

UNIwersYTET MEDYCZNY IM. KAROLA
MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU
WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU

lekarz Magdalena Łukasik-Głębocka

Ocena alkohololemii
w ostrych zatruciach etanolem
i alkoholowych zespołach abstynencyjnych
w zależności od stanu klinicznego
i wartości wybranych parametrów
biochemicznych

ROZPRAWA DOKTORSKA

Praca wykonana w Zakładzie Medycyny Ratunkowej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu i Oddziale Toksykologii Szpitala Miejskiego
im. Franciszka Raszei w Poznaniu

Promotor: Dr hab. n. med. Michał Gaca

Poznań 2014

Słowa kluczowe: alkohol etylowy, ostre zatrucie, uzależnienie, alkoholowy zespół abstynencyjny, stężenie we krwi, człowiek

Składam serdeczne podziękowania
Promotorowi dr. hab. n. med. Michałowi Gacy
za życzliwą pomoc i opiekę naukową
oraz cenne wskazówki merytoryczne
przy wykonywaniu pracy.

Dziękuję

**Panu Dziekanowi Wydziału Nauk o Zdrowiu
prof. dr. hab. Włodzimierzowi Samborskiemu**

za umożliwienie wykonania pracy doktorskiej

na Wydziale Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Pracę dedykuję Bohdanowi i Oleńce.

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W PRACY

ADH – dehydrogenaza alkoholowa

ADP – adenzynodifosforan

AlAt – aminotransferaza alaninowa

AMP – adenzynomonofosforan

ARBD – ang. *alcohol-related birth defects*

AspAt – aminotransferaza asparaginianowa

ATP – adenzynotryfosforan

AUDIT – ang. *the Alcohol Use Disorder Identification Test*

AWS scale – ang. *Alcohol Withdrawal Syndrome Scale*

AWSC – ang. *Alcohol Withdrawal Symptoms Checklist*

AZA – podgrupa chorych z alkoholowym zespołem abstynencyjnym

CAGE – ang. *Cut down, Annoyed, Guilty, Eye opener*

CIWA – ang. *Clinical Institute Withdrawal Assessment Alcohol*

CIWA-Ar – ang. *Clinical Institute Withdrawal Assessment Alcohol - revised*

CPK – kinaza fosfokreatynowa

EDTA – kwas etylenodiaminotetraoctowy

FAE – ang. *fetal alcohol effects*

FAS – ang. *fetal alcohol syndrome*

FASD – ang. *fetal alcohol spectrum disorder*

FID - detektor płomieniowo-jonizacyjny

GABA – kwas γ -aminomasłowy

GCS – ang. *Glasgow Coma Scale*

GGTP - γ -glutamylotranspeptydaza

HDL – ang. *high density lipoprotein*

HK – heksokinaza

ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych Rewizja Dziesiąta

IFCC – ang. *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*

LDH – dehydrogenaza mleczanowa

MAST – ang. *Michigan Alcoholism Screening Test*

MEOS – ang. *Microsomal Ethanol Oxidizing System*

MCV – ang. *mean corpuscular volume*

MDH – ang. *malate dehydrogenase*

NAD⁺ - dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy, forma utleniona

NADH - dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy, forma zredukowana

NADP⁺ - kation fosforanowy dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego

NADPH – forma zredukowana NADP⁺

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NMDA - kwas N-metylo-D-asparaginowy

