL reflects how an individual views and adapts to their symptoms burden, mental distress, as well as how patients perceive their overall health.

## MENTAL DISTRESS CHARACTERISTICS

Patients with heart failure patients experience high levels of physical, functional and emotional distress, which has a significant impact on the HRQoL [17]. An important goal of HF care is to improve HRQoL.

Health-related quality of life is strongly impaired in patients following ACS [18].

HRQoL is related to depressive symptoms, and depression is a common comorbidity among ACS-patients, with an incidence in the year after an acute myocardial infarction ranging from 10 to 30 % per year [19].

Many patients suffer from other conditions, including diabetes, anemia and renal disease [20] but also from

psychological distress [21]. Studies suggest that depression and anxiety occur in approximately 40% of patients with HF [22], leading to decreased emotional and social wellbeing and negative health outcomes, including decreased HRQoL [9, 23]. Among patients after ACS, a number of factors have been found to have a negative effect on HRQoL, such as presence of depression and anxiety symptoms. Minimizing psychological distress may benefit HRQoL [24, 25].

The sum of literature to date supports that depression and anxiety are common in CAD populations and are strongly associated with worse patient health status, above and beyond traditional cardiac or clinical variables [26, 27]. As such, studies of patient health status in CAD populations, and particularly evaluation of interventions aimed at improving patient symptoms, functional status, and HRQoL, should assess patients for depression.

In a short summary, depression evaluation, with the specific goal of identifying patients for whom depression treatment may be indicated, is an actionable goal for improving health status. Additional research is also needed to identify strategies to incorporate mental distress and patient health status assessment in clinical practice, to improve HRQoL.

## TYPE D PERSONALITY

A distressed personality Type D profile is a vulnerability factor for general psychological distress that affects mental and physical health status [28].

Patients with Type D personality tend to not share emotions in social interactions, due to a fear of rejection or disapproval, and have a perceived lack of social support. It was shown that CAD patients with Type D personality, compared with non-Type D individuals, reported less perceived social support. The influence of Type D personality was apparent even controlling these finding for anxiety and depression [29].

Type D personality patients experience increased levels of depressive symptoms [30]. For example, in one-year follow-up study of heart failure patients, Type D personality trait was independently associated with greater depressive symptom severity [31]. It is well established that depression is associated with adverse cardiac outcomes such as increased mortality [32], decreased quality of life [33] and is an independent risk factor in CAD [34].

Type D personality is characterized by a joint manifestation of negative affectivity and social inhibition and has been found to be an important determinant of outcomes in cardiac patients. A few studies showed, that Type D patients had a twofold increased risk of mortality and nonfatal myocardial infarction (MI) [35]. Type D personality is also a predictor of poor health status in patients with established CAD and HF: type D personality was linked to poor HRQoL in CAD patients undergoing cardiac rehabilitation [36].

In short, from a clinical perspective, it is important to know if HF patients with Type D personality are at greater risk for continuous deterioration/impairment in their HRQoL, as this knowledge could potentially allow for more accurate risk-stratification of HF patients admitted to rehabilitation program and provide with an opportunity for early interventions aiming to address behavioral/psychological risk factors in order to

# Review

## INTRODUCTION

Coronary artery disease (CAD) continues to be the leading cause of death and disability in most countries worldwide and is a major contributor to heart failure (HF) progression [1]. A considerable amount of research has focused on identifying prognostic factors of CAD in patients who remain at high risk for recurrent cardiac events [2, 3].

Mental distress, described as the presence of depression and anxiety symptoms, and disorders, has been shown to be correlated with worse clinical and patient outcomes in the CAD population [4, 5], including heart failure patients, particularly after major CAD events [6].

Health-related quality of life (HRQoL) is a multidimensional construct that is concerned with a patient's level of functioning across physical, emotional and social domains, and pertains to overall satisfaction with life. It represents the effect of an illness and its treatment as perceived by the patient. HRQoL is modified by many factors, including impairment caused by the disease [7].

A number of factors have been found to have a negative effect on HRQoL, such as presence of depression and anxiety symptoms, and Type D personality features among CAD patients with HF [8-11]. Previously, we demonstrated that the presence of Type D personality features was significantly associated with impaired HRQoL regardless of age, gender, and severity of disease, among CAD patients with HF undergoing rehabilitation. Lack of social support has also been associated with increased morbidity, mortality [12] and lowered HRQoL [13] in patients with CAD and HF [14], especially in women [8].

Stress is known to effect on the well-being of patients with CAD and the continued progression of CAD [15]. It is well known that stressful life events can affect biological systems such as the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune functioning. Moreover, such stress reactivity has been associated with increased levels of oxidative stress [16], which negatively affects cardiovascular function in patients with CAD.

It is important to understand which factors may be associated with worse HRQoL in this patient population. HRQoL reflects how an individual views and adapts to their symptoms burden, mental distress, as well as how patients perceive their overall health.

## MENTAL DISTRESS CHARACTERISTICS

Patients with heart failure patients experience high levels of physical, functional and emotional distress, which has a significant impact on the HRQoL [17]. An important goal of HF care is to improve HRQoL.

Health-related quality of life is strongly impaired in patients following ACS [18].

HRQoL is related to depressive symptoms, and depression is a common comorbidity among ACS-patients, with an incidence in the year after an acute myocardial infarction ranging from 10 to 30 % per year [19].

Many patients suffer from other conditions, including diabetes, anemia and renal disease [20] but also from

psychological distress [21]. Studies suggest that depression and anxiety occur in approximately 40% of patients with HF [22], leading to decreased emotional and social wellbeing and negative health outcomes, including decreased HRQoL [9, 23]. Among patients after ACS, a number of factors have been found to have a negative effect on HRQoL, such as presence of depression and anxiety symptoms. Minimizing psychological distress may benefit HRQoL [24, 25].

The sum of literature to date supports that depression and anxiety are common in CAD populations and are strongly associated with worse patient health status, above and beyond traditional cardiac or clinical variables [26, 27]. As such, studies of patient health status in CAD populations, and particularly evaluation of interventions aimed at improving patient symptoms, functional status, and HRQoL, should assess patients for depression.

In a short summary, depression evaluation, with the specific goal of identifying patients for whom depression treatment may be indicated, is an actionable goal for improving health status. Additional research is also needed to identify strategies to incorporate mental distress and patient health status assessment in clinical practice, to improve HRQoL.

## TYPE D PERSONALITY

A distressed personality Type D profile is a vulnerability factor for general psychological distress that affects mental and physical health status [28].

Patients with Type D personality tend to not share emotions in social interactions, due to a fear of rejection or disapproval, and have a perceived lack of social support. It was shown that CAD patients with Type D personality, compared with non-Type D individuals, reported less perceived social support. The influence of Type D personality was apparent even controlling these finding for anxiety and depression [29].

Type D personality patients experience increased levels of depressive symptoms [30]. For example, in one-year follow-up study of heart failure patients, Type D personality trait was independently associated with greater depressive symptom severity [31]. It is well established that depression is associated with adverse cardiac outcomes such as increased mortality [32], decreased quality of life [33] and is an independent risk factor in CAD [34].

Type D personality is characterized by a joint manifestation of negative affectivity and social inhibition and has been found to be an important determinant of outcomes in cardiac patients. A few studies showed, that Type D patients had a twofold increased risk of mortality and nonfatal myocardial infarction (MI) [35]. Type D personality is also a predictor of poor health status in patients with established CAD and HF: type D personality was linked to poor HRQoL in CAD patients undergoing cardiac rehabilitation [36].

In short, from a clinical perspective, it is important to know if HF patients with Type D personality are at greater risk for continuous deterioration/impairment in their HRQoL, as this knowledge could potentially allow for more accurate risk-stratification of HF patients admitted to rehabilitation program and provide with an opportunity for early interventions aiming to address behavioral/psychological risk factors in order to

improve patient prognosis.

### SOCIAL SUPPORT

Social support is seen as one of the social determinants of health in the general population [37]. Social support is a known buffer of psychological distress and has also been shown to influence adverse medical outcomes. Lack of social support has also been associated with increased morbidity, mortality [12] and lowered HRQoL [13] in patients with CAD and HF [14], especially in women [8]. Positive social support is associated with improved quality of life [17] and better outcomes in patients with CAD [38].

Individuals with lower social support are more likely to be depressed [39], are less likely to engage in exercise [40] are more likely to smoke [41]. Low social support is seen as a risk factor for the development of CAD in previously healthy individuals, and it also worsens the prognosis of patients with established CAD [14]. Patients living alone or being single have been found to have elevated mortality after acute MI [42].

Social support may mitigate negative effects of stress in CAD patients. It is reported that lack of social support is strongly associated with worse HRQoL in CAD patients regardless of demographic factors and severity of disease [43]. Social support is especially important for maintaining compliance with rehabilitation programs [44].

In a short summary, it is important to evaluate if social support play a role on the long-term HRQoL, as it was showed as a risk factor of HRQoL. From a clinical perspective, it is important to know if patients after ACS with heart failure and with lower levels of social support are at greater risk for continuous impairment in their HRQoL.

### STRESSFUL LIFE EVENTS

There is a large body of literature demonstrating the association among psychological risk factors, including depression, anxiety, hostility, and cardiovascular disease [45]. In fact, psychological stress is a known independent risk factor for mortality in patients with CAD [46]. The Interheart study, which analyzed 11,119 CAD patients and 13,648 age-matched and sex-matched controls from 262 centers around the world, found that compared to controls, CAD patients were more likely to experience an accumulation of stressful life events in the 12 months leading up to ACS [47]. These findings could reflect the Holmes-Rahe hypothesis that, stress created by life events can cause or lead to illness [48].

Stressful life events are defined as occurrences that require readjustment in the usual activities of people [49] Stressful life events have psychological as well physiological consequences. Psychologically increased sensitivity to stress is related to depression and anxiety disorders, which impact clinical outcomes and HRQoL in CAD patients [50].

It is well known that stressful life events can affect biological systems such as the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune functioning. Moreover, such stress reactivity has been associated with increased levels of oxidative stress [16], which negatively affects CV function in patients with CAD.

In short, despite the long-standing understanding that chronic exposure to psychosocial stressors are associated with higher risk of CAD, results from epidemiologic studies are varied and less consistent. There is lack of research examining the combined effects of stressful life events, Type D personality, mental distress and social support on HRQoL in patients following ACS with HF.

### CONCLUSION

From a clinical perspective, understanding whether stressful life events, Type D personality, mental distress and social support play a role on HRQoL, would assist in greater accuracy with respect to the risk-stratification of CAD patients admitted to rehabilitation program and would also provide the opportunity for early interventions to improve patient prognosis.

# Review

## REFERENCES

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, et al: Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016, 133:447-454.
2. Batacan RB, Jr., Duncan MJ, Dalbo VJ, Tucker PS, Fenning AS: Effects of Light Intensity Activity on CVD Risk Factors: A Systematic Review of Intervention Studies. *Biomed Res Int* 2015, 2015:596367.
3. Miller DD, Shaw LJ: Coronary artery disease: diagnostic and prognostic models for reducing patient risk. *J Cardiovasc Nurs* 2006, 21:S2-16; quiz S17-19.
4. Stanisute M, Brozaitiene J, Burkauskas J, Kazukauskienė N, Mickuvienė N, Bunevicius R: Type D personality, mental distress, social support and health-related quality of life in coronary artery disease patients with heart failure: a longitudinal observational study. *Health Qual Life Outcomes* 2015, 13:1.
5. Burkauskas J, Brozaitiene J, Bunevicius A, Neverauskas J, Zaliunaite V, Bunevicius R: Association of Depression, Anxiety, and Type D Personality with Cognitive Function in Patients with Coronary Artery Disease. *Cogn Behav Neurol* 2016, 29:91-99.
6. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO: Impact of exercise training and depression on survival in heart failure due to coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2011, 107:64-68.
7. Ereng P, Despotovic N, Milosevic DP, Soldatovic I, Zdravkovic S, Tomic S, Markovic I, Mihajlovic G, Brnjovic MD, Bojovic O, et al: Health-related quality of life in elderly patients hospitalized with chronic heart failure. *Clin Interv Aging* 2013, 8:1539-1546.
8. Stanisute M, Brozaitiene J, Bunevicius R: Effects of social support and stressful life events on health-related quality of life in coronary artery disease patients. *J Cardiovasc Nurs* 2013, 28:83-89.
9. Morys JM, Bellworn J, Hofer S, Rynkiewicz A, Gruchala M: Quality of life in patients with coronary heart disease after myocardial infarction and with ischemic heart failure. *Arch Med Sci* 2016, 12:326-333.
10. Bunevicius A, Stanisute M, Brozaitiene J, Stropute D, Bunevicius R, Denollet J: Type D (distressed) personality and its assessment with the DS14 in Lithuanian patients with coronary artery disease. *J Health Psychol* 2013, 18:1242-1251.
11. Stanisute M, Bunevicius A, Brozaitiene J, Bunevicius R: Relationship of health-related quality of life with fatigue and exercise capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2014, 13:338-344.
12. Brummett BH, Barefoot JC, Siegler IC, Clapp-Channing NE, Lytle BL, Bosworth HB, Williams RB, Jr., Mark DB: Characteristics of socially isolated patients with coronary artery disease who are at elevated risk for mortality. *Psychosom Med* 2001, 63:267-272.
13. Belanger E, Ahmed T, Vafaei A, Curcio CL, Phillips SP, Zunzunegui MV: Sources of social support associated with quality of life: a cross-sectional study among Canadian and Latin American older adults. *BMJ Open* 2016, 6:e011503.
14. Barth J, Schneider S, von Kanel R: Lack of social support in the etiology and the prognosis of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 2010, 72:229-238.
15. Kershaw KN, Brenes GA, Charles LE, Coday M, Daviglus ML, Denburg NL, Kroenke CH, Safford MM, Savla T, Tindle HA, et al: Associations of stressful life events and social strain with incident cardiovascular disease in the Women's Health Initiative. *J Am Heart Assoc* 2014, 3:e000687.
16. Roy A, Campbell MK: A unifying framework for depression: bridging the major biological and psychosocial theories through stress. *Clin Invest Med* 2013, 36:E170-190.
17. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, Haass M: Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart* 2002, 87:235-241.
18. Seo J, Lee Y, Kang S, Chun H, Pyun WB, Park SH, Chung KM, Chung IM: Poor health-related quality of life and proactive primary control strategy may act as risk factors for acute coronary syndrome. *Korean Circ J* 2015, 45:117-124.
19. Strik JJ, Lousberg R, Cherix EC, Honig A: One year cumulative incidence of depression following myocardial infarction and impact on cardiac outcome. *J Psychosom Res* 2004, 56:59-66.
20. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CS, Cowie MR, Kjeldsen K, Jankowska EA, Atar D, Butler J, et al: Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014, 64:2281-2293.
21. Triposkiadis FK, Skoularigis J: Prevalence and importance of comorbidities in patients with heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2012, 9:354-362.
22. Faller H, Stork S, Gelbrich G, Schowalter M, Ertl G, Angermann CE: Depressive symptoms in heart failure: Independent prognostic factor or marker of functional status? *J Psychosom Res* 2015, 78:569-572.
23. Sherwood A, Blumenthal JA, Trivedi R, Johnson KS, O'Connor CM, Adams KF, Jr., Dupree CS, Waugh RA, Bensimon DR, Gaulden L, et al: Relationship of depression to death or hospitalization in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2007, 167:367-373.
24. AbuRuz ME, Al-Dweik G: Depressive Symptoms and Complications Early after Acute Myocardial Infarction: Gender Differences. *Open Nurs J* 2018, 12:205-214.
25. Kim HS, Kim HK, Kang KO: Determinants of health-related quality of life among outpatients with acute coronary artery disease after percutaneous coronary intervention. 2018.
26. Stafford L, Berk M, Jackson HJ: Are illness perceptions about coronary artery disease predictive of depression and quality of life outcomes? *J Psychosom Res* 2009, 66:211-220.
27. Stafford L, Berk M, Reddy P, Jackson HJ: Comorbid depression and health-related quality of life in patients with coronary artery disease. *J Psychosom Res* 2007, 62:401-410.
28. Mols F, Denollet J: Type D personality in the general population: a systematic review of health status, mechanisms of disease, and work-related problems. *Health Qual Life Outcomes* 2010, 8:9.
29. Ginting H, van de Ven M, Becker ES, Naring G: Type D personality is associated with health behaviors and perceived social support in individuals with coronary heart disease. *J Health Psychol* 2016, 21:727-737.
30. Kupper N, Pedersen SS, Hofer S, Saner H, Oldridge N, Denollet J: Cross-cultural analysis of type D (distressed) personality in 6222 patients with ischemic heart disease: a study from the International HeartQOL Project. *Int J Cardiol* 2013, 166:327-333.
31. Brouwers C, Kupper N, Pelle AJ, Szabo BM, Westerhuis BL, Denollet J: Depressive symptoms in outpatients with heart failure: importance of inflammatory biomarkers, disease severity and personality. *Psychol Health* 2014, 29:564-582.
32. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H: Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006, 27:2763-2774.
33. Faller H, Steinbuchel T, Stork S, Schowalter M, Ertl G, Angermann CE: Impact of depression on quality of life assessment in heart failure. *Int J Cardiol* 2010, 142:133-137.
34. Rapee RM: The development and modification of temperamental risk for anxiety disorders: prevention of a lifetime of anxiety? *Biol Psychiatry* 2002, 52:947-957.
35. Grande G, Romppel M, Barth J: Association between type D personality and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med* 2012, 43:299-310.
36. Pelle AJ, Erdman RA, van Domburg RT, Spiering M, Kazemier M, Pedersen SS: Type D patients report poorer health status prior to and after cardiac rehabilitation compared to non-type D patients. *Ann Behav Med* 2008, 36:167-175.
37. Wilkinson RG, Marmot M: Social determinants of health: the solid facts. World Health Organization; 2003.
38. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Catellier DJ, Carney RM, Berkman LF, Burg MM, Mitchell P, Jaffe AS, Schneiderman N: Social support and prognosis in patients at increased psychosocial risk recovering from myocardial infarction. *Health Psychol* 2007, 26:418-427.
39. George LK, Blazer DG, Hughes DC, Fowler N: Social support and the outcome of major depression. *Br J Psychiatry* 1989, 154:478-485.
40. Allen J, Markowitz J, Jacobs DR, Jr., Knox SS: Social support and health behavior in hostile black and white men and women in CARDIA. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Psychosom Med* 2001, 63:609-618.
41. Hartel U, Stieber J, Keil U: Social relations and smoking behavior: results from the first MONICA Survey Augsburg. *Soz Praventivmed* 1988, 33:27-31.
42. Mookadam F, Arthur HM: Social support and its relationship to morbidity and mortality after acute myocardial infarction: systematic overview. *Arch Intern Med* 2004, 164:1514-1518.
43. Bosworth HB, Siegler IC, Olsen MK, Brummett BH, Barefoot JC, Williams RB, Clapp-Channing NE, Mark DB: Social support and quality of life in patients with coronary artery disease. *Qual Life Res* 2000, 9:829-839.
44. Anderson D, Deshaies G, Jobin J: Social support, social networks and coronary artery disease rehabilitation: a review. *Can J Cardiol* 1996, 12:739-744.
45. Menezes AR, Lavie CJ, Milani RV, O'Keefe J, Lavie TJ: Psychological risk factors and cardiovascular disease: is it all in your head? *Postgrad Med* 2011, 123:165-176.
46. Lazzarino AI, Hamer M, Stamatakis E, Steptoe A: The combined association of psychological distress and socioeconomic status with all-cause mortality: a national cohort study. *JAMA Intern Med* 2013, 173:22-27.
47. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sithithaworn C, Sato H, Yusuf S: Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004, 364:953-962.
48. Holmes TH, Rahe RH: The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res* 1967, 11:213-218.
49. Dohrenwend BP: Inventorying stressful life events as risk factors for psychopathology: Toward resolution of the problem of intracategory variability. *Psychol Bull* 2006, 132:477-495.
50. Shibusi WA, Young-Xu Y, Blatt CM: Anxiety worsens prognosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007, 49:2021-2027.

Received 25 November 2019, accepted 02 December 2019  
Straipsnis gautas 2019-11-25, priimtas 2019-12-02

# Psychiatric insights in persistent déjà vu: a case report

## Pasikartojantis déjà vu psichiatrijoje: klinikinio atvejo analizė

Laura MAURUSAITYTE<sup>1</sup>, Kristina BUTKUTE-SLIUOZIENE<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Kaunas, Lithuania

<sup>2</sup>Lithuanian university of Health Sciences, Departament of Psychiatry, Kaunas, Lithuania

### SUMMARY

Déjà vu (DV) - French expression standing for the phrase "already seen" – up till now is still an enigma, seen in both, healthy individuals and in those with neurological and psychiatric conditions, but the exact mechanism of DV is however still unknown.

