

Jacek Brzeziński, Anna Osicka-Koprowska, Anita Bartosiewicz

INTERAKCJA ALKOHOLU I LEKÓW

Obserwacje kliniczne i badania doświadczalne dostarczają licznych dowodów, że spożywanie napojów alkoholowych może zmieniać reakcję ustroju na działanie przyjmowanych równocześnie leków.

Większość poznanych interakcji alkohol-lek można zaliczyć do dwóch podstawowych rodzajów: antagonistyczne, których efektem jest jedno lub dwukierunkowe obniżenie lub zniesienie efektu farmakologicznego oraz synergistyczne - związane z potęgowaniem oddziaływania alkoholu lub leku.

Z punktu widzenia mechanizmu powstawania, interakcje te mogą mieć charakter farmakologiczny - co polega na tym, że siła i czas działania leku zmienia się pod wpływem równocześnie wprowadzonego etanolu. Najczęściej jednak obserwowane efekty łącznego oddziaływania /synergistyczne lub antagonistyczne/ stanowią wyniki interakcji w fazie farmakokinetycznej. Wiąże się to z wzajemną modyfikacją procesów wchłaniania alkoholu i leków, ich transportu wewnątrzustrojowego, biotransformacji, odkładania i wydalania.

Zwiększony efekt farmakologiczny występuje zazwyczaj w przypadkach, kiedy alkohol przyjmowany jest równocześnie z lekami. Reakcje takie obserwowano u pacjentów przyjmujących łącznie z etanolem leki z grupy fenotiazyny lub pochodnych kwasu barbiturowego.

Alkoholizm, a więc uzależnienie od etanolu, może natomiast powodować obniżenie stopnia metabolizmu leków i zmianę efektu farmakologicznego w wyniku poważnych poalkoholowych uszkodzeń wątroby. Przy ciężkich patomorfologicznych zmianach w tkance

wątrobowej, występujących u alkoholików, obserwowano zmianę szybkości absorpcji leków oraz zaburzenia poziomu białka w osoczu i związane z tym zmniejszenie efektu wiązania leków we krwi.

Występująca u alkoholików tolerancja na działanie leków klasyfikowana jest jako tolerancja farmakodynamiczna - wtedy gdy powstaje w narządach docelowych lub jako tolerancja toksykokinetyczna - kiedy rozwija się poprzez zaburzenia procesów metabolizmu.

Istnieje także szereg innych możliwych mechanizmów interakcji alkohol-lek w mniejszym stopniu poznanych. Przyczyną zaburzeń mogą być np. zmiany anatomopatologiczne, jak zwężenie odgałęzień żyły wrotnej.

Jako czynniki współdziałające w powstawaniu efektów interakcji wymienia się także osłabienie funkcji mitochondriów oraz ogólny wpływ niedożywienia alkoholików. Zmiana działania farmakologicznego leków na organizm alkoholika najczęściej stanowi wypadkową kilku mechanizmów współoddziaływania. Dynamika tego procesu jest zależna od stężenia alkoholu we krwi, czasokresu i dawek przyjmowanych leków, stopnia niedożywienia oraz zakresu uszkodzeń wątrobowych.

Potencjalna możliwość wystąpienia, zróżnicowanych pod względem mechanizmu powstawania i dynamiki przebiegu, interakcji z alkoholem powinna być brana pod uwagę w odniesieniu do leków z różnych grup farmakologicznych. Najczęściej spotykany w praktyce jest efekt łącznego oddziaływania etanolu i leków uspokajających, nasennych, znieczulających, neuroleptycznych i przeciwdepresyjnych.

W badaniach psychosocjologicznych zwraca uwagę fakt, że zarówno alkoholicy, jak i osoby uzależnione od leków wykazują podobne cechy osobowości i uwarunkowania psychiczne. Sprzyja

to rozwojowi uzależnień złożonych i powoduje trudności terapeutyczne. Coraz częściej obserwuje się sytuację, gdy utrzymujący wieloletnią abstynencję alkoholicy łatwo ulegają poterapeutycznym uzależnieniom lekowym. Wiąże się to ze znanym faktem, że leki, szczególnie z grupy narkotyków opiatowych, po stosunkowo krótkim okresie mogą wywoływać zależność fizyczną; od alkoholu natomiast można się uzależnić z reguły po dłuższym regularnym przyjmowaniu /1,2,3/.