NOWA – Nowowiejska Skala Nasilenia Objawów Alkoholowego Zespołu
Abstynencyjnego

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

OZA – podgrupa chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym

PARPA – Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych

PLT – płytki krwi

SAWS – ang. *Short Alcohol Withdrawal Scale*

TRIS - ang. *tris-hydroxymethyl-aminomethane*

WCAWAS – ang. *Windsor Clinic Alcohol Withdrawal Assessment Scale*

WHO – ang. *World Health Organisation*

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	10
2. CZĘŚĆ TEORETYCZNA.....	12
2.1. OSTRE ZATRUCIE ALKOHOLEM ETYLOWYM.....	12
2.1.1. Objawy kliniczne ostrego zatrucia alkoholem etylowym	12
2.1.2. Zjawisko tolerancji	13
2.1.3. Ocena ciężkości ostrego zatrucia alkoholem etylowym.....	13
2.2. PRZEWLEKŁE NADUŻYWANIE ALKOHOLU ETYLOWEGO.....	15
2.2.1. Wpływ na układ nerwowy.....	15
2.2.2. Wpływ na przewód pokarmowy.....	17
2.2.3. Wpływ na układ krążenia	18
2.2.4. Wpływ na inne narządy	19
2.3. UZALEŻNIENIE OD ALKOHOLU ETYLOWEGO.....	21
2.3.1. Uzależnienie, picie szkodliwe i ryzykowne	21
2.3.2. Metody kwestionariuszowe rozpoznawania uzależnienia od alkoholu etylowego	22
2.4. BIOMARKERY NADUŻYWANIA ALKOHOLU ETYLOWEGO	23
2.4.1. Alkohol etylowy	23
2.4.2. Metanol.....	23
2.4.3. Aceton i izopropanol	23
2.4.4. γ -Glutamylotranspeptydaza	24
2.4.5. Aminotransferaza asparaginianowa i alaninowa	24
2.4.6. Średnia objętość krwinki czerwonej.....	25
2.4.7. Inne nieprawidłowości morfologii krwi	25
2.4.8. Inne markery nadużywania alkoholu.....	26
2.5. ALKOHOLOWY ZESPÓŁ ABSTYNENCYJNY	27
2.5.1. Rozpoznanie alkoholowego zespołu abstynencyjnego	27
2.5.2. Objawy kliniczne alkoholowego zespołu abstynencyjnego	27
2.5.3. Ocena ciężkości alkoholowego zespołu abstynencyjnego	29
3. CEL PRACY.....	30
4. CZĘŚĆ BADAWCZA.....	31
4.1. MATERIAŁ I METODY	31
4.1.1. Materiał.....	31

4.1.1.1. Pacjenci	31
4.1.1.2. Materiał biologiczny	32
4.1.2. Metody	32
4.1.2.1. Analiza badania podmiotowego i przedmiotowego.....	32
4.1.2.2. Badania laboratoryjne	34
4.1.2.3. Metody statystyczne	38
4.2. WYNIKI I ICH OMÓWIENIE	40
4.2.1. Charakterystyka pacjentów	40
4.2.2. Alkoholemia w ostrych zatruciach etanolem i alkoholowych zespołach abstynencyjnych	43
4.2.3. Alkoholemia a objawy kliniczne ostrego zatrucia etanolem	51
4.2.3.1. Alkoholemia a głębokość śpiączki w klasyfikacji Matthew-Lawson.....	51
4.2.3.2. Alkoholemia a ostra niewydolność oddechowa.....	58
4.2.4. Alkoholemia a objawy kliniczne alkoholowego zespołu abstynencyjnego ..	60
4.2.5. Wyniki badań laboratoryjnych pacjentów	68
5. DYSKUSJA	78
6. WNIOSKI	99
7. STRESZCZENIE	100
8. SUMMARY	102
9. PIŚMIENNICTWO	104

1. WSTĘP

Alkohol jest najczęściej używaną substancją psychoaktywną. Dane statystyczne wskazują, że aktualnie na świecie spożywa go około 2 miliardów ludzi, a konsekwencje zdrowotne jego nadużywania ponosi ponad 76 milionów. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), z powodu szkodliwego picia alkoholu przedwcześnie umiera około 2,3 miliona ludzi rocznie. Analiza trendów wskazuje, że konsumpcja alkoholu cały czas wzrasta [Moskalewicz i Wieczorek, 2009; WHO, 2010]. Według danych Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych (PARPA), w 2010 roku spożycie etanolu na jednego Polaka, w przeliczeniu na 100% alkohol, wynosiło 9,02 litra. Szacuje się, że liczba osób uzależnionych od alkoholu w Polsce wynosi około 2% populacji, czyli ok. 800 tys. osób, a pijący szkodliwie to 5-7% populacji, czyli od 2 do 2,5 miliona Polaków [PARPA, 2012].

Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie używania i nadużywania napojów alkoholowych w populacji, oczywistym jest, że konsekwencje zdrowotne tych zjawisk są częstą przyczyną interwencji medycznych. Ostre zatrucie alkoholem etylowym i alkoholowy zespół abstynencyjny to schorzenia stanowiące potencjalne zagrożenie życia, z którymi zmierzyć się muszą lekarze niemal wszystkich specjalności, w tym lekarze ratunkowi. Pacjenci z problemem alkoholowym leczeni są w każdego typu oddziałach szpitalnych. W miastach, w których funkcjonują ośrodki toksykologiczne, część tych chorych kierowanych jest właśnie do nich. W oddziałach toksykologii odnotowuje się wzrost liczby hospitalizacji z powodu zatruc etanolem w przebiegu uzależnienia oraz zespołu odstawienia alkoholu [Węgrzynek i wsp., 2004]. Większość chorych leczy się jednak w szpitalnych oddziałach ratunkowych.

Z powodu braku jednolitego systemu sprawozdawania, w Polsce nie dysponujemy szczegółowymi danymi na temat rozmiaru tego problemu. W Szpitalnym Oddziale Ratunkowym Klinicznego Szpitala Uniwersyteckiego w Białymstoku, w latach 2006-2007 ostre zatrucia stanowiły 28% wszystkich hospitalizacji, z czego zatrucia etanolem aż 31% [Wojewódzka-Żelazniakowicz i wsp., 2009]. W Stanach Zjednoczonych Ameryki, w latach 1995-2010 zarejestrowano niemal dwukrotny wzrost zgłoszeń do szpitalnych oddziałów ratunkowych stanowiących bezpośrednie następstwo spożycia etanolu, z 5,0 do 9,7%. W placówkach podstawowej opieki zdrowotnej porady związane z używaniem etanolu stanowiły w tym czasie

od 4,3 do 5,3% [Cherpitel i Ye, 2012]. W przypadku dzieci poniżej 17 roku życia, w latach 2006-2008 interwencje tego typu to 0,27% wszystkich wizyt pediatrycznych w amerykańskich oddziałach ratunkowych [Tadros et al., 2013].

Alkohol etylowy jest jedną z najstarszych i najlepiej poznanych substancji psychoaktywnych używanych przez ludzi. Pomimo dobrze opisanej symptomatologii ostrego zatrucia tym ksenobiotykiem, jak i alkoholowego zespołu abstynencyjnego, w praktyce klinicznej pacjenci z wywiadem alkoholowym stanowią wyzwanie dla lekarza. Wobec zmieniającego się wzorca picia, zwłaszcza czasu inicjacji alkoholowej, rodzaju spożywanych napojów alkoholowych, wzrostu konsumpcji alkoholu przez kobiety, istotne wydaje się ciągle badanie tego zjawiska, także tu i teraz, czyli w populacji pacjentów leczonych w Oddziale Toksykologii w Poznaniu na początku XXI wieku.

2. CZĘŚĆ TEORETYCZNA

2.1. OSTRE ZATRUCIE ALKOHOLEM ETYLOWYM

2.1.1. Objawy kliniczne ostrego zatrucia alkoholem etylowym

Alkohol etylowy wpływa depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Podstawowym objawem klinicznym ostrego zatrucia tym ksenobiotykiem jest zahamowanie aktywności OUN, manifestujące się różnego stopnia ilościowymi zaburzeniami świadomości. Małe dawki alkoholu powodują selektywną depresję ośrodków regulujących wyższe czynności mózgowy, co paradoksalnie ujawnia się, jako pobudzenie. Stanowi ono jednak następstwo odhamowania, a nie działania pobudzającego alkoholu. Pacjent demonstruje wówczas różnie nasiloną ekscytację, niepokój psychoruchowy, towarzyskość, gadatliwość, drażliwość, wybuchowość czy agresję. W miarę wzrostu alkoholemii pojawia się senność, splątanie, półśpiączka, śpiączka, arefleksja, niewydolność krążenia i oddechu [Pach i Wiernikowski, 1989].

Fazy oraz objawy kliniczne zatrucia alkoholem etylowym w zależności od stężenia etanolu we krwi przedstawia tabela I.