We look into the case of a 23-year-old man diagnosed with focal epilepsy, that started 3 years ago, and herpetic encephalitis diagnosed and treated just prior the patient was referred for psychiatric assessment due to suspected psychosis. Overall diagnostics were tricky as the patient experienced psychiatric symptoms for the first time, had difficulty explaining them clearly due to later found moderate cognitive impairment, and mostly complained of persistent debilitating feeling of "already seen". The patient was transferred to Psychiatry Clinic where brain MRI revealed residual lesions after herpetic encephalitis (left temporal lobe – including hippocampus); the use of alcohol and illicit drugs was not confirmed; there was no medical data and no reasonable suspicion about cognitive impairment prior he was first hospitalized, considering that the patient had no developmental delay, graduated school, gained a computer science specialty and was working until symptoms of epilepsy appeared; no psychotic behavior was observed during hospitalization. As follows, diagnosis of psychosis was not approved and Psycho-organic syndrome was established. Experience of persistent DV was evaluated as neurological symptom and together with cognitive impairment estimated as possible consequences due to lesions in temporal lobe after herpetic encephalitis.

This case supports the importance and need for detailed investigations of patients presenting with suspected psychosis or other psychiatric disorders, in order to rule out underlying neurological causes and avoid misdiagnosis.

Key words: déjà vu, temporal lobe, encephalitis, psychoorganic syndrome.

### SANTRAUKA

„Déjà vu“ (DV) – prancūziškas terminas, reiškiantis „jau matyta“, vis dar laikomas mīslingu reiškiniu, aptinkamu tiek sveikuose asmenyse, tiek sergančiuose neurologiniuose ar psichiniai sutrikimais, tačiau tikslus DV mechanizmas vis dar yra nežinomas. Čia mes nagrinėjame 23 metų vyro atvejį, sergančio židinine epilepsija, prasidėjusia prieš 3 metus, kuriam buvo diagnozuotas ir gydytas herpetinis encefalitas prieš pat jį nukreipiant psichiatriniam ištyrimui dėl įtariamos psichožės. Diagnostika buvo gana sudėtinga, pacientas pirmą kartą patyrė psichinės būklės sutrikimo simptomus, sunkiai galėjo juos apibūdinti, paaiškinti, dėl vėliau, psichologinio ištyrimo metu, nustatyto vidutinio kognityvinių funkcijų sutrikimo, ir daugiausia skundėsi nuolatiniu sekinančiu „jau matyta“ jausmu. Pacientas buvo perkeltas į psichiatrijos kliniką, kur atliktame galvos magnetinio rezonanso tyrime (MRT) nustatyti likę pažeidimai po herpetinio encefalito (kairioji smilkinio skiltis – įskaitant hipokampą); alkoholio ir narkotinių medžiagų vartojimas nebuvo patvirtintas; nebuvo medicininį duomenų ir pagrįstų įtarimų dėl ankstesnio pažinimo funkcijų sutrikimo, atsižvelgiant į tai, kad pacientas neturėjo raidos sutrikimų, baigė mokyklą, įgijo informatikos specialybę ir dirbtol, kol pasireiškė epilepsijos simptomai; hospitalizacijos metu nepastebėta jokio psichožinio elgesio. Taigi, psichožės diagnozė nebuvo patvirtinta. Psichoorganinis sindromas nustatytas kaip pagrindinė diagnozė. Pasikartojantis DV jausmas įvertintas kaip neurologinis simptomas ir, kartu su kognityvinių funkcijų pažeidimu, vertinti kaip smilkininės skilties pažeidimo po herpetinio encefalito pasekmės.

Šis atvejis patvirtina išsamaus ištyrimo svarbą ir poreikį, pacientų, kuriems įtariama psichožė ar kiti psichikos sutrikimai, siekiant atmetti neurologines priežastis ir išvengti klaidingos diagnozės.

Raktažodžiai: déjà vu, smilkinio skiltis, encefalitas, psichoorganinis sindromas.

**Corresponding author:** Laura Maurusaityte, Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Kaunas, Lithuania, A. Mickeviciaus 9, LT 44307; e-mail: maurusaityte.laura@gmail.com

# Case reports

## INTRODUCTION

As Charles Dickens once wrote – “We have all some experience of a feeling, that comes over us occasionally, of what we are saying and doing having been said and done before,,, as if we suddenly remember it![1]

Déjà vu (DV) – French expression standing for the phrase “already seen”, and it is often regarded as some sort of precognition [2]. This phenomena is seen in both, healthy individuals and in individuals with neurological and psychiatric conditions, but the exact mechanism of DV is however still unknown [3]. Here we discuss a case of a young man, on one hand – with mental symptoms as anxiety, fear of death and nightmares, on the other hand – with diagnosed focal epilepsy and herptic encephalitis, and who reported experiencing persistent and debilitating DV. Although the DV experience may be a benign occurrence, it may also be one of the first warning signs of a neurological event, and may as well be misinterpreted as psychological problems [4].

## CASE REPORT

We present a 23-year-old man with a medical history of seizures with loss of consciousness, that first started 3 years prior he was treated at Neurology Clinic where focal symptomatic epilepsy with complex partial seizures was diagnosed (medicated with Valproic acid (VPA) 1000 mg per day). During the same hospitalization he was also diagnosed with herptic encephalitis (medicated with Acyclovir 3000 mg per day). No seizure episodes were observed during hospitalization and the patient was referred to rehabilitation. After treatment of herptic encephalitis he started experiencing persistent and debilitating feeling which he described as – „I have seen these places“, „the same people“, „like I have already done that, „it already has happened“, „I see the same images in my mind“. Alongside he complained of severe anxiety, fear of death, disturbed sleep and nightmares. The patient was unable to describe his symptoms in detail, his replies were quite short, he was repeating the same answers episodically (as we'll find later he had moderate cognitive disability). As his condition became more and more tiring, the patient was consulted by neurologist and hospitalized again at Neurology Clinic (1 month after previous hospitalization). Diagnostic tests were performed, but there was no sufficient data for recurrence of herptic encephalitis and no new epileptic changes detected in electroencephalogram (EEG) compared to previous data. Despite the correction of treatment – reduced and discontinued treatment with VPA due to elevated level of ammonia in the blood (the use of VPA frequently results in elevated plasma ammonia, which can cause hyperammonemic encephalopathy, that may occur in people with normal liver function, despite normal doses and serum levels [10]) and lymphocytopenia (VPA can cause direct bone marrow suppression affecting one or more cell lines), the troublesome symptoms persisted. So the patient was referred for psychiatric assessment due to suspected psychosis and was transferred to Psychiatry Clinic. Based on information provided by the patient and his relatives, there was no history of mental disorder and use of psychotropic drugs, no history of mental disorders in the family, no data of developmental delay. The patient graduated school in the 10th grade, gained a computer science specialty

in technical school. Worked in several jobs for 2 years (could not define the exact type of work he did, as we presumed, due to cognitive disability we found later). Has not worked anywhere for the last 3 years due to epilepsy. No alcohol and illicit drugs use: a possible cause of mental disorder due to substance abuse was ruled out. No changes in the physical and neurological state, laboratory exams (complete blood count, urine test, metabolic panel, cerebrospinal fluid) – within normal limits – as follows, metabolic disorder, intoxication, infection were excluded. Mentally observed, the patient was anxious, expressed constant feeling of tension and “already seen“, „already done or happened“ – what was identified as – DV. He was speaking quite slow, with pauses, had difficulty naming things, was easily distracted, memory – impaired; low mood and labile emotions, complained about disturbed sleep – nightmares, waking up several times a night.

Psychological test detected that immediate recall of information is severely impaired, the volume of short-term memory is narrowed, memory curve – organic plateau: 3, 4, 2, 5, 5. The result of Mini-Mental State Examination (MMSE) – 18 points – indicated a moderate cognitive impairment. The patient provided specific reasoning based on function but not always meaningfully. Review of projection data in drawings reflected the probable organic disorder and lack of emotional balance. The magnetic resonance imaging (MRI) of the brain - residual lesions after herptic encephalitis (subtotal left temporal lobe damage – including hippocampus, slight occipital and parietal lobe damage) and cortical laminar necrosis (left temporal lobe – medial and lower parts) were found. Sleep EEG showed epileptic changes in left frontal lobe.

The patient was initially treated with Quetiapine 100 mg per day (off-label uses include anxiety, sleep disorder, and, in this case, psychosis was suspected). Since psychiatric symptoms have not been recovering, the dosage was increased till 150 mg per day – what led to increased anxiety, fear of death and sleep trouble. So Quetiapine was discontinued and, due to high level of anxiety, Lorazepam 2 mg per day and Paroxetine 10 mg per day were prescribed; this successfully reduced anxiety and fear, improved night's sleep. The DV phenomenon still persisted, but it felt less debilitating due to better overall mental condition. No seizures were observed. Treatment with VPA 375 mg per day was recommended by neurologist as level of ammonia in the blood and lymphocytes count return to normal limits. The patient was closely monitored but no psychotic symptoms were observed during all hospitalization. There was no medical data and no reasonable suspicion about cognitive impairment prior he was first hospitalized, considering that the patient had no developmental delay, graduated school, gained a computer science specialty and was working until symptoms of epilepsy appeared.

As follows, diagnosis of psychosis was not approved and diagnosis of Psycho-organic syndrome was established. Experience of persistent DV was evaluated as neurological symptom and together with cognitive impairment estimated as possible consequences due to lesions in temporal lobe.

## DISCUSSION

The sensation of DV arises as a conjunction of two streams of cognition: the phenomenological experience of recognizing a current situation and the awareness that this feeling of recognition is inappropriate [5]. Memory researchers theorise that this arises due to an error in the processes underlying the recognition memory system [6]. As hippocampus and parahippocampal gyrus are structures involved in the formation of new memories, and they also play the vital role in the process of recognition of scenes and places, it is believed that the formation of DV experience is directly connected to those brain parts [7].

Approximately 97% of the population have experienced DV at least once while rather high number of study participants, 67%, experience it regularly [8]. Somewhat informally, DV could be divided into two forms. First one occurs in healthy people, and second is linked to various psychiatric and neurological conditions, with epilepsy being one of the most serious [7]. In psychiatry DV phenomenon is more often seen in patients with anxiety and people with derealisation/depersonalization [9]. Those two forms differ in the frequency and length of the experience, where longer DV suggests illness [7]. There has been little consideration in the literature of psychogenic DV: that is cases where the cause seems to be psychological in nature [9]. Research has indicated that there may be a link between high levels of anxiety and increased frequency and intensity of DV [6]. Our patient, besides persistent tiring DV, experienced severe anxiety, which was successfully reduced with medication, but still DV phenomenon persisted. Overall diagnostics were tricky as the patient experienced psychiatric symptoms for the first time, had difficulty explaining them clearly due to later found moderate cognitive impairment. Whereas previous cases with DV due to mild cognitive impairment and dementia have largely been anosognosic [15], our case is aware of the abnormal familiarity in his memory and is in fact feeling greatly anxious by it.

As the patient was admitted to psychiatric department due to suspected psychosis, taking into account he had no history of mental disorder, nor the use of alcohol and illicit drugs was confirmed, and the reason of cognitive disability was unknown – we decided to perform brain MRI, which revealed residual

lesions after herpetic encephalitis – left temporal lobe, including hippocampus, slight occipital and parietal lobe damage. The hippocampal formation is a structure of central importance in declarative memory and the ability to engage in recollection [13]. Past research has demonstrated a relationship between DV and the medial temporal lobe damage [11]. Using fMRI, Chadwick et al. discovered that false memories emerge from a similarity-based neural code in the temporal pole, a region that has been called the “semantic hub” of the brain [14]. Another research, that compared MRI results between individuals with epilepsy with DV versus those without DV, revealed abnormal anatomical changes in the left hippocampus, parahippocampal gyrus and visual cortex, where healthy controls with DV showed abnormal anatomical changes only in the left insular cortex [12]. Much of the scientific literature has studied DV in relation to temporal lobe epilepsy as part of simple partial seizures [15]. In addition, study by Vlasov et al conducted in 2013 clearly distinguishes between epileptic and non-epileptic DV with clear conclusion that déjà vu can be a part of a secondarily generalized seizure, or regarded as an equivalent to a simple partial seizure [16]. In our case sleep EEG showed left frontal epileptic changes, but no seizures were observed during hospitalization, nonetheless DV persisted.

## CONCLUSION

Persistent DV together with cognitive impairment were estimated as possible consequences due to lesions in temporal lobe. DV was evaluated as neurological symptom, psychosis was not approved and Psycho-organic syndrome was confirmed as leading diagnosis.

This case supports the importance and need for detailed investigations of patients presenting with suspected psychosis in order to rule out underlying neurological causes and avoid misdiagnosis.

DV is still an enigma which could only be revealed with multidisciplinary approach through cooperation between neurologists, brain scientists, psychiatrists and experimental psychologists [3].

**Patient consent for the case report was obtained.**

## LITERATŪRA

1. Charles John Huffam Dickens: David Copperfield 1850, page 236.
2. Neppé VM: An Overview Perspective on what Déjà Vu is (Part 1). *J Psychol Clin Psychiatry* 2015; 2:00111.
3. Pasić1 MB, Veličić EH, Fotak L, Pašić H, Imširagić AS, Milat D, Šarac H, Bjedov S & Gadžev ŽP: Many faces of déjà vu: a narrative review. *Psychiatria Danubina*, 2018; Vol. 30, No. 1, pp 21–25.
4. Akgül SI, Oksüz-Kanbur N, Turanlı G: Persistent déjà vu associated with temporal lobe epilepsy in an adolescent. *Turk J Pediatr.* 2013 Sep-Oct;55(5):552-4.
5. O'Connor AR & Moulin CJ: Recognition without identification, erroneous familiarity, and déjà vu. *Curr Psychiatry Rep* 2010; 12:165-73.
6. Wells CE1, O'Connor AR2, Moulin CJA3.Déjà vu experiences in anxiety. *Memory.* 2018 Nov 1:1-9. doi: 10.1080/09658211.2018.1538418.
7. Illman NA, Butler CR, Souchay C & Moulin CJA: Déjà Experiences in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia Res Treat* 2012; 2012:539567; doi:10.1155/2012/539567.
8. O'Connor AR, Barnier AJ & Cox RE: Déjà vu in the laboratory: a behavioral and experiential comparison of posthypnotic amnesia and posthypnotic familiarity. *Int J Clin Exp Hypn* 2008; 56:425-50.
9. Sno HN, Draaisma D: An early Dutch study of déjà vu experiences. *Psychol Med* 1993; 23:17–26.
10. Wadzinski J, et al. *J Am: Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy.* *Board Fam Med.* 2007 Sep-Oct.
11. Brandt KR1, Conway MA2, James A1, von Oertzen TJ3,4: Déjà vu and the entorhinal cortex: dissociating recollective from familiarity disruptions in a single case patient. *Memory.* 2018 Nov 1:1-9. doi: 10.1080/09658211.2018.1538418.
12. Labate A1, Cerasa A2, Mumoli L3, Ferlazzo E3, Aguglia U3, Quattrone A4, Gambardella A5: Neuro-anatomical differences among epileptic and non-epileptic déjà-vu. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Feb;85(2):143-7. doi: 10.1136/jnnp-2012-303520. *Epub* 2013 Jan 11.
13. Gray JA, McNaughton N: The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System. Oxford: Oxford University Press; 2000.
14. Chadwick MJ, Anjum RS, Kumaran D, Schacter DL, Spiers HJ & Hassabis D: Semantic representations in the temporal pole predict false memories. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113:10180-5.
15. Christine E Wells1\*, Chris JA Moulin2, Paige Ethridge3, Nathan A Illman4, Emma Davies5 and Adam Zeman6: Persistent psychogenic déjà vu: a case report. *Wells et al. Journal of Medical Case Reports* 2014, 8:414.
16. Vlasov PN, Chervyakov AV & Gnezditskii VV: Déjà vu phenomenon-related EEG pattern. *Case report. Epilepsy Behav Case Rep* 2013; 1:136–141.

*Received 27 November 2019, accepted 30 December 2019  
Straipsnis gautas 2019-11-27, priimtas 2019-12-30*

# Young woman with confusion and cognitive impairment: a case report

## Sumišimas ir kognityvinių funkcijų sutrikimai jauno amžiaus moteriai: klinikinio atvejo analizė

Karolina LAURINAITIENE, Vesta STEIBLIENE

Clinic of Psychiatry at Lithuanian University of Health sciences, Kaunas, Lithuania

### SUMMARY

This clinical case is about a 34-year-old woman who was admitted to mental hospital for psychiatric treatment for the episodes of anger, agitation, confusion with verbal hallucinations, shifting between insomnia or hypersomnia, apathy, lack of interest in daily life and cognitive impairment. The patient was misdiagnosed and unsuccessfully treated for two years before she was diagnosed with Hashimoto's encephalopathy (HE). During the treatment period, the differential diagnoses of this case included potential mental disorders, neuroinfections, diseases caused by parasites, metabolic disorders, epilepsy and neurodegenerative diseases of the brain. The response of psychiatric symptoms to the treatment with antipsychotics was limited: only little adjustment was made on both the states of confusion and the episodes of aggressive behaviour and agitation. Only a complex evaluation of thyroid axis hormone concentrations, anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) concentration, changes in cerebrospinal fluid and the course of the disorder allowed diagnosing autoimmune thyroid disease named HE. Treatment with glucocorticosteroids was prescribed, and full recovery with complete recovery of cognitive functions, that was reached as result of the treatment, reaffirmed the correctness of the diagnosis established.

This clinical case provided us with new clinical experience, and once again has drawn attention to the importance of parameters of thyroid axis function in terms of the development and course of and recovery from mental disorders.

**Key Words:** Thyroid, Hashimoto's encephalopathy, Anti-thyroid peroxidase, Cognitive impairment.

### SANTRAUKA

Šiuo klinikiniu atveju pristatoma 34 metų moteris, gydyta psichiatrijos skyriuje dėl pykčio, sujaudinimo, sumišimo būsenų su klausos haliucinacijomis, miego sutrikimų nuo visiškos nemigos iki mieguistumo, apatijos, nesidomėjimo kasdiene veikla ir kognityvinių funkcijų blogėjimo. Sutrikimo priežastis nebuvo nustatyta ir pacientės psychikos sutrikimo simptomai buvo nesėkmingai gydomi du metus. Gydymo metu pacientės būklė diferencijuota tarp endogeninio psychikos sutrikimo, neuroinfekcijos, parazitų sukeltos ligos, medžiagų apykaitos sutrikimų, epilepsijos bei neurodegeneracių ligų. Atsakas į medikamentinį gydymą antipsichotiniai vaistais buvo ribotas: tiek sumišimo būsenos, tiek agresyvaus elgesio ir sujaudinimo episodai mažai koregavosi. Tik kompleksiškai įvertinus skydliukės ašies hormonų koncentracijas, antikūnų prieš skydliukės peroksidazę (anti-TPO) pokyčius, likvoro pokyčius ir sutrikimo eigą dinamikoje, pavyko nustatyti sutrikimo priežastį - autoimininę skydliukės ligą, vadinamą Hašimoto encefalopatią. Paskirtas gydymas gliukokortikosteroidais ir gydymo eigoje pasiekta visiškas pasveikimas su visišku kognityvinių funkcijų atsistatymu ir psychikos simptomų korekcija dar kartą patvirtino nustatyto diagnozės teisingumą.

Šis klinikinis atvejis mums suteikė naujos klinikinės patirties, ir dar kartą atkreipė dėmesį į skydliukės ašies funkcijos parametrų svarbą psychikos sutrikimų išsvystymui, eigai ir sveikimui.