W szczegółowym przeglądzie najczęściej spotykanych interakcji alkoholu z lekami wymienia się pochodne kwasu barbiturowego, glikid, meprobumat, pochodne fenotiazyny, benzodiazepiny, oraz morfinę i jej pochodne.

Rozpatrując to zagadnienie, trzeba rozróżnić przypadki łącznego przyjęcia alkoholu i leku oraz przyjęcia przez alkoholicę, wykazującego tolerancję na alkohol, wyłącznie leku. Dobrze znany jest wzrost tolerancji alkoholiców na oddziaływanie barbituranów. Obserwuje się w tych przypadkach opóźniony i słabszy efekt uspokajający i nasenny. Przy łącznym podaniu natomiast występuje pogłębienie depresyjnego oddziaływania ośrodkowego. Wyjaśniając to zjawisko podkreśla się wzajemny wpływ alkoholu i leku na zwolnienie przemian metabolicznych, wzrost stężenia leku we krwi i wolniejszą jego eliminację. Obniża to próg bezpieczeństwa pomiędzy terapeutycznym i toksycznym stężeniem leku uspokajającego we krwi. Sytuacja taka była przyczyną wielu opisanych zatruc ostrych i śmiertelnych /1/.

Podobne interakcje zachodzą między alkoholem a większością leków z innych grup chemicznych oddziaływujących depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. Znajduje to wyraz w przypadkach klinicznych i pracach doświadczalnych, publikowanych w piśmiennictwie. Podkreśla się tutaj możliwość modyfikowania

poziomu leku we krwi przez alkohol i poziomu alkoholu przez lek. Wykazano np. że po łącznym przyjęciu glimidu i alkoholu poziom tego ostatniego był o 30% wyższy aniżeli przy równoważnej dawce samego etanolu. Równocześnie obserwowano, że tzw. "trzeźwy alkoholik" wykazuje przyśpieszoną eliminację metaboliczną glimidu /4/.

Także meprobamat przyjęty łącznie z etanolem wykazuje synergistyczne działanie depresyjne. Powoduje dwu do pięciokrotnego wzrost okresu półtrwania meprobamatu w osoczu. U alkoholików natomiast wytworza się tolerancja wynikająca z indukcji enzymów mikrosomalnych i przyśpieszonej przemiany meprobamatu.

Złożony charakter ma interakcja etanolu z lekami z grupy trójpierścieniowych środków przeciwdepresyjnych. Obok procesów współdziałania na poziomie metabolizmu wątrobowego, przebiegających analogicznie do procesów wyżej przedstawionych, występuje tu interakcja typu farmakodynamicznego. Efekt obserwowany zależy jest także od stosunku siły oddziaływania uspokajającego i pobudzającego poszczególnych przedstawicieli tej grupy leków i może mieć charakter synergistyczny lub antagonistyczny. Amitriptylina, która najsilniej oddziałuje uspokajająco, wykazuje synergizm z etanolem. Desimipramina, posiadająca w tej grupie leków najwyraźniej zaznaczony wpływ pobudzający, antagonizuje depresyjne działanie etanolu.

W piśmiennictwie opisano zejścia śmiertelne po przyjęciu dawek terapeutycznych, omawianych leków i przy niewielkich stężeniach etanolu we krwi.

Interakcje alkoholu z pochodnymi fenotiazyny w zatruciu ostrym prowadzi do wzmożenia działania depresyjnego i pogłębienia zatrucia. Natomiast u alkoholików pochodne fenotiazyny ulegają szybszej przemianie, a w jej wyniku występuje obniżenie

nie lub zniesienie efektu terapeutycznego. Zaznacza się tutaj oddziaływanie dwukierunkowe. Obserwowano bowiem, że chloropromazyna zmienia kinetykę wchłaniania, biotransformacji i rozmieszczenia etanolu w organizmie. Znajduje to swój wyraz w zmienionym po jej podaniu, przebiegu krzywej alkoholowej we krwi. Nie wykazano istnienia krzyżowej tolerancji

między morfiną i jej pochodnymi a etanolem, osoby z podwyższoną tolerancją na alkohol nie wykazują zwiększonej tolerancji w stosunku do morfiny. Podane jednocześnie związki te potęgują wzajemnie swoje działania, co bywa przyczyną licznych przypadków śmiertelnych /1/.