Tabela I. Fazy i objawy kliniczne zatrucia etanolem [Pach i Wiernikowski, 1989]

Fazy zatrucia	Stężenie etanolu we krwi [g/l]	Objawy kliniczne
Dysforia	0,2 – 0,5	Najczęściej brak objawów
	0,5 – 1,0	Nieznaczny wpływ na ostrość wzroku, adaptację do ciemności i wyniki testów psychologicznych w kierunku ich obniżenia
Euforia	1,0 – 1,5	Podniecenie, odhamowanie, wydłużenie czasu reakcji
	1,5 – 2,0	Znaczne wydłużenie czasu reakcji, odhamowanie psychiczne znacznego stopnia, lekkie zaburzenia równowagi i zborności ruchów
Ekscytacja	2,0 – 2,5	Silne odurzenie, znaczne zaburzenia równowagi i zborności ruchów
	2,5 – 3,0	Znaczne zaburzenia równowagi, niezborność ruchów, stopień reakcji zmysłowej, utrata przytomności
Narkoza	2,5 – 3,0	Znaczne zaburzenia równowagi, niezborność ruchów, stopień reakcji zmysłowej, utrata przytomności
	3,5 – 4,0	Głęboka śpiączka, niekiedy zatrucie śmiertelne
Porażenie	4,0 – 5,5 i więcej	Bardzo ciężkie zatrucie zazwyczaj z zaburzeniami oddechowymi i krążeniowymi, brak odruchów, śmierć

2.1.2. Zjawisko tolerancji

Tabela I prezentuje wyłącznie pewne założenia teoretyczne. Objawy kliniczne towarzyszące określonemu stężeniu etanolu we krwi w dużym stopniu zależą nie tylko od fenotypu, ale także od adaptacji organizmu do przewlekłej obecności tego ksenobiotyku, czyli rozwoju zjawiska tolerancji. Klinicznie manifestuje się ona koniecznością przyjmowania coraz większych dawek alkoholu, aby wywołać ten sam efekt, czyli występowaniem mniej nasilonych objawów przy coraz wyższych stężeniach etanolu we krwi [Tabokoff et al., 1986].

Tolerancja rozwija się w wyniku pewnych zmian metabolicznych, a także przemian funkcjonalnych, powodujących wzrost oporności na działanie etanolu na poziomie komórkowym [Tabokoff et al., 1986]. Tolerancja metaboliczna stanowi następstwo indukcji aktywności głównych enzymów metabolizujących etanol, czyli dehydrogenazy alkoholowej (ADH) oraz układu mikrosomalnego, czyli cytochromu CYP2E1. Tolerancja farmakodynamiczna rozwija się prawdopodobnie głównie w wyniku zmian reaktywności receptorów kwasu γ -aminomasłowego typu A (GABA_A) i kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), a także neuronów serotoninowych i adrenergicznych [Grant and Lovinger, 1985].

Ciekawym zjawiskiem jest także ostra tolerancja na etanol, objawiająca się mniejszym nasileniem symptomów zatrucia w fazie obniżania stężenia etanolu we krwi w stosunku do objawów stwierdzanych przy tym samym stężeniu, ale w fazie jego narastania. Zjawisko to określa się także jako efekt Mellanby'ego [Nicholson i wsp., 1992].

2.1.3. Ocena ciężkości ostrego zatrucia alkoholem etylowym

Depresyjne działanie alkoholu etylowego na OUN objawia się różnie nasilonymi ilościowymi zaburzeniami świadomości, od senności patologicznej, poprzez półśpiączkę do głębokiej śpiączki. W toksykologii klinicznej do oceny zaburzeń świadomości wywołanych ksenobiotykami wykorzystuje się klasyfikację Matthew-Lawson oraz Skalę Śpiączki Glasgow (ang. *Glasgow Coma Scale*, GCS). Skale te stosuje się także w przypadkach ostrych zatruc alkoholem etylowym [Groszek i Wiernikowski, 2009].