**Raktiniai žodžiai:** Skydliukė, Hašimoto encefalopatija, Antikūnai prieš skydliukės peroksidazę, Kognityvinių funkcijų sutrikimas

## INTRODUCTION

Cognitive impairment is a syndrome, the expression of illnesses, but not a disease itself. Patients with cognitive impairment experience difficulties related to such mental functions like memory, paying attention, thinking, understanding and communication. These conditions are usually caused by the underlying disease; this could be a short-term problem or a permanent condition [1, 2]. There are known many causes of cognitive impairment. It is quite difficult to determine the origin of this condition in young people or in atypical cases. Common causes of cognitive impairment in young adults include the side effects of psychotropic medications, mental illness, epilepsy, substance abuse or withdrawal. It could be associated with hormonal misbalance, such as thyroid dysfunction [3, 4] or diabetes mellitus; some infectious agents, such as syphilis, HIV, diseases caused by parasites or other infectious diseases, or with early stages of Lewy body dementia [5]. Cognitive impairment might result from exposure to heavy metals, high levels of serum calcium, nutritional disorders, Wilson disease, rapid changes in sodium level, etc. [6, 7].

Research on the relationship between the disturbed thyroid function and cognitive impairment have been carried out in many studies. Hypothyroidism or hyperthyroidism, or even subclinical thyroid dysfunction are known to have a potential negative effect on cognitive functions. Therefore, screening of thyroid function is recommended in cases of cognitive impairment of all types, and serum Thyroid stimulating hormone (TSH) level is known as a standard screening tool in this case [8]. On rare occasions, it is not enough to test thyroid hormones because thyroid function in these cases is clinically and biochemically normal. When the disorder is of autoimmune origin, high titres of anti-thyroid peroxidase antibodies are present [3, 9, 10]. This interesting clinical case is about a young woman who suffers from reversible cognitive impairment and confusion, and demonstrates psychotic episodes due to autoimmune thyroid disease named as Hashimoto's encephalopathy (HE) or "steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis".

## CASE

A 34-year-old woman was admitted to the Department of Psychiatry of the University Hospital due to episodes of anger, agitation, confusion with episodic verbal hallucinations, shifting between insomnia and hypersomnia, apathy, lack of interest in daily life, and cognitive impairment.

Psychosocial history: the grandmother of the patient was diagnosed with Alzheimer's disease, both parents and the younger brother are not suffering from mental disorders. The early psychomotor development of the patient was timely, but since her childhood demonstrates a more pronounced sensitivity, gets angry easily, is prone to impulsive behaviour, even aggression during conflicts. Started attending school timely, completed 12 years of education at the secondary school, the learning outcomes were relatively mediocre, the patient got no further education, the pursuit of knowledge is quite limited. Got married when was 18 years old, but divorced quite quickly, does not explain the reasons for this. She has been living in a second marriage for 15 years, has two children, resides in a village. For the last 5 years she has been working

as an auxiliary farm worker in a grain warehouse. She was a non-smoker, reported mild alcohol consumption, denied drug use. 15 years ago she was involved in a car accident, suffered a head injury with loss of consciousness, was admitted to inpatient treatment, but arbitrarily withdrew herself from the medical facility before completing treatment; did not apply anywhere, was feeling good. No previous history of other somatic diseases. 14 years ago, when the patient was 20 years old, after the first child delivery, episodes of inappropriate behaviour were observed: the patient became irritable, angry, conflicted with her family members and the husband, was oblivious, the patient complained that she cannot remember where did she place the things. Such a period of exacerbated irritation lasted for about 5 years, but the patient did not seek help anywhere. When the patient was 25 years old, after the second child delivery, the patient's behaviour became normal again: she became calmer, conflicted less, though episodically complained of bad memory.

Two years ago, when the patient was 32 years old, her behaviour has changed for no apparent reason: she would episodically become agitated, aggressive, episodes of anger were triggered for no reason, during them the patient could not control herself, she beat her husband, began forgetting where she put the things, what happened during the day, could no longer cope with daily activities, could not sleep during the nights but used to spend all day lying in bed. Memory of the current events (a fixative memory) particularly deteriorated – the patient would forget the things that have just happened. Due to changes in mental state, at the initiative of her relatives, the patient sought help, was hospitalized and treated for 2 months in the Department of Psychiatry of the regional hospital. The patient was prescribed with Haloperidol 10mg per day, Diazepam 20mg per day and Valproic acid 1,5 g/ per day to treat psychomotoric agitation and aggression. The patient's condition worsened during the treatment, episodes of agitation and aggressive behaviour occurred more frequently, disturbed fixative memory was observed. Computed tomography (CT) scan of the brain did not show any changes, despite the visible plaques in basal ganglia. The cause of the mental disorder was differentiated with thyroid dysfunction, the human immunodeficiency viruses (HIV) or syphilis. But these disorders were excluded following laboratory tests. For memory disorders that were gradually worsening, and as the episodes of aggressive behaviour persisted, it was recommended by a neurologist to differentiate the condition with cerebral frontotemporal degeneration, and the patient was referred for diagnosis clarification and treatment to the University Hospital.

During the treatment in the Department of Psychiatry of the University Hospital, impaired orientation in time and place was observed (the patient stated that she is in another city, was confused about the exact month and season of the year). She knew her forename and surname but did not remember her correct date of birth. The patient spoke slowly, quietly, thinking was inconsistent, episodically became angry, spoke with a raised tone of voice. Emotions were rapidly changing; anger reactions were triggered for no reason. The general mood was lowered, the patient was indifferent to the environment and staying in the hospital, spending all the days lying in bed. The patient often waked up at night, became agitated and fearful,

## Case reports

when walking down the hallway kept asking the staff where she is and why she cannot go home. Sometimes she behaved like hearing voices: she spoke with "her children", was afraid of something. Short-term (fixative) memory impairment was observed.

This condition was evaluated as dementia (unspecified) and the plan of tests and examinations was drawn up to determine the origin of dementia.

Laboratory tests carried out: general blood test (normal), biochemical blood test – in thyroid hormone test – Free thyroxine (FT4) and TTH concentrations (normal), Free triiodothyronine (FT3) slightly decreased – 3.17 pmol/l (norm 3.34–5.14 pmol/l), anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) indicator increased – 236.73 kU/l; (norm 0–3.2 kU/l), but was evaluated as clinically insignificant. Glycaemia slightly increased – 7.61 mmol/l; (norm 4.1–6.6 mmol/l), but was decreased to the norm in dynamics. Decreased ionized calcium - 0.99 mmol/l, (norm 1.2–1.43 mmol/l). Concentrations of copper, phosphorus – within the normal range.

Cerebrospinal fluid (CSF) test revealed the elevated general protein – 1.15 g/l (norm 0.15–0.45) and cytosis – leukocytes 17 x 10<sup>6</sup>/l (norm <8 x 10<sup>6</sup>/l).

Tests on infectious agents: test for antibodies against tick-borne encephalitis virus, Lyme disease, syphilis, HIV (1/2 antibodies and p24 Ag antigen), Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia Enterocolitica – showed negative results. Tests for toxoplasmosis- Toxoplasma gondii Antibodies, IgG – showed positive results, and Toxoplasma gondii Antibodies, IgM - negative results. The results were evaluated by infectious disease specialist was evaluated as a result of old former contact with infection, but to be unable to cause an existing cognitive impairment.

Electroencephalogram (EEG) was carried out – within the normal range.

Ultrasound imaging of the upper part of the abdomen – within the normal range. X-ray of the chest – slight fibrotic changes on the right side of the lower lungs that have been evaluated as clinically insignificant.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain: the hypointense foci, probably caused by calcinates described by cerebral CT, are observed in T2W/GRE images of globus pallidus area on both sides and has been evaluated as a variant which is possibly within the normal range. Slightly more sharply visible mucosa of frontal and parietal sinuses.

Cognitive testing showed difficulties in orientation in time, partly – at the place, decreased extent of fixative memory, reduced ability to reproduce information to the maximum, impaired storage of the information in long-term memory. Concentration of attention was fluctuating, which makes it difficult to remember: the patient had difficulty concentrating and shifting attention and reproducing information. Mini mental state examination (MMSE) test results – 17 points, indicated moderate cognitive impairment.

Neurophthalmologist diagnosed retinopathy and retinal vascular lesions (light stasis at the bottom of the eyes). Kayser–Fleischer rings were not visible, the optical media were transparent, discs of the optic nerve were pink. It was recommended to follow up.

Consultation of neurologist: considering the tests and examinations carried out, the data for specifying the dementia

type was insufficient. Due to the prevalent clinical picture - disorientation, progressive deficits in cognitive function, significant behavioural impairment, it was recommended to carry out Positron emission tomography (PET) for the purpose of differentiating with frontotemporal neurodegeneration, Alzheimer's disease, or other neurodegenerative disorders. Unfortunately, the PET examination was terminated due to the patient's aggressive and agitated behaviour during the examination.

During psychiatric treatment with Haloperidol up to 10 mg daily in combination with Quetiapine up to 500 mg daily, the control of impulses was improved and aggressive behaviour was reduced. However, the patient's condition was changing: episodes of more adequate behaviour lasting from 15 minutes to half an hour were periodically observed. During them, the patient demonstrated consistent thinking, her contact with others was good, she was interested in her condition, test and treatment plans, and all this was followed by physical and mental asthenization, the patient used to become irritable, she used to become angry, propensity to aggression persisted. During the night, episodic hearing hallucinations were persisted (the patient could hear children crying) which resulted in episodes of psychomotor agitation. The condition was evaluated as an organic hallucinosis. During 40 days of treatment type of dementia could not be specified and without significant changes in mental state the patient was discharged for outpatient treatment and nursing, the patient was advised to continue outpatient treatment with Haloperidol tab. 10 mg/ per day and Quetiapine tab. 150 mg/per day.

For the second time, the patient was hospitalized to the University Hospital after 1.5 year, at the initiative of her relatives, since the patient's condition ranged from episodes of agitation and aggression to complete apathy, avolition, episodic hearing hallucinations, and impaired memory, both fixative and long-term.

Laboratory tests: moderate anaemia – erythrocytes 3.7 x 10<sup>12</sup>/l (norm 3.9–5.1), haemoglobin – 126 g/l (norm 119–146), leucocytosis 9.99 x 10<sup>9</sup>/l (norm 4.4–9.7); increased the erythrocyte sedimentation rate (ESR) – 53 mm/h, (norm 0–30)), calcium and phosphorus – within the normal range thyroid axis hormone tests – decreased FT3 – 2.74 pmol/l, FT4 – 12.15 pmol/l (normal), TTH normal, anti-TPO remained elevated (97.49 kU/l). CSF was transparent, but total protein remained elevated to 0.7 g/l, glucose, lactates, chlorides – within the normal range, mononuclear cells 100%, elevated leukocytes to 7 x 10<sup>6</sup>/l – but the changes compared with the first hospital stay – decreased.

During the discussion of psychiatrist, neurologist and endocrinologist, considering the medical history, clinical picture and the results of laboratory tests, CSF and CT, a preliminary diagnosis was formulated: autoimmune thyroiditis and HE. Treatment with pulse therapy with the glucocorticoids – Methylprednisolone injections 1 gram per day for 3 days was recommended – by monitoring the general and mental state of the patient for possible exacerbation of the psychotic disorder. After three days the treatment with Prednisolone tab. orally 1.5 mg/kg should be continued (the patient weighs 124 kg), then dose decreasing by 5 mg every 2 days until stopping the medication completely.

During the treatment with glucocorticoids, blood glycaemia

level up to 15mmol / l was observed, it was corrected with short-acting insulin injections.

Already after the first 10 days of treatment, the patient's mental condition started to improve, agitation gradually decreasing, confusion episodes and auditory hallucinations disappeared. Doses of antipsychotic medications have been reduced to a minimal. However, lack of interests, poor hygiene and apathy was persisted. Concentration of attention, short-term memory, orientation in place and in time was improved. Psychological testing of cognitive functions: MMSE results – 22 points, indicated mild cognitive impairment. The patient started to show the interest in her treatment results and after 3 weeks of treatment with glucocorticoids she was discharged from the hospital for outpatient treatment with recommendations to take Prednisolone under the regimen prescribed, gradually reducing the dose until complete withdrawal. After completion of the treatment, follow up of thyroid hormone tests and anti-TPO concentration was recommended.

The information about the patient's condition was received from the patient's relatives after 6 months period. They informed that the course of glucocorticoid treatment was successfully completed in an outpatient setting, the concentrations of thyroid axis hormone tests were within normal range. The patient's mental condition improved, episodes of confusion and psychosis disappeared, her memory improved. The patient managed to do daily activities, to take care for the family. However, the temper of the patient remained quite impulsive (as it has been the case since her very young days), but it was not seen as a mental disorder.

## DISCUSSION

This case report is about the patient who was misdiagnosed and unsuccessfully treated during two years period before she was diagnosed with HE. The case was differentiated between mental disorder, diseases caused by parasites, metabolic, endocrine disorders, epilepsy, neuroinfections and neurodegenerative diseases of the brain. Response to treatment with antipsychotics was limited and cognitive function deteriorated in dynamics. The patient fully recovered only after she was diagnosed with HE and received treatment with glucocorticosteroids.

HE is related to Hashimoto's thyroiditis and also is known as Steroid Responsive Encephalopathy (The word encephalopathy can refer to all kinds of brain damage and diseases). First time HE was described in medical journal The Lancet Brain et al in 1966 (11). Number of clinically diagnosed and treated cases of HE increased only in early 2000. The incidence of HE is greater in women. The average age of the patients who develop HE is about 40 years [12]. Thyrotropin-releasing hormone was originally thought to have a toxic effect on the central nervous system, but today it is known that encephalopathy is associated with high titers of anti-thyroid peroxidase antibodies and anti-thyroglobulin (anti-Tg) [13]. Often enough, HE remains undiagnosed and untreated for a long time because of insufficient disease-specific signs and symptoms, and because of strongly varied clinical picture and highly variable neuropsychiatric symptoms [14]. In general, in clinical practice HE is a rare disease. It can be often undiagnosed because of varied clinical expressions, or it can be misdiagnosed when confused with

other psychiatric (depression, schizophrenia) or neurological disease (Alzheimer's disease, epilepsy, viral encephalitis, other forms of autoimmune encephalitis including anti-NMDA receptors encephalitis) [4, 15].

The diagnosis of HE should be considered in younger patients (under 50 years of age) when unexplained cognitive impairment with psychiatric symptoms, clinical or subclinical hypothyroidism is present. The symptoms usually develop gradually and occur within 1 to 12-month period. HE typically manifests itself as slowly progressing cognitive impairment until it evolves into dementia, episodic psychosis, somnolence or confusion. It may also include focal and generalized seizures, myoclonus, pyramidal tract signs [16, 17]. Laboratory (increased liver enzyme levels and erythrocyte sedimentation rate, pathological cerebrospinal fluid findings, increased anti-thyroid peroxidase antibodies and antithyroglobulin antibodies) and radiological (magnetic resonance imaging, single photon emission computer tomography) findings should be considered to diagnose HE. Diagnostic criteria of HE have been proposed by Graus et al. The diagnosis can be established when all six of the following criteria are met:

1. Encephalopathy with seizures, myoclonus, hallucinations, or stroke-like episodes; in our clinical case – the encephalopathy and hallucinations were observed.
2. Subclinical or mild overt thyroid disease (usually hypothyroidism); in our case TTH and FT4 were normal, with slightly decreased FT3.
3. Brain MRI normal or with non-specific abnormalities; in our case- without specific MRI changes.
4. Presence of serum thyroid (thyroid peroxidase, thyroglobulin) antibodies; in our case anti-TPO remained elevated.
5. Absence of well-characterized neuronal antibodies in serum and CSF; in our case- only elevated total protein and leucocytes in CSF were observed.
6. Reasonable exclusion of alternative causes; in our case- other causes were excluded [18]. Corticosteroids are the main curative remedy for HE, and most of the patients respond well to them [19]. 90 to 98% of patients with HE often fully recover from the disease after the treatment with steroids [9].

In the case of our patient, the differential diagnosis included the possibility of mental disorders. The personality of our patient has been complicated since her very young age, with a tendency to impulsive, aggressive behaviour, unmotivated acts (divorce with the first husband, arbitrary withdrawal from the hospital after the head injury), mood changes from hyperactive to apathetic, changes in mental state after childbirths, which promoted the intention to differentiate with bipolar affective disorder or impulsive personality disorder. However, episodic states of confusion with auditory hallucinations and inflammatory changes in CSF suggested the organic nature of the disease.

In this case we observed behavioural changes that are similar to behavioural variant of frontotemporal dementia (FTD) that manifests itself in the form of psychosis, disinhibition, compulsions, and apathy. But cognitive impairment in early stages of the disease is not typical for FTD. According to Frontotemporal Dementia Consortium (FTDC), a potential diagnosis of behavioural variant of frontotemporal

# Case reports

dementia (bvFTD) requires at least 3 of 6 features, which include shared symptoms such as behavioural disinhibition, apathy, loss of empathy, compulsive behaviours, and deficit in executive function with decline in cognitive impairment. For the definite diagnosis of bv FTD additional diagnostic criteria have to be met, but histopathological changes and/or pathogenic genetic mutation of FTD were not examined [20]. We were unable to obtain any definite proof of frontal and/or temporal hypoperfusion or hypermetabolism. Also, in our case there were no signs of primary progressive aphasia and progressive non-fluent aphasia, and this, therefore, suggested a different cause.

The correct diagnostic decision during the first treatment was delayed by the fact that at normal FT4 and TTH concentrations, a slight decrease in FT3 and an increase in anti-TPO indicator were not considered as clinically significant. This interfered with the timely diagnosis of the autoimmune process and the identification of interfaces with cognitive

impairment and confusion states. The period of establishing correct diagnosis prolonged by nearly 2 years because of our inexperience in diagnosing HE and the fact that we decided to choose the method of rejecting other causes of cognitive impairment.

The positive treatment results conclusively confirmed that diagnosis for this patient was established correctly. Thanks to this case we gained additional clinical experience, and once again drew our attention to the importance of thyroid axis function parameters in the development, course of and recovery from mental disorders.

## LITERATŪRA

1. Behrman S, Valkanova V, Allan CL. Diagnosing and managing mild cognitive impairment. *Practitioner*. 2017;261(1804):17-20.
2. Justin BN, Turek M, Hakim AM. Heart disease as a risk factor for dementia. *Clin Epidemiol*. 2013;5:135-45.
3. Sharma PMS, Javali M, Mahale R, Madhusudhan BK, Majeed AA, Srinivasa R. Hashimoto encephalopathy: A study of the clinical profile, radiological and electrophysiological correlation in a Tertiary Care Center in South India. *J Neurosci Rural Pract*. 2015;6(3):309-14.
4. Wilcox RA, To T, Koukourou A, Frasca J. Hashimoto's encephalopathy masquerading as acute psychosis. *J Clin Neurosci*. 2008;15(11):1301-4.
5. Phillips N, Amos T, Kuo C, Hoare J, Ipser J, Thomas KGF, et al. HIV-Associated Cognitive Impairment in Perinatally Infected Children: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20160893.
6. Li J, Li F. Hashimoto's Encephalopathy and Seizure Disorders. *Frontiers in Neurology*. 2019;10(440).
7. Frota NAF, Caramelli P, Barbosa ER. Cognitive impairment in Wilson's disease. *Dement Neuropsychol*. 2009;3(1):16-21.
8. Tan ZS, Vasan RS. Thyroid function and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2009;16(3):503-7.
9. Jacob S, Rajabally YA. Hashimoto's encephalopathy: steroid resistance and response to intravenous immunoglobulins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(3):455-6.
10. Gutch M, Bhattacharjee A, Kumar S, Pushkar D. Hashimoto's Encephalitis: Rare Manifestation of Hypothyroidism. *Int J Appl Basic Med Res*. 2017;7(3):193-5.
11. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet*. 1966;2(7462):512-4.
12. Ferracci F, Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *J Neurol*. 2006;253(8):975-84.
13. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol*. 2003;60(2):164-71.
14. Canton A, de Fabregas O, Tintore M, Mesa J, Codina A, Simo R. Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: a more appropriate term for an underestimated condition? *J Neurol Sci*. 2000;176(1):65-9.
15. Endres D, Perlov E, Stich O, Tebartz van Elst L. Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) presenting as major depression. *BMC Psychiatry*. 2016;16:184-.
16. Philip R, Saran S, Gutch M, Gupta K. An unusual presentation of Hashimoto's encephalopathy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(1):113-5.
17. McKeon A, McNamara B, Sweeney B. Hashimoto's encephalopathy presenting with psychosis and generalized absence status. *J Neurol*. 2004;251(8):1025-7.
18. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391-404.
19. Nagpal T, Pande S. Hashimoto's encephalopathy: response to plasma exchange. *Neurol India*. 2004;52(2):245-7.
20. Lanata SC, Miller BL. The behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) syndrome in psychiatry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(5):501-11.