Benzodiazepiny były i są z wyboru szeroko stosowane w krótko i długookresowym leczeniu alkoholików, oni są więc bardziej niż ogół populacji narażeni na ryzyko uzależnienia się od tej grupy leków. Benzodiazepiny są często wykrywane w przypadkach śmiertelnych, związanych z zażyciem leków, chociaż same indywidualnie rzadko powodują zatrucia śmiertelne. Częste natomiast są zatrucia BZD używanymi z innymi lekami lub alkoholem. Alkohol etylowy działa synergistycznie z hydroksyzyną i diazepamem w zakresie hamującego wpływu na OUN. Przejawia się to w obserwowanych, szczególnie po diazepamie, zmianach patologicznych w zakresie EEG. Udowodniono istnienie zależności krzyżowej między etanolem a pochodnymi benzodiazepiny oraz barbituranami i pochodnymi benzodiazepiny /5/.

Wśród analizowanych 1200 przypadków zatruc, związanych z użyciem pochodnych benzodiazepiny, w 38% przypadków wykazano łączne przyjęcie alkoholu, benzodiazepin i jednego lub więcej innych leków, najczęściej barbituranów. W obserwowanych przypadkach zatruc śmiertelnych nie stwierdzono przekroczenia poziomu terapeutycznego tych leków. Powodem zatrucia były czyn-

niki dodatkowe, jak alkohol i inne leki. Średnia zawartość alkoholu we krwi w tych zatruciach mieszanych wynosiła 1,4‰. Nie obserwowano ekstremalnie wysokich stężeń diazepam i alkoholu. W zanotowanych 8 przypadkach śmiertelnych stężenie diazepam w krwi mieściło się w zakresie terapeutycznym, a poziom alkoholu był niższy od 1‰. W badaniach stwierdzono, że w obecności alkoholu ulega zmianie wchłanianie, rozmieszczanie i metabolizm diazepam /6/.

Problem politoksykomanii, z jednoczesnym okazjonalnym lub nałogowym przyjmowaniem etanolu, wykazuje stałe tendencje wzrostowe. W tym świetle w specjalistycznych gremiach międzynarodowych rozważa się pytanie, czy uzależnienia lekowe i alkoholizm winny być traktowane oddzielnie, czy jako jeden, posiadający wspólne cechy, przejaw patologii społecznej. Przeważa pogląd, że pomimo medycznej i społecznej specyfiki alkoholizmu, badania epidemiologiczne ostatnich lat wskazują na jego ścisłe powiązania i współzależność z pozamedycznym stosowaniem leków.

Efektom klinicznym łącznego oddziaływania alkoholu i leków najczęściej są ostre zatrucia mieszane lub rozwijające się uzależnienia o szczególnie wyniszczającym działaniu.

Na świecie dane statystyczne są w tym zakresie niepełne, zróżnicowane regionalnie i ogólnie trudno dostępne. Najpełniejsze opracowania amerykańskie najlepiej naświetlają zagadnienie, chociaż także są niejednoznaczne i rozbieżne.

Reporty generalne Alcohol Treatment Center Monitoring System /USA/, obejmujące badania 14 000 alkoholików, wykazały równoczesne nadużywanie leków psychotropowych u 3,4 do 5,4% przebadanych, chociaż według innych danych liczba podwójnie uzależnionych może wynosić 49-60% /5/.

Szczegółowa analiza wskazuje na zdecydowanie częstsze nadużywanie leków przez uzależnionych od alkoholu niż odwrotnie. Częściej także złożone uzależnienie alkoholowo-lekowe spotykane jest wśród kobiet alkoholiczek, z których około 30% jest jednocześnie uzależnionych od leków. W tym ostatnim przypadku istnieją jednak duże rozbieżności w różnych krajach. W Szwecji np. wśród grupy przebadanych kobiet alkoholiczek tylko 7% przyjmowało równocześnie także leki uspokajające i nasenne /7/. Istotne znaczenie ma stwierdzenie, że w warunkach uzależnienia złożonego /alkohol-leki/, pozytywny wynik leczenia odwykowego, przeciwalkoholowego nie znosi uzależnienia lekowego. I tak wśród leczonych alkoholików 12,7% przyjmowało przed leczeniem trankwilizatory z różnych grup, natomiast po kuracji nadal przyjmowało dwa lub więcej leków 9,1% pacjentów /5/.

W oparciu o przedstawione dane można wskazać na alkohol jako pierwotną przyczynę rozwijającego się następnie uzależnienia lekowego.