Skala GCS została opublikowana przez Grahama Teasdale i Bryana J. Jennetta w 1974 roku [Teasdale and Jennett, 1974]. Pierwotnie została ona opracowana do oceny

stanu świadomości pacjentów po urazach głowy. Z czasem przyjęto ją także w intensywnej terapii i ratownictwie medycznym do oceny chorych ze śpiączką nieurazową [Hamel et al., 1995; Schefold et al., 1995]. Skalę tę wykorzystuje się także w toksykologii klinicznej, ponieważ stanowi uniwersalne narzędzie, pozwalające w zrozumiały dla większości lekarzy sposób opisać stan świadomości zatrutego [Starmark and Heath, 1988]. Nie może ona jednak stanowić podstawy do przewidywania rokowania czy wskazania do zabezpieczenia dróg oddechowych przez rurkę intubacyjną u chorych z ostrą intoksykacją [Adnet and Baut, 1996; Fulton et al., 2005; Kelly et al., 2004].

W tabeli II przedstawiono sposób oceny świadomości w skali GCS.

Tabela II. Skala Glasgow Coma Scale (GCS) [Groszek i Wiernikowski, 2009; Teasdale and Jennett, 1974]

Otwieranie oczu		Kontakt słowny		Reakcja ruchowa	
	Punkty		Punkty		Punkty
Brak	1	Niezrozumiałe dźwięki, pojękiwanie	1	Brak	1
Na ból	2	Niewłaściwe słowa lub krzyk	2	Reakcja wyprostna na ból (sztywność z odmóżdzenia)	2
Na polecenie	3	Mowa chaotyczna, uwaga zachowana	3	Reakcja zgięciowa na ból (sztywność z odkorowania)	3
Spontaniczne	4	Zorientowany co do miejsca, czasu i własnej osoby	4	Celowe ruchy zmierzające do uniknięcia bodźca bólowego (zginanie – wycofywanie kończyny)	4
			5	Lokalizuje ból	5
				Spełnia polecenia	6

Inną stosowaną w toksykologii klinicznej skalę, czyli klasyfikację Matthew-Lawson, opracowano do oceny śpiączek barbituranowych [Matthew and Lawson, 1975]. Choć zatrucia tą grupą leków zdarzają się obecnie bardzo rzadko, z powodzeniem wykorzystywana jest do oceny stanu świadomości

w intoksykacjach innymi ksenobiotykami, w tym etanolem [Groszek i Wiernikowski, 2009].

Ocenę stanu świadomości według klasyfikacji Matthew-Lawson przedstawiono w tabeli III.

Tabela III. Klasyfikacja śpiączki według Matthew i Lawsona [Groszek i Wiernikowski, 2009; Matthew and Lawson, 1975]

Stopień śpiączki	Objawy
0	Pełna przytomność
I	Pacjent senny (podsypiający), ale odpowiada na polecenia słowne
II	Maksymalna odpowiedź na minimalnie stymulowane bodźce bólowe np. szczypanie lub naciąganie ścięgna Achillesa
III	Minimalna odpowiedź na maksymalnie stymulowane bodźce bólowe np. ucisk na nerwy przebiegające za kątem żuchwy, ucisk na mostek)
IV	Brak odpowiedzi na silnie stymulowane bodźce bólowe, zniesienie odruchów ścięgniastych, gardłowych, rogówkowych, źrenicznych

2.2. PRZEWLEKŁE NADUŻYWANIE ALKOHOLU ETYLOWEGO

2.2.1. Wpływ na układ nerwowy

Przewlekłe nadużywanie alkoholu etylowego powoduje trwałe uszkodzenia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego [Łukasik-Głębocka i wsp., 2011; Kohler et al., 2000; Monforte et al., 1995; Rosenbloom et al., 2003]. Spowodowane one są bezpośrednim toksycznym oddziaływaniem etanolu na komórki nerwowe, współistniejącymi schorzeniami innych narządów (np. niewydolnością wątroby), urazami, do których dochodzi w przebiegu zatruc i niedoborami żywieniowymi. Rodzaj i nasilenie uszkodzeń zależy od wielu czynników, m. in. od ilości i jakości wypijanego alkoholu, wieku, w którym pacjent zaczął nadużywać alkohol, sposobu odżywiania oraz cech osobniczych uwarunkowanych genetycznie. Opisano wiele zespołów neurologicznych stanowiących następstwo przewlekłego nadużywania alkoholu [Łukasik-Głębocka i wsp., 2011; Monforte et al., 1995; Rosa et al., 1991; Victor, 1989].