Received 01 December 2019, accepted 31 December 2019  
Straipsnis gautas 2019-12-01, priimtas 2019-12-31

# Problematic Alcohol Use: A Call for Validated Screening Instruments in Lithuania

Julija GECAITE, Julius BURKAUSKAS, Vesta STEIBLIENE

Laboratory of Behavioral Medicine, Neuroscience Institute, Lithuanian University of Health Sciences,  
Palanga, Lithuania

## THE PREVALENCE OF PROBLEMATIC ALCOHOL USE

Problematic alcohol use, characterised as either heavy drinking or drinking which is accompanied by negative consequences [1], is an immense health and social problem worldwide. Based on data from the World Health Organisation (WHO), at least 3 million deaths annually are caused due to maladaptive consumption of alcohol, which represent 5.3 % of all deaths globally [2]. Nevertheless, the number of deaths significantly increases when taking into account harmful alcohol consumption as a contributing factor for development and cause of more than 200 diseases and injuries [2]. According to data from the health information centre (Institute of Hygiene) in Lithuania, in 2018, there were 913 deaths due to alcohol intoxication [3]. Among those, the most common causes of death were liver cirrhosis and fibrosis (44.5 %), alcoholic liver disease (24.6 %), and accidental alcohol intoxication and its effects (17.2%) [3]. Therefore, in spite of its legality, problematic alcohol use represents a serious public health concern in Lithuania.

In the latest 2018 WHO annual compilation of data, Lithuania was depicted as third in terms of total alcohol consumption and average daily intake of all European Union countries[4]. Lithuania is typically illustrated as a country with a high liver cirrhosis rate in line with its high level of alcohol consumption, according to a comparative WHO risk assessment. It was also ranked as sixth among all WHO European Region countries in alcohol-related deaths [5].

## NEGATIVE CONSEQUENCES OF PROBLEMATIC ALCOHOL USE

Problematic alcohol use may result in countless negative consequences, both physiological and psychosocial. It may lead to various health consequences, such as cardiovascular diseases [6] and gastrointestinal diseases [7], as well as psychosocial consequences, including family [8, 9] and work related problems [10, 11] and poor stress coping strategies [12]. Problematic alcohol use may also contribute to, coexist with, or result in various psychiatric conditions, including mood and anxiety disorders, stressor-related disorders, and psychotic disorders [13-16]. It has been estimated that problematic alcohol use may bring an immense impact on individual's mortality and morbidity [4] and may have a long-term effects on mental health [13-15], risky sexual behaviour [17], obesity [18], and criminal behaviour [19]. Problematic alcohol use does not only create a significant burden to the individuals and those surrounding them, but also produce problems on national level, thus resulting in serious public concern (WHO, 2018).

## RECOMMENDATIONS BY THE WORLD HEALTH ORGANIZATION

In 2017, WHO introduced recommendations for effective country wide management of problematic alcohol use. The WHO Global Non Communicable Diseases (NCDs) Action Plan (2013-2020) provides a list of procedures and interventions to prevent and control major NCDs.

**Corresponding author:** Julija Gecaite, Lithuanian university of Health Sciences, Neuroscience Institute, Laboratory of Behavioral Medicine, Palanga, Lithuania, Vyduno Str. 4, Palanga LT-00135. E-mail: Julija.Gecaite@lsmuni.lt

# Commentary

Governments are recommended to primarily change their pricing policies to reduce problematic alcohol use. According to WHO (2017), alcohol taxation has several benefits as it has the capacity to:

- 1) generate tax revenue,
- 2) reduce alcohol consumption,
- 3) prevent the initiation of drinking.

However, along with alcohol taxation, several other interventions are also listed including enactment and enforcement of drink-driving laws and blood alcohol concentration limits via sobriety checkpoints and providing brief psychosocial interventions for people with hazardous and harmful alcohol use.

Considering the health issues caused by problematic alcohol use, WHO also raised awareness by suggesting the implementation of cost-effective brief screening methods in health services for risky and maladaptive drinking (WHO, 2018).

## THE IMPORTANCE OF CROSS-CULTURALLY VALIDATED MEASUREMENTS

The multi-diversity of cultures worldwide creates a need for cross-culturally validated measurement on various constructs, including problematic alcohol use. Instrument development and ensuring that its psychometric properties are fit for a specific country of use are critical for quality research in health, social and behavioural sciences [20]. It is very common for researchers to translate previously validated instruments from other languages or populations and apply them in their studies [21]. However, translation of the instrument alone, though based on a rigorous translation process such as two independent translators and a quality check of back translation, together with a harmonization procedure, does not guarantee the applicability of the scale in a culture different from that for which it was originally developed [22]. Thus, health care researchers and practitioners should have access to valid and reliable, culturally adapted instruments to measure problematic alcohol use, which may provide better health care as well as enhance the quality of research in related fields in the country.

It is worth noting that culture has a marked effect on both - the experience and reporting of negative effects due to drinking. International differences in negative consequences are linked with drinking patterns [23, 24], thus respondents in one country may report more consequences than do respondents in another country, even though the overall level of alcohol consumption in both regions is similar [25, 26]. These self-report biases based across different cultures may depend on established cultural norms and attitudes towards drinking [27, 28] as well as the frequency of drinking in public versus private settings [29]. Hence, validation and adaptation of such questionnaires may also be of benefit in the setting of clinical practice by enabling the instrument to be used appropriately in different culturally sensitive settings. Unfortunately, there is still a lack of well-validated instruments measuring problematic alcohol use in Lithuania, even though interest in standardized methods for assessment of those with potential or fully developed alcohol problems has recently increased in the Lithuanian health care settings

[30]. Considering the importance of cultural factors in measuring the level of alcohol use in Lithuania, it is essential to not only adopt by translating but also adapt by validating the instrument originally developed, to evaluate self-reported alcohol use.

## EXISTING INSTRUMENTS FOR MEASURING PROBLEMATIC ALCOHOL USE

The interest in standardised methods of assessment for those with potential or fully developed alcohol problems has increased in Lithuanian health care recently [30]. To date, a number of instruments have been employed in research and clinical practice to measure alcohol related problems [31], including the CAGE questionnaire [32], Alcohol Use Inventory (AUI) [33], Quick Drinking Screen (QDS) [34], CRAFT substance abuse screening test for adolescents [35], Alcohol Timeline Followback (TLFB) [36], Drinking Self-Monitoring Log (DSML) [37], Lifetime Drinking Measure (LDH) [38], Quantity-Frequency (QF) measures [39], as well as Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) and its shorter version of AUDIT-C [40, 41]. Despite the vast variety of screening tools to evaluate problematic alcohol use, to our knowledge, there are no psychometric studies in Lithuania that would report a full validation process of any of those scales. Up to date, there is an absence cross-culturally adapted scales measuring problematic alcohol use, even though this process is highly encouraged by scientific medical community in order to ensure the precise assessment of a construct [42]. Currently, the AUDIT is one of the most commonly used assessment tools with good psychometric properties [41] for measuring problematic alcohol use, particularly evaluating harmful and hazardous alcohol consumption in different languages and populations [40, 41].

## THE ADVANTAGES OF THE ALCOHOL USE DISORDERS IDENTIFICATION TEST (AUDIT)

There are several reasons for AUDIT to be so commonly used. First of all, in previous studies it has been shown that AUDIT outperforms other instruments for alcohol use disorder identification [43, 44]. Second, the AUDIT consists of ten items, which could be scored as subscales to produce separate assessments of hazardous use, harmful use, and alcohol dependence. Thus, the screening tool could be used to differentiate these separate domains, and AUDIT could be more effectively linked to specific educational and treatment approaches. Third, as a general measure of alcohol use disorder severity, the AUDIT total score may be useful for stepped-care approaches to clinical management. For example, providing the lowest level of intervention that addresses patients' immediate needs, followed by the higher intensity of care if patients do not respond, as well as for rating the effectiveness of interventions. The AUDIT, or shorter version AUDIT-C, has also been suggested by the Institute of Hygiene in Lithuania as a primary instrument to evaluate maladaptive alcohol consumption [45]. Even though the AUDIT has been translated for use in various countries [46], to the best of our knowledge, no studies in Lithuania have investigated its psychometric characteristics.

## CONCLUSION

In summary, problematic alcohol use is a tremendous public burden that may lead to serious psychobiological consequences. Even though Lithuania is categorised as a country with the highest alcohol consumption, alcohol-related disease and mortality rates per capita, yet valid, culturally applicable and psychometrically sound instruments for measuring harmful and hazardous alcohol consumption are still scarce in the country. The use of appropriate

screening methods in Lithuania is essential to identify and ensure early treatment for alcohol-attributable problems. The AUDIT questionnaire could be a potential tool for an accurate evaluation of psychometric characteristics. Therefore, further research in the area of scale cross-cultural validation for alcohol use is warranted.

## LITERATŪRA

1. O'Malley PM. Maturing Out of Problematic Alcohol Use. *Alcohol Res Health* 2004; 28: 202-204.
2. World Health Organization. 2018. Alcohol key facts. Available: [https://www.who.int/health-topics/alcohol#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/alcohol#tab=tab_1) [Accessed 02.12.2019]
3. Statistics Lithuania. 2018. Mirtingumas dėl alkoholio vartojimo. Available: <https://www.stat.gov.lt/en> Accessed: 08/27/2018 [Accessed 02.12.2019]
4. World Health O. Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization, 2019.
5. Shield KD, Rylett M and Rehm J. Public health successes and missed opportunities. Trends in alcohol consumption and attributable mortality in the WHO European Region, 1990–2014. World Health Organization. Regional Office for Europe, 2016.
6. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, et al. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2011; 342: d671.
7. Askgaard G, Gronbaek M, Kjaer MS, et al. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Journal of hepatology* 2015; 62: 1061-1067.
8. Giusto A and Puffer E. A systematic review of interventions targeting men's alcohol use and family relationships in low-and middle-income countries. *Global Mental Health* 2018; 5.
9. Rauer AJ, Pettit GS, Samek DR, et al. Romantic relationships and alcohol use: A long-term, developmental perspective. *Development and psychopathology* 2016; 28: 773-789.
10. Sahker E, Ali SR and Arndt S. Employment recovery capital in the treatment of substance use disorders: Six-month follow-up observations. *Drug and Alcohol Dependence* 2019; 205: 107624.
11. Lambrechts M-C, Tobutt C and Bijl R. How to Deal with the (Problematic) Use of Alcohol in Relation to Job Performance. *Alcohol at Work*. Routledge, 2016, pp.137-164.
12. Blumenthal H, Ham LS, Cloutier RM, et al. Social anxiety, disengagement coping, and alcohol-use behaviors among adolescents. *Anxiety, Stress, & Coping* 2016; 29: 432-446.
13. Shrivani R, Goldsmith RJ and Anthenelli RM. Alcoholism and psychiatric disorders: Diagnostic challenges. *Alcohol Research and Health* 2002; 26: 90-98.
14. Campbell A, Forbes T, Mc Laughlin A, et al. Rapid Evidence Review: The relationship between alcohol and mental health problems. 2019.
15. Vorspan F, Mehtelli W, Dupuy G, et al. Anxiety and substance use disorders: co-occurrence and clinical issues. *Curr Opin Psychiatry* 2015; 17: 4.
16. Baker A, Hiles S, Thornton L, et al. A systematic review of psychological interventions for excessive alcohol consumption among people with psychotic disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2012; 126: 243-255.
17. Rojas P, Dillon FR, Cyrus E, Ravelo GJ, Malow RM, De La Rosa M. Alcohol use as a determinant of HIV risk behaviors among recent latino immigrants in South Florida. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*. 2014;25(2):135-44.
18. Traversy G and Chaput J-P. Alcohol consumption and obesity: an update. *Current obesity reports* 2015; 4: 122-130.
19. Hughes N, Clasby B, Chitsabesan P, et al. A systematic review of the prevalence of foetal alcohol syndrome disorders among young people in the criminal justice system. *Cogent Psychology* 2016; 3: 1214213.
20. Boateng GO, Neilands TB, Frongillo EA, et al. Best Practices for Developing and Validating Scales for Health, Social, and Behavioral Research: A Primer. *Front Public Health* 2018; 6: 149-149.
21. Lai P. Validating instruments of measure : Is it really necessary? *Malaysian family physician : the official journal of the Academy of Family Physicians of Malaysia* 2013; 8: 2-4.
22. Hertel-Joergensen M, Abrahamsen C and Jensen C. Translation, adaptation and psychometric validation of the Good Perioperative Nursing Care Scale (GPNCS) with surgical patients in perioperative care. *International Journal of Orthopaedic and Trauma Nursing* 2018; 29: 41-48.
23. Rehm J, Room R, van den Brink W, et al. Alcohol use disorders in EU countries and Norway: an overview of the epidemiology. *European Neuropsychopharmacology* 2005; 15: 377-388.
24. Graham K, Bernards S, Knibbe R, et al. Alcohol-related negative consequences among drinkers around the world. *Addiction* 2011; 106: 1391-1405.
25. Kuendig H, Plant MA, Plant ML, et al. Alcohol-related adverse consequences: cross-cultural variations in attribution process among young adults. *European journal of public health* 2008; 18: 386-391.
26. Kuendig H, Plant ML, Plant MA, et al. Beyond drinking: differential effects of demographic and socioeconomic factors on alcohol-related adverse consequences across European countries. *European addiction research* 2008; 14: 150-160.
27. Knibbe RA, Joosten J, Choquet M, et al. Culture as an explanation for substance-related problems: A cross-national study among French and Dutch adolescents. *Social Science & Medicine* 2007; 64: 604-616.
28. Messiah A, Encrénaz G, Sapino D, et al. Paradoxical increase of positive answers to the Cut-down, Annoyed, Guilt, Eye-opener (CAGE) questionnaire during a period of decreasing alcohol consumption: results from two population-based surveys in Île-de-France, 1991 and 2005. *Addiction* 2008; 103: 598-603.
29. Bond JC, Roberts S, Greenfield TK, et al. Gender differences in public and private drinking contexts: a multi-level GENACIS analysis. *International journal of environmental research and public health* 2010; 7: 2136-2160.
30. Rehm J, Štelemekas M and Badaras R. Research protocol to evaluate the effects of alcohol policy changes in Lithuania. *Alcohol and Alcoholism* 2018; 54: 112-118.
31. Gmel G and Rehm J. Measuring alcohol consumption. *Contemporary Drug Problems* 2004; 31: 467-540.
32. Buchsbaum DG, Buchanan RG, Welsh J, et al. Screening for drinking disorders in the elderly using the CAGE questionnaire. *Journal of the American Geriatrics Society* 1992; 40: 662-665.
33. Horn JL, Wanberg KW and Foster FM. The Alcohol Use Inventory-AUI. Center for Alcohol Abuse Research and Evaluation, Denver, Colo 1974.
34. Sobell LC, Agrawal S, Sobell MB, et al. Comparison of a quick drinking screen with the timeline followback for individuals with alcohol problems. *Journal of studies on alcohol* 2003; 64: 858-861.
35. Harris SK, Knight J, John Rogers, Van Hook S, et al. Adolescent substance use screening in primary care: Validity of computer self-administered versus clinician-administered screening. *Substance abuse* 2016; 37: 197-203.
36. Sobell LC, Brown J, Leo GI, et al. The reliability of the Alcohol Timeline Followback when administered by telephone and by computer. *Drug and alcohol dependence* 1996; 42: 49-54.
37. Sobell MB and Sobell LC. Drinking Self Monitoring Log 1993. 1995.
38. Lemmens PH. Measuring lifetime drinking histories. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1998; 22: 29s-36s.
39. Russell M, Welte JW and Barnes GM. Quantity-frequency measures of alcohol consumption: Beverage-specific vs global questions. *British Journal of Addiction* 1991; 86: 409-417.
40. Saunders JB, Asland OG, Babou TF, et al. Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction* 1993; 88: 791-804.
41. de Menes-Gaya C, Zuardi AW, Loureiro SR, et al. Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): An updated systematic review of psychometric properties. *Psychology & Neuroscience* 2009; 2: 83.
42. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, et al. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine* 2000; 25: 3186-3191.
43. Winters KC, Toomey T, Nelson TF, et al. Screening for alcohol problems among 4-year colleges and universities. *Journal of American College Health* 2011; 59: 350-357.
44. Connors GJ and Volk RJ. Self-report screening for alcohol problems among adults. Assessing alcohol problems: A guide for clinicians and researchers 2003; 2: 21-35.
45. Institute of Hygiene Lithuania. 2014. Alkoholio vartojimo rizikos nustatymas ir trumpoji intervercija pavojingo ir žalingo alkoholio vartojimo prevencijai. Vilnius. Available: [https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Struktura\\_ir\\_kontaktais/Darbo\\_grupes\\_ir\\_komisijos/Sveikatos\\_prieziuros\\_technologiju\\_vertinimo\\_komitetas/Aprobuotos\\_technologijos/alkoholio\\_vartojomo\\_prevencija.pdf](https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Struktura_ir_kontaktais/Darbo_grupes_ir_komisijos/Sveikatos_prieziuros_technologiju_vertinimo_komitetas/Aprobuotos_technologijos/alkoholio_vartojomo_prevencija.pdf) [Accessed 02.12.2019]
46. Dawson DA, Grant BF and Stinson FS. The AUDIT-C: screening for alcohol use disorders and risk drinking in the presence of other psychiatric disorders. *Comprehensive psychiatry* 2005; 46: 405-416.

Received 01 December 2019, accepted 31 December 2019  
Straipsnis gautas 2019-12-01, priimtas 2019-12-31

# Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. WFSBP) ir Tarptautinės moterų psichikos sveikatos asociacijos (angl. IAWMH) rekomendacijos nėštumą 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 RONDON<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 Taulí 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 Colmoulin, 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 Medicapark 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, ivertino duomenis apie kiekvieno vaisto veiksmingumą ir saugumą.

**Rezultatai ir diskusija:** Nėra nustatyto tokio alkoholio kiekiečio, kurį būtų saugu vartoti nėštumo metu. Rekomenduojama visiška abstinencija. Idealiu atveju moteris turėtų nutraukti alkoholio vartojimą prieš pradedant planuoti nėštumą ir bet kokiu 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 benzodiazepinų 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 vandenye.

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

## 1. Įvadas

Vartojamo alkoholio poveikis prenataliniu periodu – viena didžiausių problemų, kurios pasekmė – neurodegeneraciniai vaisiaus sutrikimai – gali būti išvengiamai 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 alkoholi. Šiomis rekomendacijomis siekiama pagerinti šių moterų priežiūros kokybę ir padėti priimant klinikinius sprendimus.

## 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 nuomonės 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, išskaitant paskelbtas apžvalgas ir nacionalines bei tarptautines gaires. Šios gairės yra pagrįstos publikacijų, paskelbtų recenzuojuamuose 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 pirmajį gairių rinkinį, mes atlikome sisteminę 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 ištraukti naujausių metaanalizų (Maisel 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) Priklasomybės sutrikimų darbo grupe, WFSBP Moterų psichikos sveikatos darbo grupe bei Tarptautine moterų psichikos sveikatos asociacija, kurių sudaro tarptautiniai šios srities ekspertai (Bandelow ir kt., 2008).

### 3. Alkoholio vartojimo nėštumo metu epidemiologija

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

Alkoholio vartojimo paplitimas moterų tarpe bėgant laikui didėja. PSO nustatė, kad šiuo metu alkoholi vartoja 29 proc. moterų, palyginti su vyru – 48 proc. (tarp visų 15+ metų asmenų iš visų PSO regionų). Sunkus epizodinis gérimas (apibūdinamas kaip išgérus 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. vyru (tarp 15 + metų alkoholinių gérimų vartotojų iš visų PSO regionų). Vidutinis alkoholio vartojimas vienam gyventojui 2010 m. buvo 8,9 proc. moterų, palyginti su 21,2 proc. vyru (gryno alkoholio litrais, tarp visų 15 + metų geriamųjų iš visų PSO regionų). Šie epidemiologiniai duomenys taip pat prieinami kiekvienam PSO regione (2014 m. Visuotinė alkoholio ir sveikatos būklės ataskaita, pagrsta 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 alkoholi, 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/svetaines/numatytais/failai/NSDUH-DetTabs2014/NSDUH-DetTabs2014.pdf>; Oh ir kt., 2017). Pranešta, kad besaikis gérimas (apibrėžiamas kaip keturi ar daugiau standartinių gérimų vieną kartą) buvo 3,1 proc. nėščių moterų, palyginti su 18,2 proc. vaisingo amžiaus moterų JAV (Elgesio rizikos

# Gydymo rekomendacijos

veiksnių stebėjimo sistema, JAV 2011–2013). Tarptautinis Europos tyrimas parodė, kad nėštumo metu alkoholi 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 prievertos istorija, psichinės sveikatos problemos, žema savivertė, šeimos konfliktai, tabako vartojimas, alkoholio vartojimas prieš nėštumą, smurtuojantis partneris, taip pat partneris, kuris vartoja alkoholi, tabaką ar neteisėtus narkotikus (Caetano ir kt., 2006; Chudley ir kt., 2007; Ethen ir kt., 2009; Lamy ir kt., 2017). Remiantis „Skagerstrom“ atlampa apžvalga. (2011), kurie įvertino 14 tyrimų, paskelbtų 2002–2009 m. duomenis, pagrindiniai rizikos veiksniai buvo alkoholio vartojimas iki nėštumo ir buvę seksualinės prievertos ar smurto atvejai. Nedarbas, šeimyninė padėtis ir išsilavinimo lygis buvo mažiau nuoseklūs prognostiniai veiksniai.