W opisywanych w piśmiennictwie kazuistycznym przypadkach ostrych i śmiertelnych zatruc lekami i alkoholem, przeważa ostre oddziaływanie wysokich dawek etanolu i leków przyjętych łącznie jednorazowo.

Obok wyżej omówionych zagadnień należy zwrócić uwagę na sytuacje specjalne, w których łączne oddziaływanie alkoholu i leków stanowi zagrożenie indywidualne, a pośrednio także ogólnospołeczne. Dotyczy to oddziaływania niskich dawek etanolu i leków, głównie psychotropowych, nadużywanych lub przyjmowanych w celach terapeutycznych przez kierowców, operatorów ciężkich maszyn przemysłowych, nurków i pilotów. Odrębne zagrożenie stanowi problem dopingu w sporcie. Ilustracją tych zagadnień mogą być dane z badawczych ośrodków kalifornijskich. U 2,1%

kierowców, którzy w ciągu roku ulegli wypadkom, wykryto we krwi alkohol i leki w stężeniach niższych od poziomu toksycznego, ale już w istotny sposób upośledzających sprawność psychofizyczną /8/.

Odrębne zagadnienie o poważnym znaczeniu stanowi problem młodzieży. Z ograniczonych danych wynika, że zwyczaj okresowego, a niekiedy stałego przyjmowania leków bez wskazań lekarskich, narasta także wśród młodocianych. Raporty, dotyczące używania leków przez nowojorskich studentów w 1979 r., wykazują, że spośród pół miliona przebadanych młodych ludzi ok. 17% przyjmowało sporadycznie leki uspokajające bez wskazań lekarskich, a ok. 1% czyniło to stale. Rozpowszechniający się zwyczaj spożywania alkoholu i napojów alkoholizowanych stwarza więc możliwość użycia go łącznie z lekami. W tym zakresie badania 7 700 studentów amerykańskich wykazały, że 6% wśród nich używało leków i alkoholu w wysokich dawkach łącznych, 8% alkoholu w dużych ilościach, natomiast leków okazjonalnie w dawkach umiarkowanych, 7% leków stale w wysokich dawkach, a alkoholu w ilościach umiarkowanych /5/.

Przedstawienie problemu politoksykomanii i interakcji alkohol-lek w Polsce jest niezwykle trudne. Dane zbiorcze dotyczą w całości problemu alkoholizmu. Informacje w zakresie uzależnień lekowych i innych złożonych są fragmentaryczne i trudno dostępne.

We wspomnianych zbiorczych opracowaniach, dotyczących nadużywania alkoholu, przeważa pogląd, że w porównaniu z problemem alkoholu zagadnienie nadużywania leków ma mniejszy zakres i znaczenie. Podobny pogląd wyrażony został w raporcie Regionalnego Biura Europejskiego WHO z r.1973, z badań przeprowadzonych w siedmiu krajach europejskich. W odniesieniu do

Polski podano w nim liczbę 394 zarejestrowanych narkomanów oraz ok. 1 100 osób uzależnionych od leków analgetycznych i nasennych.

Rocznik Statystyczny za rok 1986 podaje liczbę 1 133 osób uzależnionych od leków, wobec 88 919 uzależnionych od alkoholu. Dane te pochodzą z poradni odwykowych, dotyczą więc wyłącznie osób, które poddały się leczeniu. Brak jest informacji na temat uzależnień mieszanych.

Można wnioskować, że w świetle ogólnie wysokiego spożycia alkoholu w Polsce, istnieje duże prawdopodobieństwo zmienionej wrażliwości na działanie leków znacznej części populacji, nie wyłączając młodzieży. Równolegle istnieje możliwość występowania mieszanych zatruc etanolem i lekami, zamierzonych czy przypadkowych szczególnie ostrych w wyniku wzajemnego potęgowania działania tych środków.

Dane na ten temat są niesystematyczne, obejmują sytuację w poszczególnych rejonach kraju, nie są aktualizowane. Brak jest opracowań zbiorczych i ich analizy. Gromadzone w poszczególnych ośrodkach są wykorzystywane regionalnie i rozproszone w piśmiennictwie fachowym o różnym profilu.

Można tylko przytoczyć pojedyncze opracowania wskazujące na występowanie problemu także w naszym kraju.