Jednym z następstw alkoholizmu jest encefalopatia Wernickego. Charakteryzuje się ona występowaniem jakościowych zaburzeń świadomości

lub pamięci, objawów ocznych pod postacią zaburzenia odwodzenia, skojarzonego spojrzenia i motoryki źrenic, oczopląsu, oftalmoplegii zewnętrznej i ataksji. Symptomy te spowodowane są niedoborem tiaminy, który skutkuje destrukcją neuronów [Łukasik-Głębocka i wsp., 2011; Victor, 1989].

Na podłożu encefalopatii Wernickiego może rozwinąć się psychoza Korsakowa, objawiająca się niezdolnością do zapamiętywania nowych informacji i przypominania sobie ostatnich zdarzeń, czyli utratą pamięci świeżej i amnezją następczą. Pamięć zdarzeń dawnych jest dość dobrze zachowana. Pacjenci z zespołem Korsakowa nie są w stanie nauczyć się niczego nowego i żyją przeszłością. Zaburzenia te są następstwem uszkodzenia obszarów mózgu odpowiadających za pamięć, między innymi części układu limbicznego (hipokampa, ciała migdałowatego), pewnych obszarów międzymózgowia (ciała suteczkowate podwzgórza, jądro grzbietowo-przyśrodkowe wzgórza) i jąder podstawy przodomózgowia (np. jądra podstawnego Meynerta i okolicznych struktur). Uszkodzeniu ulega także kora mózgowa, co objawia się apatią i perseweracjami (destrukcja kory czołowej), utrudnieniem tworzenia asocjacji wzrokowych (uszkodzenie kory skroniowej), zaburzeniami postrzegania i koncentracji uwagi oraz rozhamowaniem. Zmiany destrukcyjne mózgu uwidocznić można w badaniach obrazowych. Zaniki korowo-podkorowe przedstawiają się w badaniu tomografii komputerowej jako poszerzenie bruzd i powiększenie komór mózgu [Kopelman et al., 2009; Łukasik-Głębocka i wsp., 2011; Victor, 1989].

Opisano także inne, rzadziej występujące zespoły objawów towarzyszące przewlekłemu nadużywaniu alkoholu, jak choroba Marchiafavy-Bignamiego, spowodowana demielinizacją ciała modzelowatego, czy encefalopatia Morela będąca następstwem blaszkowego zaniku kory [Łukasik-Głębocka i wsp., 2011; Rosa et. al., 1991]. Dla przewlekłego alkoholizmu typowa jest także postępująca degradacja intelektualna, polineuropatia obwodowa, zwyrodnienie mózdzku czy niedowidzenie tytoniowo-alkoholowe. Dość częste są również uciskowe bądź rozciągowe uszkodzenia nerwów obwodowych i splotów, objawiające się niedowładami lub porażeniami. Uszkodzenie OUN sprzyja występowaniu napadów drgawek [Łukasik-Głębocka i wsp., 2011].

2.2.2. Wpływ na przewód pokarmowy

Alkohol etylowy i jego główny metabolit, aldehyd octowy, działają uszkadzająco na błonę śluzową przewodu pokarmowego [Bode and Bode, 2003]. U osób nadużywających alkohol często występują bóle i wzdęcia brzucha, zgaga, wymioty, brak apetytu czy biegunki. Nie rzadko obserwuje się krwawienia, będące objawem ostrego, nadżerkowego bądź krwotocznego zapalenia śluzówki górnego odcinka przewodu pokarmowego [Fields et al., 1994]. Mogą one również być objawem linijnych uszkodzeń błony śluzowej dolnego odcinka przełyku, czyli zespołu Mallory-Weissa, rozwijającego się w następstwie uporczywych wymiotów [Fields et al., 1994; Sang-Hyuk et al., 2006; Yen et al., 2009]. Etanol powoduje także zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego i opóźnienie opróżniania żołądka, co przyczynia się do dłuższego zalegania w nim toksycznych substancji i namnażania bakterii. Nadużywanie alkoholu sprzyja chorobie refluksowej [Kłopocka i wsp., 2003].