## 5. Prenatalinio alkoholio vartojimo pasekmės naujagimiams ir neurologiniams 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; Płotka 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 sukeliamą 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 episodinis gérimas ir (arba) apsvaigimas išgérus yra susijęs su didžiausia rizika (Paintner ir kt., 2012).

Beje alkoholio vartojimas nėštumo metu yra susijęs su daugybė neigiamų padarinių, išskaitant spontanišką abortą, persileidimą, svorio ir augimo trūkumus, apsigimimus, priešlaikinį gimdymą ir vaisiaus alkoholinio spektro sutrikimą (VASS). Vaikai, turintys su alkoholiu susijusią 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 apraše

Lemoine (1968), pasireiškia augimo sutrikimu, kaukolės ir veido dismorfologijomis bei CNS pažeidimais (Del Campo ir Jones 2017). Iš tikrujų prenatalinis alkoholio poveikis gali sukelti intelekto negalią, mokymosi sutrikimus (atminties ir vykdomųjų funkcijų), dėmesio, kalbos ir motorikos sutrikimus, blogą impulsų valdymą ir hiperaktivumą. VAS atspindi kraštinę VASS baigtį. Prenatalinis alkoholio poveikis taip pat gali sukelti vėliau pasireiškiančias psichikos problemas, tokias kaip depresija, nerimas ir netinkamas seksualinis elgesys, padažnėjės 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 keliose 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 kuriose 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 septyniose šalyse (Australijoje, Kanadoje, Kroatijoje, Prancūzijoje, Italijoje, Pietų Korėjoje ir JAV) gautais duomenimis apie alkoholio vartojimą nėštumo metu ir apie turimą VAS, šie autorai apskaičiavo, kad viena iš 67 motinų, vartojusi alkoholi nėštumo metu pagimdė vaiką, turintį VAS; Vis dėlto, ne kiekviena nėščia moteris, vartojanti alkoholi, pagimdys FAS sergantį vaiką (Popova ir kt., 2017). Tyrimų duomenys dėl mažo alkoholio vartojimo nėštumo metu ir jo pavojaus vaisiui nėra iki galio aiškūs, nors kai kurie perspektyvūs tyrimai pranešė, kad mažai geriant nėštumo metu (nuo dviejų standartinių gérimų 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 gérimui prieš per ir po gimdymo ir DeVido (2015). Vis dėl to toksikumas alkoholio poveikis gerai aprašytas esant vidutinio sunkumo ir sunkiam vartojimui. Irodyta, 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 apsigimimą, išskaitant neurologinius sutrikimus, padidėjimą. Alkoholio poveikis visais nėštumo laikotarpiais gali sukelti rimtų

teratogeninių padarinių. Yra pranešimų apie stuburo ir kaukolės motorinių neuronų gamybos ir dydžio sumažėjimą, neokortikalinę ir hipokampinę disgenezę, 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, išskaitant 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 ankstyvuoju gyvenimo įvykiu, dėl kurio HPA ašies anomalijos yra panašios į tas, kurios pasireiškia sergent depresija, o tai gali didinti riziką sigrūti depresija suaugus (Weinberg ir kt., 2008).

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

### 6.1. Apklausos

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 savarankiškomis ataskaitomis ar pusiau struktūruotais interviu, pavyzdžiu, 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 (DeVille 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 diagnozavimo priemonės nėra pakankamai tikslios. Be to, paciento pripažinimas apie alkoholio vartojimą atveria kelią problemos diskusijai (žr. 8 skyrių).

Ginekologai, akušeriai, bendrosios praktikos gydytojai bei slaugytojos yra idealoje 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 akušeriai 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 padėti bei etninį miestą, per pirmajį prenatalinį vizitą, o vėliau ir viso nėštumo metu. (Amerikos medicinos asociacija, Amerikos akušerijų ir ginekologų kongresas, Amerikos pediatrų akademija, apžvalgai žiūrėkite Wright ir kt., 2016). Reikėtų vengti pirmojo prenatalinio

vizito patikrinimo, remiantis tik rizikos veiksniu, nes tai gali padidinti stigmatizaciją ir paskatinti stereotipų formavimąsi (Chasnoff ir kt., 1990). Taip pat, kiekvienai vaisingo amžiaus moterai turėtų būti reguliarai atliekama medicininė apžiūra, ypač jei planuojamas nėštumas (iš 213 milijonų nėštumų, įvykusiu 2012 m., buvo planuojama 60 proc. (53 proc. JAV)) (Sedgh ir kt., 2014)). Atranką gali atlirkti visi, naudodamiesi patvirtintais klausimynais arba tiesiogiai užduodami atviro tipo standartinius klausimus (pvz.; Nacionalinio piktnaudžiavimo narkotikais instituto greitas skyrinimas, kuris dar nepatvirtintas nėščioms moterims). Pastarojoje anketoję naudojami šie klausimai: ‘Per pastaruosius metus kiek kartų išgérėte daugiau nei keturis alkoholinius gérimus per dieną? Rūkote? Vartojaate 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-druguse-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 teigama 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 skryningo 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 skryningo testo modifikacija. Testo pavadinimo raidės yra akronimai-santrumpos klausimuose: tolerancija alkoholiui (angl. *Tolerance*), aplinkiniai išreiškia nerimą dėl alkoholio vartojimo (angl. *Worry*), „akių atmerkėjimas“ (angl. *Eye-opener*) arba kitaip rytinis gérimas bendrai savijautai pagerinti, atminties praradimas (angl. *Amnesia*) ir „K“ – poreikis sumažinti suvartojoamo alkoholio kiekį. Bendras rezultatas  $\geq 2/7$  yra teigiamas.

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

# Gydymo rekomendacijos

T-ACE (Sokol ir kt., 1989) yra keturių dalių Mičigano alkoholizmo apklausos testo ir CAGE derinys, kuris yra jautresnis, diagnozuojant nėščiųjų moterų alkoholio vartojimą. Testopavadinimo raidės yra akronimai-santrumpos klausimuose: T (angl. *Tolerance*) tolerancija alkoholiui; A (angl. *Annoyed*) erzina aplinkinių kritika dėl alkoholio vartojimo; C (angl. *Cut down*) poreikis sumažinti suvartojoamo alkoholio kiekį; E (angl. *Eye-opener*) „akių atidarytuvas“ ar rytinis gérimas 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 gérimas; E (angl. *Eye-opener*) „akių atidarytuvas“ arba rytinis gérimas savijautai pagerinti; T (angl. *Tolerance*) tolerancija alkoholiui. Testas buvo sukurtas naudoti akūserijoje. 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, išskaitant 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 gérimus 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 teigama apie T-ACE ir TWEAK, jų diagnozuojamoji vertė buvo maža – nurodoma, kad kaskart, kai viena moteris teisingai identifikuojama pagal klausimyną, 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 alkoholi nėštumo metu diagnozavimą palyginti su paprastu klausimu apie alkoholio vartojimą per prenatalinius vizitus. „T-ACE“ ir „TWEAK“ teiraujasi apie buvusį gérimą, o ne apie gérimą 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 atliki išsamų alkoholio vartojimo patikrinimą prenataliniu laikotarpiu, siekiant nustatyti rizikingą alkoholio vartojimą (sveikos nėščiosios iþprastinė priežiūra). 2008. Plačiau: <http://www.nice.org.uk/>

nicemedia/pdf/CG62FullGuideline CorrectedJune2008.pdf).

## 6.2. Biological markers

Specifiniai serumo tyrimai, išskaitant aspartato aminotransferazę (AST), alanino transaminazę (ALT), gamaglutamiltransferazę (GGT), vidutinį eritrocitų tūri (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 atliki šlapime, tačiau jie nėra ypač patikimi. Tiesioginiai alkoholio skilimo produktai, tokie kaip etilo gliukuronidas (EtG) ir etilo sulfatas, taip pat riebalų rūgščių etilo esterai (FAEE), taip pat yra alkoholio vartojimo nėštumo metu biologiniai žymekliai. Pastaraisias medžiagas galima išmatuoti motinos plaukuose ar naujagimio mekoniume. Vis dėlto, moterims nepatinka atliki 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 gestaciniu etanolio ekspozicijos nustatymui per paskutinį trimestrą. (Lamy and Thibaut 2011). Idomu 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 mēginiuose. Tuo pačiu būdu Lange ir kt. (2014), atlkdamas literatūros apžvalgą, padarė išvadą, kad prenatalinio alkoholio vartojimo paplitimas buvo 4,3 karto didesnis pagal riebalų rūgščių etilo esterių matavimus mekonijuje, palyginti su motinos savarankiškais pranešimais. Anot Himes ir kt. (2015), populiacijos, kurios vartoja daug alkoholinių gérimų, 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 praeityje, alkoholio vartojimas praeityje 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 alkoholi nėštumo metu ar nepaisant nėštumo tėsė alkoholio vartojimą mažais kiekiais (nuo dviejų iki šešių standartinių gérimų per savaitę; 20–60 g gryno alkoholio per savaitę). Šioms moterims būtų naudingi pakartotiniai vizitai pas gydytojų patikrai.

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

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

### 8. Alkoholio vartojimo nėštumo metu patikros potencialios kliūty

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

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 gimydymą ir po jo yra būtinės, kad būtų galima nustatyti ir gydyti su fetaliniu alkoholio spektro sutrikimu susijus medicininius 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 alkoholi 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 mokyti naudotis anketomis ar deramai klausti 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 susijusi su jo vartojimu trūkumas; taip pat nepakankamas informacijos skleidimas 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 alkoholi, 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 klausimyną), 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 neščioms moterims.

DSM-5 ASS kriterijai (Amerikos psichiatrių asociacija, 2013) yra dvių 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, pagreitėjės pulsas padidėjęs rankų drebulys, nemiga, pykinimas ir (arba) vėmimas, praeinančios halucinacijos ar klausos, regos ar lytėjimo suvokiamieji sutrikimai, psichomotorinis sujaudinimas nerimas ir generalizuoti traukuliai. TLK-10 kriterijai yra panašus į DSM-5 (PSO 1992; Amerikos Psichiatrių Asociacija 2013). Dauguma alkoholio absistencijos požymių nėra specifiniai. Eisenos sutrikimai, paranojiškos idėjos ir padidėjęs sistolinis krauko spaudimas taip pat dažnai yra sietinas su sunkia AAS forma. Ankstyvosiose stadijose simptomai paprastai apsiriboją autonomiais simptomais, drebiliu, hyperaktyvumu, nemiega ir galvos skausmu. Lengvos absistencijos atveju, pacientės orientacija yra nepažeista, yra visiškai sąmoningos. Vidutinio sunkumo absistencijos požymiai yra sąmoningam esant matomos halucinacijos (dažniausiai vizualios) ir miražai kartu su orientacijos sutrikimais. AAS nustatomas maždaug 8 proc. stacionare hospitalizuotų AVS pacientų (Perry 2014). Absistencijos simptomai gali tėstis iki 1 savaitės. Be to, 15 proc. sunkia AVS forma sergančioms pacientėms gali atsirasti rimtesni simptomai, tokie kaip stiprios halucinacijos, baltoji karštligė, su alkoholiu susiję psichotiniai simptomai ir generalizuoti toniniai – klonininiai traukuliai, kurie yra susiję su padidėjusiui mirtingumu. (Mennecier ir kt., 2008; Chan ir kt., 2009).

Buvo pasiūlyta keletas galimų kandidatų genų, įtakojančių baltosios karštligės riziką ar sunkumą, išskaitant kai kuriuos genus, koduojančius dopamino receptorius ar pernešėjus. (Van Munster ir kt., 2007; Dutta kt., 2016). Kadangi N-metil-D-aspartato (NMDA) receptorų sužadinimas, taip pat sumažėjęs c-amino-sviesto rūgštės (GABA-A) receptorų 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 hyperkortizolinę 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

# Gydymo rekomendacijos

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 iprastai rodo nestiprą 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 girtuokliaivimo elgesį teikiant pagalbą ribotą laiką. EI taip pat gali būti naudojamos siekiant paskatinti sunkesnę priklausomybės formą turinčias nėščias moteris pradėti intensyvesnį 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 atlkti 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 specialistu (pvz. akušere bendrosios praktikos gydytoju, socialiniu darbuotoju ir kt.), po kurio seką 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 klausant apie pacientės motyvaciją vartoti alkoholį ir atrendant 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 in terviu (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 dėmėsi į neatitinkamą 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 tyime nebuvo paimta atsitiktinių 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 sumažėjės 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 atsitiktinių 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 atsitiktinių 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 variavo nuo 10 minučių trukusio mokomojo užsiėmimo su alkoholio vartojimo įvertinimu bei savipagalbos vadovo suteikimo iki 1-valandų 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 tyime (2007b), kuris nebuvo įtraukta į buvusių 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. Idomu tai, kad EI grupėje, palyginti su įvertinimą gavusia grupe, moterys penkis kartus dažniau pranešė apie alkoholio vartojimo nutraukimą iki trečiojo trimestro, naujagimai gimė žymiai didesnio ūgio ir svorio, be to, vaisaus mirtingumas buvo tris kartus mažesnis. Osterman ir kt. (2014, RCT) ištirė vieno MI užsiėmimo veiksmingumą (kartu su įprasta priežiūra) siekiant sumažinti 122 nėščių alkoholio vartojimą. MI nebuvo veiksminga sumažinant alkoholio vartojimą 30 dienų nuo pradinio tyrimo ir 30 dienų po gydymo atlktos patikros, tačiau pradinio tyrimo metu buvo pranešta apie nedidelį vartojamo alkoholio kiekį. Galiausia, Joya ir kt. (2016) išmatavo EtG (etilo gliukuronido) kiekį 168 nėščių plaukuose priešgimdyvių apsilankymų metu. Trečdaliui nėščių moterų plaukų EtG

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

#### **10.3. EI kompiuterinė versija neštumo metu**

Armstrong ir kt. (2009, RCT) palygino dviem EI tipais gydomą grupę su gydymo negaunantia kontroline grupe, tyime iš viso dalyvavo 908 nėščios moterys (viena grupė buvo susitelkusi į abstinenciją; o antroji į alkoholio vartojimo sumažinimą, išskaitant kompiuterizuotą alkoholio vartojimo įvertinimą). Kontrolinės grupės gimusių naujagimių svoris buvo mažesnis, nebuko pastebėta skirtumų tarp dviem EI tipais gydytų pacientų kūdikių. Nilsen ir kt. (2010) palygino iprastą priežiūrą Švedijoje gaunantias nėščias moteris su AUDIT-C-konsultacijas gaunanciomis. Pastaroji grupė buvo labiau patenkinta, bet nebuko 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 rizikąapti alkoholikėmis. Abi grupės sumažino alkoholio vartojimą 1 mėnesį, bet nebuko pastebėta jokių skirtumų, išskyrus tai, kad moterų grupės, kuriai taikyti EI, gimusių kūdikių svoris buvo žymiai didesnis. Ondersma ir kt. tyime (2015), 48 nėščiosios, kurios turėjo riziką vartoti alkoholį, buvo atsiskirtinai priskirtos prie kompiuteriu atliekamos sveikatos patikros ir EI (el.SEI) bei laiškų arba prie kontrolinio užsiemimo 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 igalinamus sveikatos patikrinimus ir EI priemones, kurios buvo įvertintos pirminės sveikatos priežiūros, vaikų ir skubios pagalbos skyriuose. Per vieną mėnesį nebuko pastebėta skirtumų tarp EI ir iprastą priežiūrą gavusių neščiųjų, tačiau žymiai sumažėjo abiejų grupių alkoholio vartojimas. Vis dėlto, kūdikiai, gimę EI grupės moterims, gimdami svéré daugiau.

Apibendrinant, atskiri tyrimai leidžia daryti prielaidą, kad intervencijos gali paskatinti nėščias moteris sumažinti alkoholio vartojimą; keliuose tyrimuose, kūdikiai, gimę moterims EI grupėse, turėjo didesnį gimimo svorį. Kai kurie tyrimai nustatė, kad žmonėms, atliekantiems kompiuteriu atliekamus klausimus, 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, ištraukti į prevencijos programas. Atrodo, kad riziką keliantis moters gėrimas prieš neštumą yra ryškus alkoholio vartojimo neštumo metu predikatorius. (Ethen ir kt., 2009). BE to, EI turėtų būti vykdoma vaisingo amžiaus moterims, siekiant užkirsti kelią daugeliui moterų vartoti alkoholį per pirmąjį trimestrą iki pripažintant neštumą. Tai ypač pasakytina apie

mažas pajamas gaunantias 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 didesnį 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, išgérinė per savaitę skaičius ir besaikio girtuokliauvimo epizodai per tam tikrą laiką sumažėjo mažiausiai 6 mėnesiams, bet nebuko pastebėta jokių skirtumų tarp 20 minučių internetinės EI ir iprastos priežiūros ,išskaitant informaciją (Montag ir kt., 2015a).

#### **10.5. Metodologinės problemos EI studijose**

Kalbant apie bendrąjį 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 išskaitos ambulatorinėms ligoninėms, laikančioms pirmiems 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 bégant 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 bégant. Tai galėjo prisidėti prie skirtumų tarp EI ir iprastos priežiūros nebuvimo, apie kuriuos kalbama daugelyje tyrimų, išskaitant informaciją apie alkoholį ir alkoholio vartojimo vertinimus. Įdomiausia tai, kad Kypri ir kt. (2007, RCT) patvirtino galimai naudingą vertinimą 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 apžvelge 16 tyrimų.