W Łódzkim Ośrodku Toksykologicznym w r. 1973 spośród 866 hospitalizowanych przypadków ostrych zatruc samobójczych, 3,8% stanowiły zatrucia mieszane alkoholem i lekami, głównie z grupy barbituranów i glimidem. Zatrucia te dwukrotnie częściej występowały u mężczyzn niż u kobiet. W 25% dotyczyły alkoholi-
ków /9/.

Analiza materiału sekcyjnego Zakładu Medycyny Sądowej w Lublinie w latach 1969-1978 wykazała, że 43% przypadków śmier-

telnych zatruc dotyczyło osób nietrzeźwych. Odnotowano przewagę mężczyzn. Średnie stężenie etanolu wynosiło 1,94‰. Wśród przyczyn zatruc użycie leków, głównie psychotropowych, występowało tu na drugim i trzecim miejscu, po insektycydach fosforoorganicznych. Wiąże się to prawdopodobnie z rolniczym charakterem regionu. /10/.

Autorzy przeprowadzonej w regionie śląskim analizy 65 przypadków śmiertelnych zatruc barbituranami w połączeniu z etanolem sugerują, że chociaż wyniki nie są w pełni jednoznaczne, istnieją podstawy do wyciągnięcia wniosku o występowaniu synergizmu w oddziaływaniu toksycznym. Z omawianych zatruc większość polegała na zażyciu fanodormu i fenobarbitalu. Stężenie etanolu we krwi w poszczególnych przypadkach wahało się w granicach 0,5-1,5‰, a u dziesięciu osób powyżej 1,5‰ /11, 12/.

Analiza przypadków ostrych zatruc, występujących na terenie Krakowa, dokonana w Klinice Toksykologii i Zakładzie Medycyny Sądowej Akademii Medycznej w Krakowie wskazuje, że przeważały zatrucia lekami /głównie samobójcze/. W roku 1984 - zarejestrowano 1 111 przypadków, w 1987 - 1 135. Na drugim miejscu jako przyczynę zatruc wymieniono alkohol etylowy - odpowiednio 460 i 533 przypadki.

Zwraca uwagę wzrastająca liczba przypadków zatruc alkoholem obserwowana systematycznie w latach 1972-1978 i po przejściowym spadku w 1979 i 1980 r., występująca ponownie w latach 1984 i 1987. Pomimo niewielkiej śmiertelności wśród zatrutych alkoholem hospitalizowanych pacjentów, alkohol jest bezpośrednią przyczyną licznych zgonów występujących przed udzieleniem pomocy medycznej /stanowiły one w 1984 - 18,7% wszystkich śmiertelnych zatruc/.

Wśród zatruc lekami przeważały zatrucia pochodnymi kwasu barbiturowego i fenotiazyny. Łącznym zatruciom lekami i alkoholami uległo 22,9% pacjentów Kliniki Toksykologii w Krakowie /13, 14, 15/.

Przedstawione dane nie charakteryzują aktualnej sytuacji w Polsce w omawianym zakresie. Trzeba tu podkreślić, że pewne kroki w kierunku rozeznania sytuacji, także w tej dziedzinie, podejmuje Komisja Toksykologiczna Rady Sanitarno-Epidemiologicznej przy ministrze zdrowia oraz Polskie Towarzystwo Toksykologiczne.

Na zorganizowanej w styczniu 1988 konferencji n.t. "Analiza Problematyki Zatruc Ostrych w Polsce", większość ośrodków toksykologicznych przedstawiła niepełne, ale aktualne dane obejmujące liczbę i profil zatruc ostrych; dotyczyły one także zatruc złożonych z udziałem alkoholu.

Zestawienia te jednak, prezentowane w formie roboczej, będą dostępne dopiero po pełnym opracowaniu. Bieżąca wstępna analiza wykazuje wzrost udziału etanolu i leków wśród zatruc ostrych.

Na koniec opierając się na przedstawionym materiale można wnioskować:

1. Alkoholizm i uzależnienia lekowe, które z jednej strony są przejawem patologii społecznej, z drugiej zaś wzrastającej tendencji do samoleczenia, stanowią ze względu na ich bezpośrednie i odległe skutki istotne zagrożenie dla populacji ludzkiej, także w Polsce.
2. Badania epidemiologiczne, obserwacje kliniczne i prace doświadczalne dowodzą możliwości występowania toksycznych intera-

kcji alkoholu i leków, manifestujących się potęgowaniem oddziaływania toksycznego ostrego i modyfikacją oddziaływań przewlekłych.