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

Paskelbtos kelios gairės, susijusios su AVS bendojoje 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 dėmėsi į neštumą ar lyčių skirtumus .Moterims mažos rizikos girtavimu laikomas ne didesnis kaip trių standartinių gérinės kasdien ir ne daugiau kaip septynių standartinių

# Gydymo rekomendacijos

gérimu per savaitę vartojimas.(Nacionalinis piktnaudžiavimo alkoholiu ir alkoholizmo institutas) PSO (2014) moterims rekomenduoja išgerti ne daugiau nei du standartinius gérimus per dieną (daugiausia 14 per savaitę, išskaitant bent 1 dieną per savaitę be alkoholio vartojimo), ne daugiau nei keturis standartinius gérimus per vieną kartą. Neleidžiama vartoti alkoholio neštumo metu. Svarbu žinoti, kad standartinii gérimai 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 detoksifikacija 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 receptorų sistemą, tokią kaip BZD ar NMDA receptorai. 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 kliedesių ir traukulių dažnį bei sunkumą. Dažniausiai naudojami BZD yra diazepamas, chlordiazepoksidas, oksazepamas, lorazepamas and alprazolamas (A lygis, 1 laipsnis, PBPDF gairės). Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra taikoma pirmenybė trumpalaikio povekio BZD-ino medikamentams, tokiems kaip lorazepamas ir oksazepamas, kurie susijungia kepenyse. Daugeliu atvejų pakanka geriamųjų BZD-inų. Jų turėtų būti skiriamas nuo dviejų iki keturių dozių per dieną, atsižvelgiant į jų pusėjimo trukmę. Baltosios karštligės ar sunkių simptomų atveju, yra rekomenduojamos BZD-ino tokio kaip diazepamas, 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 gydysi 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 kontroluojamų tyrimų nebuvo atlirkta, 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, nedavé nedaug naudos gydant ASS, bet yra atlirkta tik keletas atsitiktinių imčių tyrimų ir pateikta Cochrane

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

Šalis	Grynas alkoholio kiekis standartiniame gérime (g)	Rekomenduojamos aukščiausios ribos suaugusiai moteriai (standartinių gérimų ribos)	Institucinės šaltinės
Australija	10	2 gérimai per dieną (20 g per dieną)	Nacionalinė sveikatos ir medicinos tyrimų taryba
Austrija	8	2 gérimai/ 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 gérimai /per savaitę (122,4 per savaitę)	Priklausomybių ir psichinės sveikatos centras
Danija	12	14 gérimų /savaitę (168 g oer savaitę)	Sveikatos ir prevencijos ministerija, Nacionalinė sveikatos taryba
Prancūzija	10	2 gérimai į dieną (20 g per dieną)	Prancūzijos prevencijos ir sveikatos švietimo institutas
Didžioji Britanija	8	2–3 gérimai į dieną (16–24 g per dieną)	Nacionalinė sveikatos tarnyba
Ireland	10	14 gérimai į savaitę (140 g per savaitę)	Sveikatos tarnybos vadovas
Italija	12	1–2 gérimai į savaitę (12–24 g per dieną) > 65 metų: 1 gér. į dieną (12 g per dieną)	Sveikatos ministerija
Ispanija	10	11 gérimai per savaitę (110 g per savaitę)	Ligų kontrolės ir prevencijos centrai
JAV	13.7	1 gérimas per savaitę (13.7 g į per dieną)	JAV sveikatos ir žmonių aptarnavimo departamentas

apžvalga (Leone ir kt., 2010; Forg ir kt., 2012 (negatyvus AKT); Freyenhagen ir kt., 2016). Atsižvelgiant į galimą netinkamą vartojimą ir piktnaudžiavimą, ypač asmenims, kurie anksčiau piktnaudžiavo psichotropinėmis medžiagomis ar alkoholiu, daktarai turėtų atkreipti dėmėsį į galimas rizikas populiacijai (Gahr ir kt., 2013). Klometazolas, tiamino darinys (teigiamas alosterinis modulatorius GABA-A receptorius barbitūrato vietoje), stiprus prieštraukulinis migdomasis, taip pat naudojamas kai kuriose šalyse AAS 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 įtampos ir glutamato 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 karštinių, nebuvu įtikinami (Barrons ir Roberts 2010) (C lygis, 4 laipsnis, PBPDF gairės). Iprasta karbamazepino dozė yra 600–1200 mg per parą. Retrospektivinė 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 karbamezapino ir valproate (Veroniki ir kt., 2017). Gabapentiną, 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 gabapentiną yra tokis pat kliniškai veiksmingas kaip ir lorazepamas (Myrick ir kt., 2009). Taip pat yra išankstinių įrodymų, kad lamotriginas (įtampa valdomų natrio kanalų ir glutamato išleidimo inhibitorius), memantinas (NMDA receptorų antagonistė) ir topiramatas (AMPA/kainato receptorų antagonistės, sąveikaujančios su GABA-A receptoriais ir įtampa varomais natrio ir kalcio kanalais) gali būti naudojami AAS gydyti (Rustumbegovic ir kt., 2002; Choi ir kt., 2005; Krupitsky ir kt., 2007) (C lygis topiramatu; D lygis lamotriginui ir memantinu, 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-A receptorų (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 sukėlė rimtų susirūpinimą dėl jos terapinio vartojimo (McDonough ir kt., 2004; Brennan ir Van Hout 2014); vis dėlto, piktnaudžiavimo potencialas išlieka prieštaringai 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

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

### **11.2. Absistencijos ar vartojamo alkoholio sumažinimo valdymas**

Alkoholio atsisakymas išlieka pagrindiniu ir ilgalaikiu vidutinio sunkumo ir sunkių AVS tikslu. Visuotinai yra pripažistas ekvalentiškumas tarp priklausomybės nuo alkoholio bei vidutinio sunkumo ir sunkių AVS. Tačiau pacientams, kuriems nėra motyvuoti nustoti vartoti alkoholi, alkoholio vartojimas sumažinimas yra priimtinas. JAV Maisto ir vaistų administracija patvirtino tris vaistus AVS gydymui (akamprosatas, disulfiramas ir naltreksonas) ir 4 Europoje (akamprosatas, disulfiramas, namelfenas ir naltreksonas) (žr. Soyka ir kt., parašytą apžvalgą apie jų veiksmingumą, 2017) Naujose 2018 m. Amerikos psichiatrių asociacijos AVS gairėse, akamprosatas ir naltreksonas yra laikomi dažniausiai AVS gydymui pasirenkamais medikamentais. Juos dažnai vartojant, kurie jiems teikia pirmenybę arba kurie nesugebo vartoti kitų dvių. Baklofenas buvo patvirtintas šalyse, tokiose kaip Prancūzija, bet su perspėjimu. 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 tirinėjti dėl tinkamumo gydyti priklausomybę nuo alkoholio. Naltreksonas yra neselektyvus antagonistai prie mu, kappa, ir delta opiodų receptorų. Nalmefenas, priešingai, yra ne tik antagonistai prie mu ir delta opiodų receptorų, bet ir dalinis kappa opiodų receptorų agonistas (žr. Soyka ir kt. apžvalgą 2017). Naltreksonas gali būti gériamasis, tačiau yra prieinamas ir ilgai veikiančio injekcinio tirpalio forma (pastarasis yra prieinamas ne visose šalyse). Yra įrodymų, kad akamprosatas (N-acetil homotaurinas) daugiausia veikia per glutamaterginius NMDA receptorius ir yra GABA-A agonistas. Disulfiramas yra aldehydo dehidrogenazės inhibitorius, sukeliantis 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 poskyri; 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 potraukuiui nuslopinti nei placebas ir disulfiramas (Leone ir kt., 2010). Tačiau kilo susirūpinimas dėl priklausomybės, netinkamo vartojimo ar piktnaudžiavimo. Baklofenas yra (žr. 11.2 poskyri)

# Gydymo rekomendacijos

perspektyvus vaistas AVS gydyti siekiant nuslopinti potraukį, jo vartojimas kai kuriose Europos šalyse padidėjo, 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 aklų AIT metanalizę (iskaitant daugiau nei 6000 pacientų) bei įvertino nalteksono, akamprosato baklofeno ar topiramato veiksmingumą alkoholi vartoti nenustojusiems suaugusiems su AVS. Pagrindinis rezultatas buvo bendras alkoholio vartojimas. Nalmefenas (standartizuotas vidurkio skirtumas (angl.SMD), -0.19; 95 proc. pasikliautinasis 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 akamprosatą. 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, gabapentiną, karbamazepiną, 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 prieštraukulinį vaistų naudingumo įrodymai yra nepakankami. Pani ir kt. atliktas (2014) Cochrane tyrimas įvertino prieštraukulinį vaistų veiksmingumą gydant priklausomybę alkoholiui. Buvo padaryta išvada, kad pacientai, gydomi topiramatu išgerė mažiau gérīmų/gérē mažiau dienų. Taip pat sumažėjo ir besaikio gérīmo dienų. Be to, ši vaistą gavę pacientai ilgiau visai negerė alkoholio nei pacientai gydysti placebo. Kai kuriose gairėse teigiama, kad gabapentiną ir topiramatas yra veiksmingi ir turėtų būti naudojami gydymui (Reus irkt., 2018), kliniškai šiuo metu jie yra plačiai naudojami iš dalies todėl, kad yra pigesni. Nėra rekomenduoja vartoti nei vieną iš prieš tai paminėtų medikamentų neštumo ir žindymo laikotarpiu (taip pat žr. 12 skyrių).

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

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

Ankstesnėje alkoholios vartojimo neštumo metu gairėse, kurios buvo paskelbtos ankstyvuosiouose 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 gérīmus per savaitę ir ne daugiau kaip du standartinius gérīmus bet kurią dieną. (Nacionalinės klinikinės narkotikų vartojimo neštumo, 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.au/publications/synopses/ds9\\_syn.htm](http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/ds9_syn.htm) (prieinama nuo 2006m. rugėjo)). Tačiau šios rekomendacijos atrode 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 neštumo metu, nes nėra žinomas saugus kiekis“.

Is tiesų, nors daugumai kūdikių, kuriems yra nustatytas alkoholio vartojimas, FAS nesivystys, net ir nedidelis alkoholio vartojimas neštumo metu gali kelti pavojų, o saugus vartojimo slenkstis nenustatyta (taip pat žr. 5 ir 7 skyrius). Išairių 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 autorų 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 nesenai paskelbė priklausomybės nuo alkoholio farmakoterapijos rekomendacijas (Rolland ir kt., 2016), mažai dėmesio skiriant neštumui. Mūsų žiniomis, tik PSO paskelbė konkrečias gaires, skirtas išairių medžiagų vartojimo neštumo metu neštumo metu valdymui ir jų vartojimo sutrikimus, išskaitant alkoholį (PSO 2014).

### 12.1. AUS turinčios nėščios moters įvertinimas

Jei neštumo 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, krauko tyrimą (iskaitant MCV), CDT (ne visada prieinamas), vitaminų trūkumo ir kepenų (cGT) bei inkstų tyrimus. Turi būti įvertinta psichinė sveikata, taip pat šeimos ir socialiniai ištekliai. 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 (Odlaug ir kt., 2016). Anksčiau buvusi fizinė ir (arba) seksualinė prievara 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 tévo 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 neštumo metu ir toliau vartoja alkoholi, reikia labai skatinti mažinti ir, jei įmanoma, susilaikyti (Carson ir kt., 2010). Nėščios moterys dažnai yra labai motyvuotos nutrauktį 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 igvendinti 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 didesnį 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, nėštumine hipertenzija gali paveikti placentos kraujotakos dinamiką. Pateikiant šias rizikas, alkoholinės abstinencijos gydymas nėščiosioms rekomenduojamas ligoninėje, teikiant intensyvų ir kruopštų gydymą (DeViso ir kt., 2015).

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

Benzodiacepinai pereina placentą ir geba prisijungti prie besikuriančių vaisiaus smegenų receptorų. Bandymuose su žiurkėmis buvo pastebėtas elgesio pasikeitimas benzodiazepinų (BZD) fone priešgimdyvimių metu (Kellogg 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 chlordiazepoksidas 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 konkretių įrodymų dėl ženklaus apsigimimų dažnio padidėjimo ar kitokių defektų, dėl minėtų kriterijaus nepaisymo (McElhatton 1994). Pasak McElhatton (1994) dauguma moterų turėjo komorbidiškų psichinių ar somatininių 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 prancūžų 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 nėsturmo trimestro metu buvo vartojami. Kitame tyrime buvo aprašyti panašūs atvejai dėl padidėjusių rizikos virškinimo trakto atrezijai (stemplės ar analinės), o kitame

tyrime aprašyta skrandžio rauko stenozės atvejai (ypač dėl alprazolamo ir diazepamo vartojamo) (Norstedt Wikner ir kt., 2007). Alprazolamas taip pat buvo siejamas su kraujotakos sistemos defektais (pagrindė širdies pertvaros) (Källen ir kt., 2013). Apibendrinant, chlordiazepoksidas 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, atsargiai 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 skale 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. Nėstuminis benzodiazepinų vartojimas vėlyvajame laikotarpyje (kartais ir ankstyvajame) buvo siejamas su kūdikių morbiditškumu 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 rizkas ir neurologinių problemų padažnėjimą (Yonkers ir kt. 2017). Kohortinio tyrimo metu iš 2654 nėščių moterų, tame tarpe 67-ios 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 palaikamaja 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 įtraukiama į statistiką). Tokiu pačiu būdu Calderon-Margalit ir kt. (2009) pastebėjo, kad naudojant BZD nėštumo laikotarpiu, padidėja tikimybė priešlaikiniams 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 naujagimių besivystant buvo paveikti benzodiazepinų ir gimus pasireiškė naujagimių abstinencijos sindromas (Rementeria ir Bhatt 1977) ar hipotonija (Gillberg 1977). Naujagimių hipotonija pasireiškė nuo vidutino nejudrumo, hipotonijos ir nenoro žindytis iki apnējiško 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, hiperaktivumu, irzolumu, pakitusiu miego ritmu, tremoru, čiulpimo sutrikimais, bradikardija, cianoze, apnēja, viduriavimu ir vėmimu, o taip pat ir tolimesnais vystymosi sutrikimais. Dažnai naujagimiams šie simptomai būna sumaišomi su kitomis ligomis. Didelis dozavimas (atitinkantis diazepamu  $>30\text{mg/p}$ ), 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

# Gydymo rekomendacijos

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 vartoamas benzodiazepinas nėšcioms 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 dvylirkos nėštumo savaitės (Gidai ir kt., 2008). Palyginimui, Viggedal ir kt. (1993) pateikė sumažėjusias asmeninės – socialines elgesio galimybes būnant 1,5 amžiaus septyniolikoje vaikų, kurie esant vaisiaus stadioje buvo paveikti BZD. Kaip bebūtų tokie išoriniai sutrikimai kaip hiperaktivumas ar dėmesio stokos problemos nebuvo ženkliai ryškesnės už kontrolinę grupę (šios nėšciosios nevarotojo jokių psichoaktyvių medžiagų ar BZD). Laegreid ir kt. (1992) atliktame epidemiologiniame tyime stebėta septyniolika BZD paveikštą naujagimių, kurių amžius aštuoniolika mėnesių. Jiems pasireiškė judėjimo ir koordinacijos pakitimai dėl motorikos funkcijos sutrikimų, o dvidešimtdevyniems nepaveikiems kūdikiams, šie reiškiniai nepasireiškė. Taip pat pasitaikė ir galvos apimties sumažėjimo atvejų, o penkiems tiriamiesiems ir kaukolės anomalijų. Retrospekyvinis tyrimas, pagrįstas penkiolika BZD paveikštą vaikų (motinos vartojo BZD antrają pusę nėštumo) neparodė jokių elgesio pakitimų tarp 9–10 amžiaus vaikų, lyginant su BZD nepaveiktais vaikais. Kitas, 550 iki ketverių metų per gimdą BZD paveikštą vaikų apėmęs tyrimas, neparodė apsigimimų padidėjimo dažnio, psichinio elgesio sutrikimų ar intelekto koeficiente sumažėjimo (McElhatton 1994). Visgi, kai kurie šaltiniai nurodo, kad kai kurie vaikai vystesi lėčiau per pirmus metus, tačiau ateinančiais metais pasivijo ir jau apie ketvirtus metus vystesi 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 įjudžiai. Pabaigai, prospektiviniam – epidemiologiniam tyime (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 tėsiasi 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, neurotransmitterių sintezės ir funkcionavimo pokyčius, kurie gali sukelti postnatalinio vystymosi ar elgesio sutrikimų. Vertinant BZD poveikį vaisiui yra sudėtinga, nes reikia atskirti nėštumines bükles, reikalaujančias BZD, vaistų toksiškumą ir socialinius faktorius. Dėl šių priežasčių daugelis sutinka, kad reikytų vengti BZD skyrimo gydant alkoholinę abstinenciją, nebent abstinencijos simptomai padarytu didesnę

žalą vaisiui nei vartoamas BZD vieną savaitę. Oksazepamas gali turėti palankesnį rizikos – naudos 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 paveikštų nėštumų (tiriant retrospekyviškai tarp 145 tūkst. nėštumų), abortų ar priešlaikinio gimdymo kiekis buvo dvigubai didesnis lyginant su pregabalino nevarotojumi (vartojimas nustatytas pagal kompensacinių receptų išrašymo duomenis). Tarp trylikos pregabalino paveikštų per pirmą trimestrą naujagimių, vienas turi širdies tarpskilvelinės pertvaros defektą. Pregabalinas klasifikuojamas kaip C kategorijos vaistas pagal maisto ir vaistų administraciją Amerikoje ir nėšciosioms nėra rekomenduojamas abstinencijos sindromu gydymui.

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

Chlormetiazolis naudojamas Vidurio Rytų Europoje; terotogeniškas poveikis 1960 nėra užfiksotas, tačiau tyrimų šiai laikai 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 defektais, širdies ydos, diafragminės išvaržos, hipospadija, o kartu buvo rasta ir zuikio lūpos apsigimimų. Nervinio vamzdžio defektais, 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 specifiškais apsigimimais kaip 1–2 proc. nervinio vamzdžio defekto 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 sukeliamų sutrikimų, verbalinių sugebėjimų stokos ir prastų dėmesio išlaikymo rezultatų, buvo pastebėta folio rūgštis profilaktikos stoka ir lydintys apsigimimai, o tai patvirtinta 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 rūgštyste, tuo tarpu mažiausia – lamotrigene. Visgi, naujausi vaistai kelią susirūpinimą, duomenys apie lamotrigeną vertinami kontroversiškai. Daugelis tyrimų neparodė padidėjusios apsigimimų rizikos, tačiau vienos 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 defekto dažnis (lyginant su kontroliniais duomenimis) buvo užfiksoti vartojant lamotrigeną, bet dėl šių defekto 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, vartojujos vaistą pagimdė sveikus naujagimius (Morrell 1966). Topiramatas siejamas su esminiais vaisiaus vystymosi sutrikimais ir galima apsigimimų padažnėjimais; naujagimiai, paveikti topiramato turėjo gerokai didesnę mikrocefalijos išsvystymo riziką (11,4 prieš 2,4 proc.) ir mažesnį svorį gimstant (24,4 prieš 8,9 proc.) (Veiby ir kt., 2014), lyginant su kontroline, vaisto nepaveikta naujagimių grupe ir epilepsijos negydamomis nėščiosiomis. Taip pat yra indikacijų dėl zuikio 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 zuikio lūpos, klasifikavo kaip D kategorijos vaistą. Tyrimai, atliki su gyvūnais, parodė gabapentino toksiskumą vaisiui, kuris pasireiškė pavėluotu kaulėjimo procesu, kai kuriuose kaukolės, galūnių ir dubens kauluose, slanksteliuose. Tyrimuose su gyvūnais taip pat aptikta hidronefrozės ir šlapimtakių dilatacijos atvejų. Morrow ir kt. 2006; Mølgaard-Nielsen ir Hviid (2011) tyrimuose pranešė apie dvejus įgimtus širdies defektų atvejus naujagimiams, paveiktiems gabapentino. Nedidelė rizika atsiranda priešlaikiniam gimdymui ir mažesniams 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 atliki (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 gimi per mažu svorį, per mažos kaukolės apimties atsiradimui ar kvėpavimo takų, hipoglikemijai ir neurologinėms komplikacijoms išsvystymui. 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 reikštę 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 išsvengti dėl antikonvulsantų vartojimo vertinamas kontroversiškai (Yerby 2003; Ornoy ir Ergaz 2010). Alkoholių 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 farmakologiniai preparatai.*

##### *12.3.1. Akamprozatas*

Priešklininiai tyrimai nurodo galima teratogenišką poveikį susijusį su dozėmis, kai yra didesnis kiekis vaisių, 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, raineles,

tinklainės displazijos, stemplės ir poraktikaulinės arterijos aspigimimų. Su moterimis jokie tyrimai nėra atliki. Amerikos maisto ir vaistų administracija akamprozata nėštumo ketu klasifikuja kaip C grupės vaistą. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530607/pdf/nihms705835.pdf>

##### *12.3.2. Naltreksonas*

Kadangi endogeninė opioidų sistema yra aktyvi vaisiui besivystant, ilgalaijis opioidų antagonistinis poveikis nėra gerai žinomas, mu opioidų receptorai gali būti pakitę (Helmbrecht ir Hoskins 1993; Zagon ir kt., 1998). McLaughlin ir kt., (1997) teigia, kad mažamečiai, paveikti naltreksono prenataliniu laikotarpiu, daugiau svérė ir buvo didesni, taip pat iki dvvidešimt pirmos dienos buvo sunkesni organai, o atlirkus bandymus su žiurkėmis, pasireiškė ir neryškiai sustiprėjės 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, atlirkus 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 atlirkta tyrimų, tiriančių ilgalaijis 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 žymų apsigimimų, negyvų naujagimių ar padidėjusio mirtingumo, palyginimui, jie svérė gerokai mažiau už metadono grupę, tačiau panašiai svérė 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 didesnė 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 gimusių tarp 2001 ir 2011. Vėlesni tyrimai nėra galimi dėl sunkaus duomenų įvertinimo, nes yra klaudinantių 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 dėto, nėra ir atlirkų adekvačių tyrimų su nėščiosiomis. Nalmefenas nėštumo metu pagal Amerikos maisto ir vaistų administracija klasifikuojamas B grupės vaistu. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid%49 fd02f8-12b8-460c-ae1f-f26738d86998>

##### *12.3.4 Baklofenas*

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

# Gydymo rekomendacijos

parodė įvairius nepageidaujamus poveikius: įgimtų pilvo išvaržų padažnėjimas, krūtinkaulio, galūnių, dubenkaulio kaulėjimo sutrikimai, tuo tarpu pelėms jokie teratogeniški reiškiniai nepastebėti, visgi, gimusios pelės svérė 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 ankstyvuoju nėštumo laiku (tarp 4 ir 12 savaitės), dėl neurologinių būklį maždaug pusę tiriamujų gavo 30mg/p; aštuonios, dėl alkoholio priklausomybės, gavo didesnes dozes (mediana 85mg/p) ir buvo palygintos su kontroline 400 nėščiųjų, vaisto nevartojojusia 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 kontrolineje grupėje). Vyraujantys apsigimimai: anencefalija, įgimta pilvo išvarža, gerklės kavernozinė hemangioma, inkstų, pėdų klišumas, zuikio lūpa. Be to, baklofeną vartojui motinų (antrą ir trečią trimestrus) naujagimiai ne retai patyrė traukulių, sedacijos ir abstinencijos simptomus (Bernard ir kt., 2014; Prescrire Int 2015; Freeman ir Delawey 2016 (vienas atvejis)). Vienam naujagimui (septintą dieną) dėl patiriamų traukulių buvo skirtas baklofeno terapija (80mg/p), nepaistant to, kad nėštumo metu naujagimis buvo paveiktas vaistas (motina paraplegiška) (Ratnayaka ir kt., 2001). Moran ir kt. 2004 pranešė kitą naujagimio atvejį, kuriam išsvystė 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 hipertoniškumas miegant, karščiavimas ir viduriavimas pasireiškė neišešiotiems naujagimiams, kurių motinos baklofeną vartojo 90mg/p dozėmis dėl paraplegiškų būklų, ligos istorijose neužfiksuoja 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. Disulfiram

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

kanadietiška motinos rizikingumo programa nuo 1988 metų disulfiramą (kartu su valproine rūgštimi) klasifikuja kaip riziką keliantį vaistą nėštumo metu (Bologna-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 rūmų abstinencijos simptomų, šis vaistas kelia nemažai abejonių (McDonough ir kt., 2004; Brennan ir Van Hout 2014). Dėl SMO vartojimo nėra atlitta pakankamai tyrimų, kad būtų galima vertint padarinius nėščiosioms. Per oralinis SMO vartojimas nėščioms žiurkėms pasireiškė negyvais gimimais ir sumažėjusiu postnataliniu naujagimų augimui ir judrumu, naudojant kliniškai patvirtintas dozes. Nepaisant potencialios žalos ir mažai esamų tyrimų, Amerikos maisto ir vaistų administracija SMO klasifikuja 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 naujagimui. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid%4926eb076-a4a8-45e4-91ef-411f0aa 4f3ca#section-8.1>

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

Medicinos atstovai tokiais naujagimiais turėtų rūpintis žinant, kad šiemis gali būti išsvystės vaisiaus alkoholinis sindromas (VAS) ar abstinencijos, intoksikacijos sindromai. Esant butinybei motina su naujagimiu 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 piknaudžiavimas yra viena pagrindinių naujagimų apsigimimų ir vystymosi sutrikimų užkertamų priežasčių. Pirmais vystymosi metais, kūdikiams turi būti atliekamas reguliarus skryningas dėl VAS. Esant bet kokioms indikacijoms kaip alkoholio ar jo metabolitų aptikimas, riebalų rūgščių esterių darinių buvimas ir kt. turėtų būti vertinami iškart po gimimo naujagimui pasituštinus (Lamy ir kt., 2017). Deja, bet VAS dažnai diagnozuojamas per vėlai, dažniausiai paauglystėje ar būtant pilnamečiais, kai alkoholio padaryta žala būna sunki ir negrūztama. Visoms moterims, turinčioms problemų su alkoholio piknaudžiavimu, turėtų būti skiriama prenatalinė multidisciplininė priežiūra. Yra būtina užtikrinti, kad moterys bendradarbiautų su psychologu, 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 tēsiamas, moterį šviečiant motinystes 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 alkoholi. Šio incidento nebūvimo užtilkrinimas sumažina tolimesnių neblaivių nėštumų riziką ar pasėkmes (Barlow ir kt., 2015). Specifiska psichosocialinė ir medicininė priežiūra gali taip pat padėti sumažinti alkoholio piktnaudžiavimo atsinaujinimui, komorbiditiskam somatiniam ar psichiatrinimam 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 atliki 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 karto ir predisponuoja prastesnį alkoholio metabolismą 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 nėščių moterų atranka	Rizikingas ar didelis alkoholio vartojimas prieš pastojant yra stiprus B rizikos veiksny alkoholio vartojimui nėštumo metu	B
Trumpos intervencijos veiksmingumas išankstinę nuostatą turinčioms moterims nėštumo metu		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 B vartojimo nėštumo metu atvejus Pačių vertinimas gali turėti teigiamą rizikingo alkoholio vartojimo A/B efektą	B
	Vertinimo skalės	
	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 trumpą patarimą iki 15–30 min. trumpą konsultaciją) (asmeniškai arba telefonu) Savarankiškos intervencijos (vadovai ar kompiuteriu paremtos pamokos)	B
	Specifinės programos skirtos nėščiosioms	B
Gydymas alkoholio nutraukimu		
Hospitalizacija	Remomenduojama 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 diagnozavimas	Sisteminė paieška kilus abejonėms dėl alkoholio vartojimo nėštumo metu Alkoholio metabolitai turėtų būti matuojami naujagimių Mekoniumė	A/B 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)

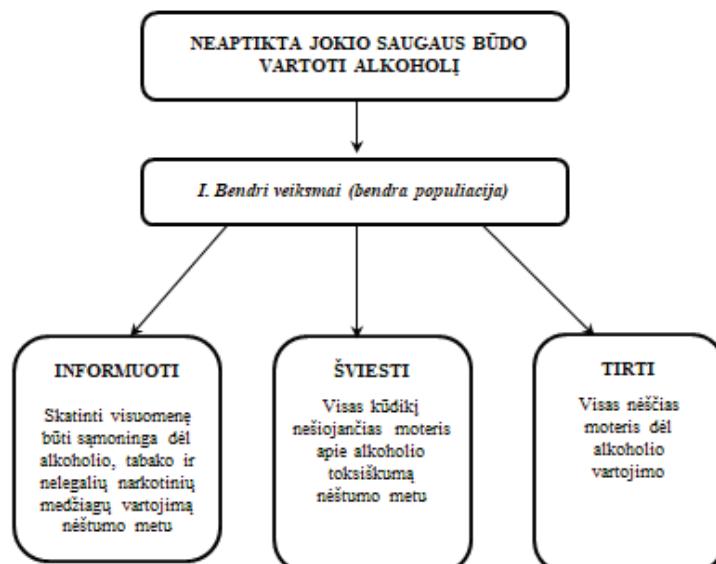
Legenda: A – jokių įrodymų apie vartojimo žalą iki klinikiniuose ir klinikiniuose tyrimuose nerasta, SAUGU

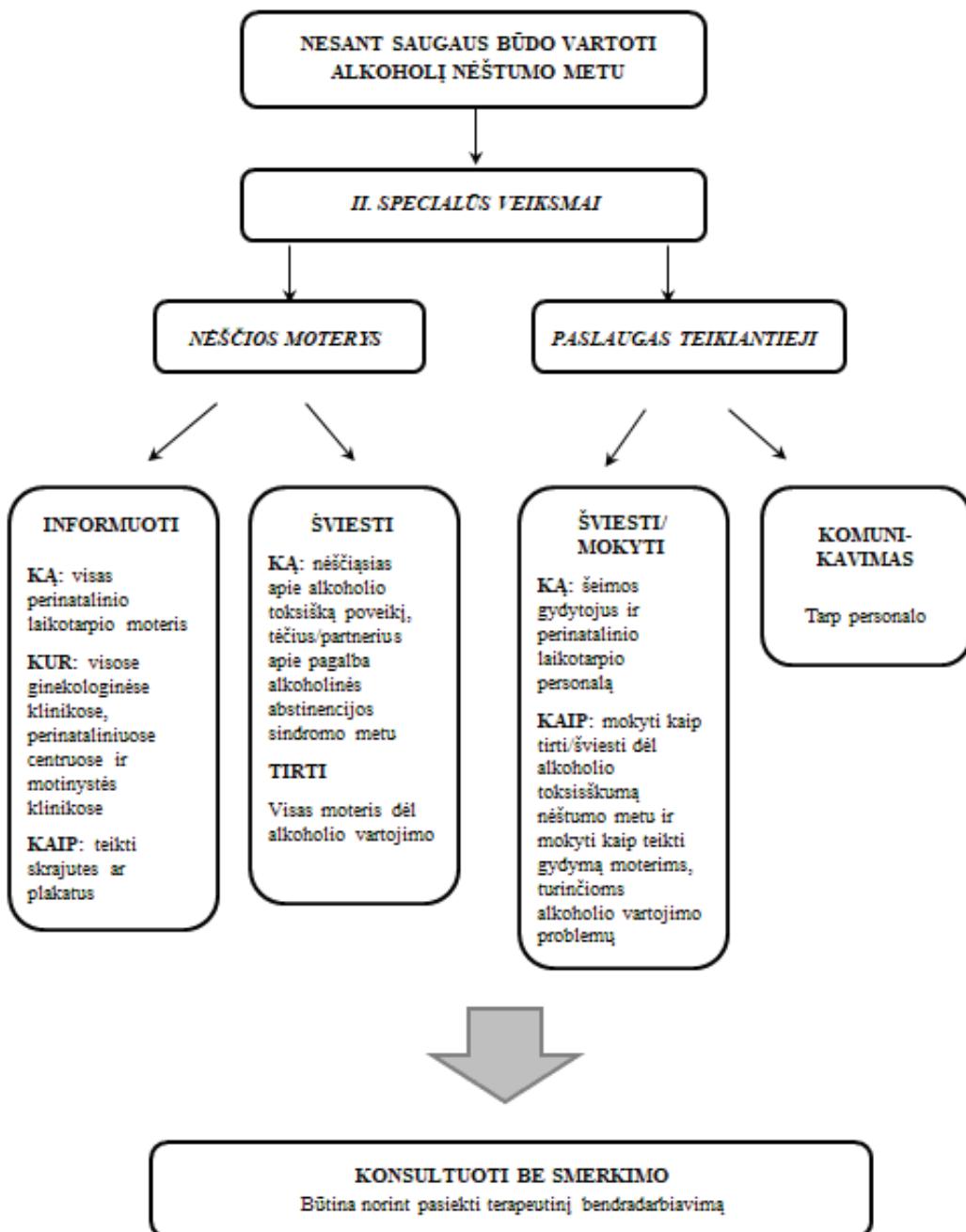
VARTOTI; B – jokios vartojimo rizikos iki klinikiniuose tyrimuose nerasta, tačiau trūksta informacijos kaip vaistas veikia nėštias moteris, SANTYKINAI SAUGU; C – neigiamas poveikis iki klinikiniuose tyrimuose, tačiau trūksta informacijos kaip vaistas veikia nėštias moteris, SKIRTI ATSARGIAI; D – neigiamas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

## 13.3. Gairių apibendrinimas

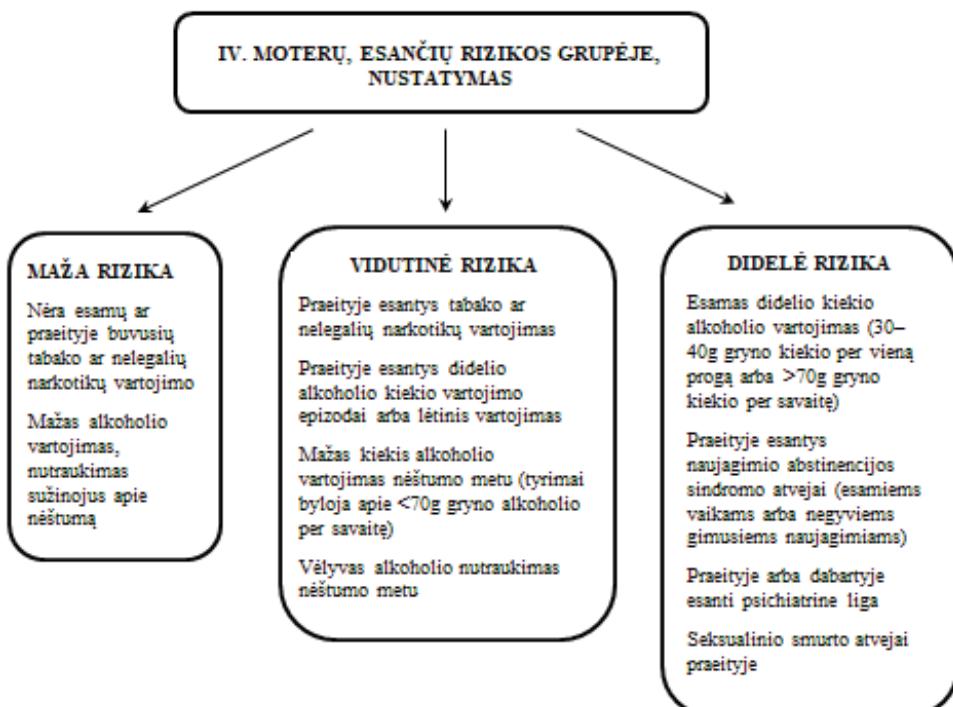
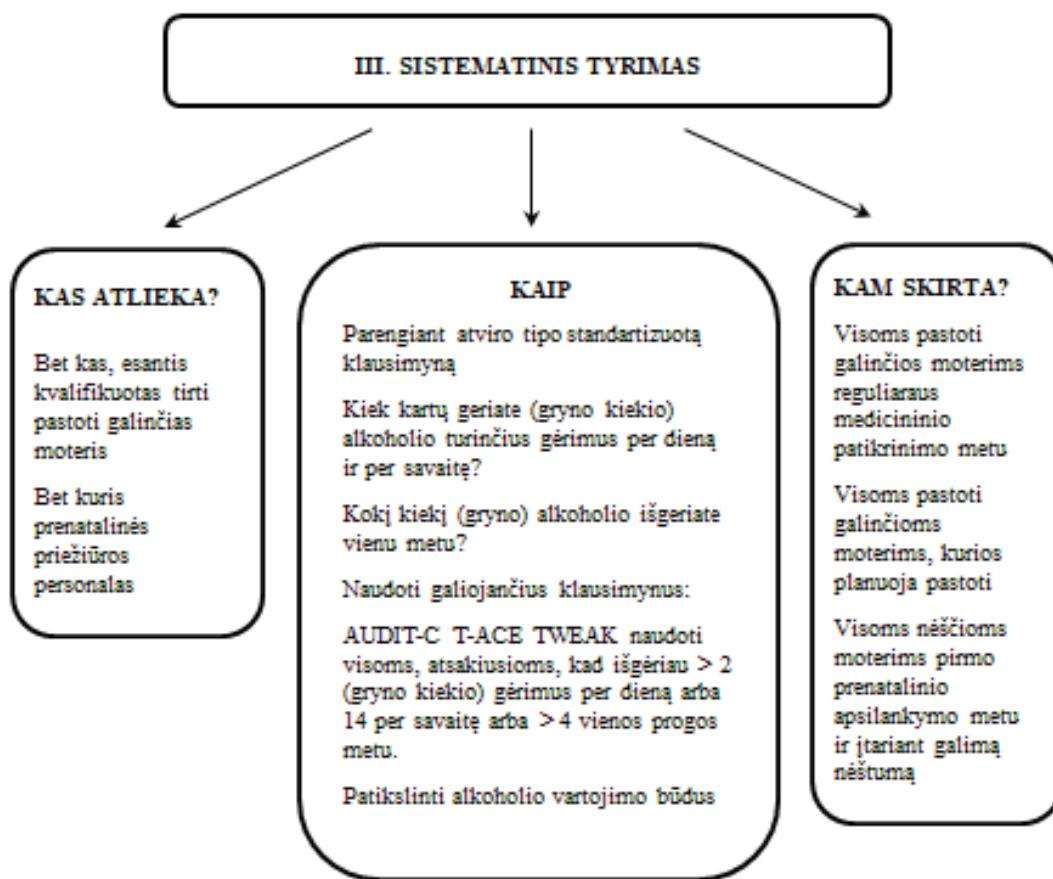
Lentelė 3. Įrodymų lygis pagal turimą literatūrą

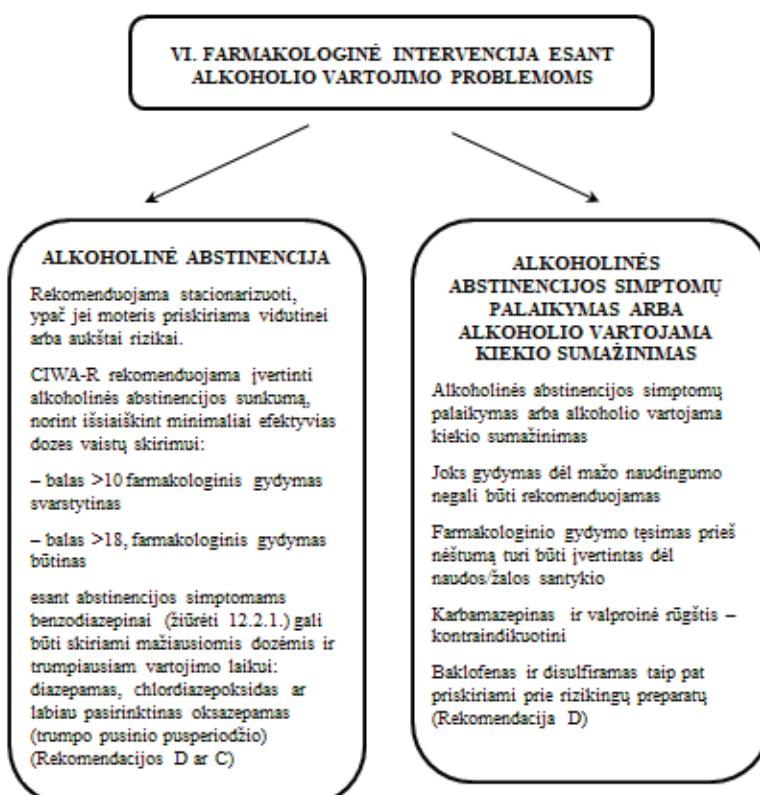
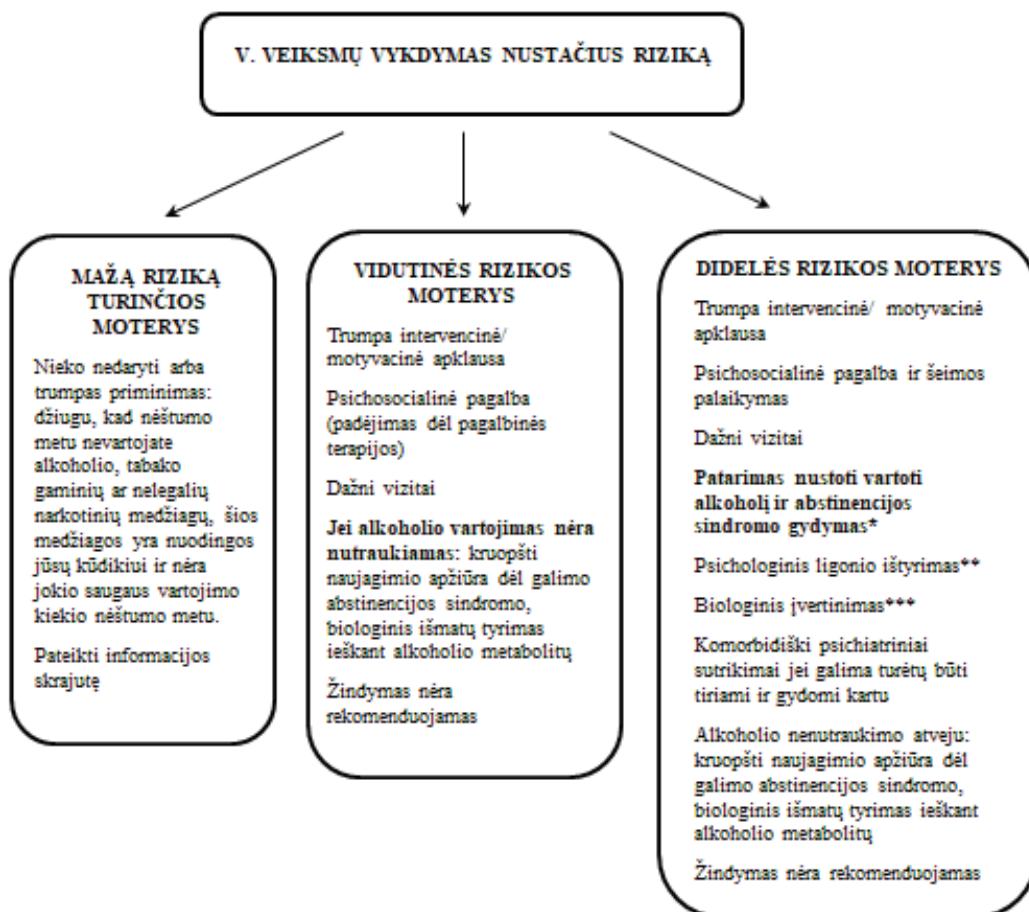
Intervencija	Gydymo tipas	Rekomendacija
Alkoholio vartojimo nutraukimas	Benzodiazepinai	D jeigu: alprazolamas, lorazepamas, klonazepamas, diazepamas and chlordiazepoksidas
	Pregabalinas	C jeigu oksazepamas, tačiau mažai duomenų
	Antikonvulsantai	D
	Baklofenas	Valproatas ir karbamazepinas kontraindikuotinas
	SMO or GHB	D visiems kitiems
		C jeigu Lamotriginas
		D (risk of withdrawal at birth)
Abstinencijos ar alkoholio vartojimo mažinimo valdymas	SMO or GHB	D (risk of withdrawal at birth)
	Akamprostatas	C
	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