3. Problem specjalny stanowi narastające zagrożenie młodzieży.

4. Konieczne jest podjęcie działań w kierunku pełnego szczegółowego rozeznania sytuacji w kraju w zakresie liczby i profilu uzależnień lekowych i złożonych alkohol-lek.

5. Istnieje pilna potrzeba rozwoju badań doświadczalnych nad możliwymi kierunkami i mechanizmami oddziaływań łącznych alkoholu z lekami i innymi związkami chemicznymi, istotnie ważnymi z punktu widzenia skażeń środowiskowych. Wyniki tych badań winny być upowszechnione w gronie fachowego personelu służby zdrowia.

6. Powinny być wykorzystane wszystkie istniejące możliwości szerokiej informacji o szkodliwości wielokierunkowych, niepożądanych skutków nadużywania alkoholu i leków.

* * *

Interaction between alcohol and drugs

Summary

The mechanisms of alcohol-drug interaction are reviewed. The action of several drugs can be profoundly affected by the acute or chronic intake of alcohol.

The increasing incidence of poisoning caused by the combination of drugs /especially psychotropic/ and alcohol illustrate the potential danger of alcohol-drug interaction. This seems to be due not only to enhanced alcohol consumption, but also the increased drugs use and the potentiation of the alcohol and drug effects.

The epidemiological data presented in the paper provide only a hint of the magnitude of the problem in Poland. There is a need for full assessment of the real extent of the combined alcohol-drugs abuse in Poland.

Piśmiennictwo

1. Pirola R.C.: Drug metabolism and alcohol. ADIS Press, New York 1977;
2. Madden J.S., Walker R., Canyon W.H.: Aspects of alcohol and drug dependence. Pitman Medical Press New York 1980;
3. Mezur M.: Zagadnienia interakcji alkoholu etylowego z lekami. *Alkohologia* 7/2/, 9, 1977;
4. Mould G.P., Curry S.H., Binns T.B.: Interaction of glutethimide and phenobarbitone with ethanol in man. *J.Pharm.Pharmacol.* 24, 894, 1972;
5. Chan A.W. K.: Effects of combined alcohol and bezodiazepine: A review. *Drug and Alcohol Dependence.* 13, 315, 1984;
6. Finkle B.S., Mc Closkey K.L. et al: Diazepam and drug associated deaths. A survey in the United States and Canada. *J. Am. Med. Assoc.* 242, 429, 1979;
7. Hollstedt C., Dahlgren L., Rydberg U.: Alcoholic women in fertile age treated at an alcoholic clinic. *Acta Psychiatr. Scand.*, 67, 195, 1983;
8. Lundberg G.D., White J.M. et al: Drugs /other than or in addiction to ethyl alcohol/ and driving behavior. *Journ. of Forensic. Science* 24, 207, 1979;
9. Wiercioch L.R., Szafrńska M.: Alkohol a zatrucia samobójcze lekami. *Alkohologia* 7, /2/, 23, 1977;
10. Trojanowska M., Tomaszewska Z.: Zatrucia lekami w aspekcie sądowo-lekarskim /analiza materiału sekcyjnego/. *Arch. Med. Sąd. i Krym.* 29, 53, 1979;
11. Nasiłowski W., Sybirska H., Zachrowa H.: Próba statystycznej oceny wyników analitycznych 65 śmiertelnych przypadków

zatruc̄ barbituranami w interakcji z alkoholem. Arch. Med.Sąd i Krym. 32, 133, 1983; 12. Kobisz S., Sybirska H.: Śmiertelne zatrucie preparatem reladorm w interakcji z alkoholem. Arch. Med. Sąd. i Krym. 29, 145, 1979; 13. Pach J., Bogusz M., Marek Z. i inni: Analiza epidemiologiczna ostrych zatruc̄ alkoholem etylowym w Krakowie. Arch.Med.Sąd. i Krym. 29, 191, 1979; 14. Bogusz M., Pach J.: Interakcja pomiędzy alkoholem a lekami psychotropowymi w ostrych zatruciach. Arch.Med.Sąd. i Krym. 33, 1, 1983; 15. Pach J., Marek Z., Mitka A.: Zachorowania i zgony z powodu ostrych zatruc̄ wśród dzieci i dorosłych mieszkańców Krakowa. Arch. Med. Sąd. i Krym. 36, 46, 1987.