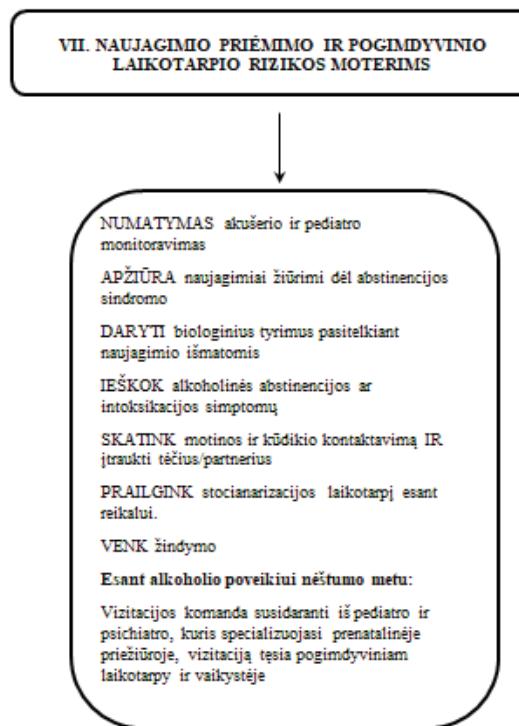


# Gydymo rekomendacijos





# Gydymo rekomendacijos



## 14. Išvados

Nėštumo metu nėra saugaus būdo vartoti alkoholių ir abstinencija yra rekomenduojama. Nėra daug šaltinių apie alkoholio priežiūrą, skryningavimą ir alkoholio vartojo sutrikimą nėštumo metu. Visas prenatalinis personalas turėtų būti sąmoningas dėl galimų vaisiaus padarinių (apsigimimai, abstinencijos sindromas), motinai vartojant alkoholių nėštumo metu. Taip pat nereikėtų pamiršti ir farmakologinio gydymo galimos žalos. Labiaus skelbiamas visuomeninis budrumas dėl alkoholio, tabako ir narkotinių medžiagų padaromos žalos nėštumo metu. Visos lytiškai subrendusios moterys turėtų būti informuojamos apie galimus vaisiaus sutrikimus. Siekiamybė, kad visos moterys, sužinojusios apie esamą nėštumą, nevartotų alkoholio. Aptiki alkoholio piktnaudžiavimo būdus gydancio personalo vizito metu su ar be skalių vertinimo yra būtina naujagimio abstinencijos sindromo išsvystymo prevencijai. Nėstumas yra puiki proga švesti moteris dėl svaininčių medžiagos žalos, nes moteris yra suinteresuota pagimdyti sveiką naujagimį. Dėl to, moterys jau turi stiprią motyvaciją mažinti alkoholio vartojojimą esang mažos-vidutinės alkoholio piktnaudžiavimo rizikos grupėse. Visi perinatalinės priežiūros nariai turėtų stengtis švesti, tirti ir mokyti alkoholių per daug vartojančias nėščiasias. Matant butinybę, perinatalinis personalas pacientę galėtų nukreipti pas tam tikrą specialistą (priklasomai 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 butinybei, bet mažiausiomis veikimo dozėmis ir trumpą laiką, norint išvengti alkoholinės abstinencijos simptomų, kai moteris alkoholių nustoja vartoti lėtiškai ir dideliais kiekiais. CIWA-R

skalė rekomenduojama naudoti alkoholinės abstinencijos sindromo stiprumui įvertinti, norint parinkti minimaliai galimas, maksimalaus veikimo dozes farmakologiniams gydymui. Dėl nepakankamo įrodymų kieko dėl naudos ir rizikos santykio, nėštumo metu farmakologinis gydymas neturėtų būti taikomas abstinencijos gydymo palaikymui. Karbamazepinas, o otyva valproinė rūgštis yra kontraindikuotini nėštumo metu. Baklofenas ar SMO turi būti vartojami atsargiai, o disulfiramo reikštę vengti. Gimus, skryningavimas dėl abstinencijos sindromo, yra būtinis, o esant bet kokiai dvejonei dėl galimo alkoholio poveikio, tiriamos naujagimio išmatos ieškant alkoholio metabolitų. Tėcių ar partneriai įtraukiama kiek galima daugiau į nėštumo priežiūrą, padėti/mokyti dėl alkoholio, tabako ir narkotinių medžiagų daromą žalą motinai ir naujagimiui. Pogimdyvinis laikotarpis taip pat pavojinges alkoholio vartojo atkryčiu, 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 vartojo ar farmakologinio gydymo metu. Kai kuriais atvejais buvo aptikta koreliacija su tabako gaminių ir narkotinių medžiagų vartoju, o taip pat ir benamystę, komorbidiškom psichiatrinėmis ar somatinėmis ligomis, smurtavimu. Šiaisiai atvejais reikėtų 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 būtinis.

## 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<sup>€</sup> <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 Briliutė V kursas

Mindaugas.Brazdžiūnas IV kursas

## LITERATŪRA

1. 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.
2. 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.
3. Alvik A, Heyerdahl S, Haldorsen T, Lindemann R. 2006. Alcohol use before and during pregnancy: population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 85:1292–1298.
4. American Psychiatric Association. 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association.
5. Anderson BL, Dang EP, Floyd RL, Sokol R, Mahoney J, Schulkin J. 2010. Knowledge, opinions, and practice patterns of obstetrician-gynecologists regarding their patients' use of alcohol. *J Addict Med*. 4:114–121.
6. Antonelli M, Ferrulli A, Sesito 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.
7. 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.
8. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller<sup>€</sup> HJ, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller<sup>€</sup> HJ, et al. 2008. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry*. 9:248–312.
9. Barlow A, Mullaney 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 outcomes from a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 172:154–162.
10. Barrons R, Roberts N. 2010. The role of carbamazepine and oxcarbazepine in alcohol withdrawal syndrome. *J Clin Pharm Ther*. 35:153–167.
11. 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.
12. 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.
13. Berglund M, Thelander S, Salaspuro M, Franck J, Andreasson S, Ojehagen A. 2003. Treatment of alcohol abuse: an evidence-based review. *Alcohol Clin Exp Res*. 27:1645–1656.
14. Bernard N, Beghin D, Huetelé 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.
15. Berner MM, Habbig S, Harter M. 2004. Quality of guidelines for the treatment of alcohol related disorders: a systematic review and content analysis. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 72:696–704.
16. 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.
17. Bertholet N, Daepen JB, Wietlisbach V, Fleming M, Burnand B. 2005. Reduction of alcohol consumption by brief alcohol intervention in primary care: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 165:986–995.
18. Bhat A, Hadley A. 2015. The management of alcohol withdrawal in pregnancy: case report, literature review and preliminary recommendations. *Gen Hosp Psychiatry*. 37: 273.e1–e273.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Bottoms S, Martier S, Sokol R. 1989. Refinements in screening for risk drinking in reproductive-aged women: the 'NET' results. *Alcohol Clin Exp Res*. 13:339.
23. Brandistuen 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.
24. 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.
25. Brunt TM, van Amsterdam JG, van den Brink W. 2014. GHB, GBL and 1,4-BD addiction. *Curr Pharm Des*. 20:4076–4085.
26. Burd L. 2016. Fetal alcohol spectrum disorder: complexity from comorbidity. *Lancet*. 387:926–927.
27. Burns E, Gray R, Smith LA. 2010. Brief screening questionnaires to identify problem drinking during pregnancy: a systematic review. *Addiction*. 105:601–614.
28. Bush K, Kivlahan DR, McDonell MB, Fihr 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.
29. 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.
30. Calderon-Margalit R, Qiu C, Ormoy 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.
31. 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 Public Health*. 513:290.
32. 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.
33. Ceperich SD, Ingersoll KS. 2011. Motivational interviewing β feedback intervention to reduce alcohol-exposed pregnancy risk among college binge drinkers: determinants and patterns of response. *J Behav Med*. 34:381–395.
34. 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.
35. 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.
36. Chang G, McNamara TK, Orav EJ, Koby D, Lavigne A, Ludman B, Vincitorio NA, Wilkins-Haug L. 2005. Brief intervention for prenatal alcohol use: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 105:991–998.
37. Chang G, Wilkins-Haug L, Berman S, Goetz MA. 1999. Brief intervention for alcohol use in pregnancy: a randomized trial. *Addiction*. 94:1499–1508.
38. Chang G, Wilkins-Haug L, Berman S, Goetz MA, Behr H, Hiley A. 1998. Alcohol use and pregnancy: improving identification. *Obstet Gynecol*. 91:892–898.
39. Chasnoff JJ, Landress HJ, Barrett ME. 1990. The prevalence of illicit-drug or alcohol use during pregnancy and discrepancies in mandatory reporting in Pinellas County, Florida. *N Engl J Med*. 322:1202–1206.
40. Chasnoff I. 2003. Neonatal abstinence syndrome. *Neo Rev*. 10(5):e222–e229. doi:10.1542/neo.1075-e222.
41. Chick J. 1999. Safety issues concerning the use of disulfiram in treating alcohol dependence. *Drug Saf*. 20:427–435.
42. 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.
43. 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.
44. Cohen E, Keshet G, Shavit Y, Weinstock M. 1996. Prenatal naltrexone facilitates male sexual behavior in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 54:183–188.
45. Cook JL, Green CR, Lilley CM, Anderson SM, Baldwin ME, Chudley AE, Conry JL, LeBlanc N, Loock CA, Lutke J, et al. 2016. Fetal alcohol spectrum disorder: a guideline for diagnosis across the lifespan. *CMAJ*. 188:191–197.
46. 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 adolescent drinking. *Neurotoxicol Teratol*. 55:8–15.
47. Cowen MS, Chen F, Lawrence AJ. 2004. Neuropeptides: implications for alcoholism. *J Neurochem*. 89:273–285.
48. 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

# Gydymo rekomendacijos

- 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. Cunningham 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.* 26:13: 1394–1395.
52. De Jong J, Garns 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, Worhunsky PD, Carroll KM, Rounsville 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, Einarson 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, Elzberi 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 benzodiazepines: 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, Wiegel 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. Forgó A, Hein J, Volkmar K, Winter M, Richter C, Heinz A, Müller 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, Einarson 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, Freudemann RW, Kolle 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.* 259:184–186.
75. Gebara CF, Bhona FM, Ronzani TM, Lourenço LM, Noto AR. 2013. Brief intervention and decrease of alcohol consumption among women: a systematic review. *Subst Abuse Treat 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. Gidai J, Acs N, Banhidy 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, Stichtetho D, Hillmacher 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. Helmreich 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. Hettema 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, Hereld 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, Habekker E, Glassman L, Wong SL, Wyszynski DF. 2008. Increased frequency of isolated 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, Hettema JE, Farrell-Carnahan L, Penberthy JK. 2013. Preconceptual motivational interviewing interventions to reduce alcohol-exposed pregnancy risk. *J Subst Abuse Treat.* 44:407–416.
96. Iqbal MM, Sobhani T, Ryals T. 2002. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv.* 53:39–49.
97. Jenkins J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, de Jong-van den Berg L, EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. 2010. Intratrimester exposure to carbamazepine and specific congenital malformations, systematic review and case-control study. *BMJ.* 341:c6581.
98. Jesse S, Bräfathen 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. Kievit 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, Rounsville 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, Gueorguieva R, Petrikas IL, Zvaratis EE, Krystal JH. 2007. Antiglutamatergic strategies for ethanol detoxification: comparison with placebo and diazepam. *Alcohol Clin Exp Res.* 31:604–611.
112. Kyriakides K, Langley 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. *Neuropediatrics.* 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, Laqueulle 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.-tor. *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, Gimel 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 com-parison 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, Maraninchini 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*.Scand192: 15–22.
123. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC. 1968. Les enfants de parents alcooliques – anomalies observées: 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: recommen-dations from the British Association for Psychopharma-cology. *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 detect-ing alcohol use disorder and risk drinking in the general population: validation of AUDIT using schedules for clin-ical 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 medica-tions 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 syn-drome. *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 epidemi-logic characteristics of FASD from various research meth-ods 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 alco-hol 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, Ara 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 evi-dence-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 dur-ing 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. Mennecier 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: pre-paring 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, Hvidt 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 treat-ment 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 out-come. *Epilepsia*. 37:S34–S44.
150. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Pearson L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGuire RC, Morrison PJ, Craig J. 2006. Malformation risks of antiepileptic drugs in preg-nancy: 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 preg-nancy 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 J, Stielck 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 disul-firam and treatment optimization in prevention of recur-rent 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 depend-ence. 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? *Womens 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 recep-tor agonists during pregnancy: Neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidem Drug Safe*. 16:1203–1210.
160. Ntais C, Pakos E, Kyza P, Ioannidis JP. 2005. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* CD005063.
161. O'Connor MJ, Whaley SE. 2007a. Brief intervention for alco-hol 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 fol-lowing 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) shap-ing up?. *Drug Alcohol Rev*. 31:170–183.
164. Odlaug BL, Gual A, DeCourcey J, Perry R, Pike J, Heron L, Rehm J. 2016. Alcohol Dependence, Co-occurring Conditions and Attributable Burden. *Alcoholol*. 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. Ormoy 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 alco-hol 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, acam-prosate, 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, atti-tudes and practice about alcohol exposure ant the risk of fetal alcohol spectrum disorder. *BMC Pregnancy Childbirth*. 14:377.
173. Penberthy JK, Hook JN, Hettema J, Farrell-Carnahan L, Ingersoll K. 2013. Depressive symptoms moderate treat-ment 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, Gimel 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. Prescrire 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. Reitnauer PJ, Callanan NP, Farber RA, Aylsworth AS. 1997. Aylsworth ASPrenatal exposure to disulfiram implicated in the cause of malformations in discordant monozygotic twins. *Teratology*.

# Gydymo rekomendacijos

- 56:358–362.
182. Rementeria JL, Bhatt K. 1977. Withdrawal symptoms in neo-nates 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, Elyer AE, Hiltz 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 Clerk 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, Lehert 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, Srisurapanont 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. Rustembeogovic 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, Wilkins 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, Narango 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. *Neuropsychopharmacology.* 37:1077–1089.
  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, Hellermans 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, Hague 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, Rounsvaile 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, Rounsvaile 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.

## Audrius Alonderis – “Sleep apnea in coronary artery disease patients: prevalence, cross-sectional predictors, association with left ventricular morphometry and function.”



Audrius Alonderis finished his studies and obtained diploma of medicine doctor at Lithuanian University of Health Sciences (former Kaunas University of Medicine) in 1996. In 2019 defended his PhD thesis extramurally. Audrius is working as a Junior Scientific Researcher in Laboratory of Behavioural Medicine at LUHS Neuroscience Institute and also as a medicine doctor in Palanga Clinic at LUHS Neuroscience Institute.

Audrius Alonderis took part in some international scientific projects such as FP6 IST Project “Advanced Sensor Development For Attention, Stress, Vigilance & Sleep/Wakefulness” 2004–2007, as a project member and in COST Actions: „Obstructive sleep apnea (OSA)“ (B26) and „Electric Neuronal Oscillations and Cognition (ENOC)“ (B27) as Management Committees member.

### INTRODUCTION

Worldwide, the incidence of cardiovascular disease (CVD) continues to increase, and despite ongoing therapeutic advances, it continues to be associated with high rates of morbidity, hospitalization, and mortality. One area under active investigation is the treatment of sleep-disordered breathing (SDB), which is now recognized as a common comorbidity in a number of CVDs. Mounting clinical evidence suggests that the presence of SDB may have important implications on the long-term outcomes of patients with CVD.

Sleep apnea (SA) is a frequent sleep disorder that is known to be an independent risk factor for arterial hypertension. Hypertension age, diabetes mellitus and obesity are also contributors to left ventricular (LV) hypertrophy (LVH) and LV diastolic dysfunction, both of which are important causes of cardiovascular morbidity.

Sleep apnea is increasingly recognized as being important in the prognosis of patients with coronary artery disease (CAD); however, symptoms of SA are not easily identified, and as many as 80% of sufferers remain undiagnosed.

There is still insufficient knowledge on an impact of SA on LV geometry and on potential effect of mild to moderate sleep-disordered breathing, which is prevalent, often asymptomatic, and largely undiagnosed in stable CAD.

### AIM

To determine prevalence of sleep apnea, characteristics, association with traditional CAD risk factors and to investigate association between sleep apnea and alteration in left ventricular morphometry and function in CAD patients in cross sectional study.

### OBJECTIVES

- 1) To cross-sectionally investigate prevalence of sleep apnea and differences in clinical and polysomnographic characteristics in CAD patients with and without sleep apnea.
- 2) To explore whether routine clinical features from the study of patients with CAD could predict the presence of sleep apnea by two thresholds for diagnosing (apnea-hypopnea index  $\geq 5$  and  $\geq 15$ ). 3) To determine whether there are differences in risk factors for the presence of sleep apnea between men and women

with CAD. 4) To cross-sectionally investigate the association between sleep apnea and left ventricular morphometry in CAD patients. 5) To identify association between left ventricular diastolic function parameters and sleep apnea in CAD patients with left ventricular ejection fraction  $\geq 50\%$ .

### CONCLUSIONS

1. Undiagnosed sleep apnea was prevalent (39%) in the CAD patients, especially in its asymptomatic mild form and even in the absence of excessive daytime sleepiness. The cardiovascular traditional risk factors such as age, male gender, obesity and hypertension, was more prevalent among patients with sleep apnea compared with patients without sleep apnea. Significant weak correlations were found between polysomnographic features and the sleep apnea severity.

2. The best predictors of the presence of mild-to-severe sleep apnea (apnea-hypopnea index  $\geq 5$ ) were hypertension, age, male gender, obesity and reduced left ventricular ejection fraction. While, male gender, age 50–70 years and, mainly, the presence of obesity but not hypertension were clinical predictors for moderate-to-severe SA (apnea-hypopnea index  $\geq 15$ ).

3. The risk factors for the presence of sleep apnea in women differed from those in men. An association between mild-to-severe sleep apnea and obesity was not evident in women. In addition, for women sleep apnea was associated with sleepiness.

4. Mild to moderate sleep apnea (apnea-hypopnea index 5–29) is cross-sectionally related to higher prevalence of left ventricular hypertrophy, independently of coexisting obesity, hypertension, diabetes mellitus or older age. Even mild sleep apnea (apnea-hypopnea index 5–14) is cross-sectionally associated with concentric left ventricular hypertrophy, independent of traditional CAD risk factors (e.g. obesity, hypertension, diabetes mellitus or older age).

5. Undiagnosed sleep apnea was highly prevalent (35%) among CAD patients with left ventricular ejection fraction  $\geq 50\%$ . Sleep apnea was associated with more severe diastolic dysfunction in individuals younger than age 60, independent of the traditionally recognized CAD risk factors.