Przewlekłe nadużywanie etanolu prowadzi do uszkodzenia wątroby, która jest głównym miejscem metabolizmu tego ksenobiotyku [Lieber, 1995]. Alkohol jest najczęstszą przyczyną chorób wątroby w krajach rozwiniętych [Rehm et al., 2013]. Za przyczynę alkoholowego uszkodzenia wątroby uważa się bezpośrednio działanie toksyczne aldehydu octowego oraz zaburzenie równowagi oksydacyjno-redukcyjnej, prowadzące do stresu oksydacyjnego. Pewną rolę odgrywa także ilość i rodzaj wypijanego alkoholu, czas jego nadużywania, a przede wszystkim predyspozycje genetyczne [Steward et al., 2001]. Uważa się, że wieloletnie, codzienne spożywanie ponad 40-80 g alkoholu przez mężczyzn i 20-40 g przez kobiety skutkuje alkoholową chorobą wątroby [Fuchs et al., 1995]. Większe ryzyko rozwoju uszkodzenia u kobiet wiąże się z wpływem estrogenów oraz wyższymi niż u mężczyzn poziomami białkowych adduktów aldehydu octowego [Fukanga et al., 1993].

Alkoholowa choroba wątroby może przebiegać pod postacią stłuszczenia, zapalenia lub marskości [Adachi and Brenner, 2005]. U większości osób nadużywających alkohol, po 10-12 latach dochodzi do stłuszczenia wątroby. U 10 do 35% z nich rozwija się zapalenie, a u 8-20% marskość [Teli et al., 1995; Xie et al., 2013]. Wieloletnie nadużywanie alkoholu sprzyja także progresji wirusowego zapalenia wątroby oraz występowaniu raka pierwotnego wątroby [Safdar and Schiff, 2004].

Etanol jest jedną z najczęstszych przyczyn uszkodzenia trzustki. Uważa się, że odpowiada za 60 do 90% przypadków jej przewlekłego zapalenia, prowadzącego zarówno do egzo-, jak i endokrynnej niedomogi tego narządu [Brock et al., 2013; Cote et al., 2011; Mergener and Baillie, 1997].

2.2.3. Wpływ na układ krążenia

Konsumpcja niskich i umiarkowanych dawek alkoholu etylowego wiąże się z obniżeniem ryzyka sercowo-naczyniowego, przede wszystkim choroby niedokrwiennej serca i udaru niedokrwinnego mózgu. Mechanizmu ochronnego działania etanolu w tych schorzeniach jednoznacznie nie wyjaśniono, ale najczęściej bierze się pod uwagę wzrost stężenia lipoprotein wysokiej gęstości (HDL), zmniejszenie agregacji płytek krwi, a także działanie antyoksydacyjne flawonoidów i polifenoli obecnych w czerwonym winie [Kloner and Rezkalla, 2007; Movva and Figueredo, 2013]. Wraz ze wzrostem spożywanym dawek obserwuje się, że szkodliwy wpływ etanolu na układ krążenia zaczyna przewyższać nad korzyściami. Stwierdzono J-kształtną zależność pomiędzy dawką alkoholu etylowego a przeżywalnością [Dawson et al., 2005].

Przewlekłe nadużywanie alkoholu jest wiodącą przyczyną wtórnej, nie niedokrwiennej, kardiomiopatii rozstrzeniowej [McKenna et al., 1998; Piano and Schwartz, 1994]. Schorzenie to dotyka osoby przewlekłe pijące w wieku około 40 lat, częściej mężczyzn niż kobiety [Piano, 2002]. Dokładnie nie wiadomo jak długo i jak dużą dawkę alkoholu trzeba przyjmować, aby doszło do tak poważnego uszkodzenia mięśnia sercowego. Uważa się, że czynnikiem ryzyka jest wypijanie ponad 90 g alkoholu dłużej niż 5 lat [McKenna et al., 1998].

Mechanizm alkoholowego uszkodzenia mięśnia sercowego jest złożony i nie do końca poznany [Iacovoni et al., 2010]. Alkohol w sposób bezpośredni i pośredni, przez stymulację układu współczulnego, przyspiesza apoptozę kardiomiocytów. Do rozwoju kardiomiopatii alkoholowej przyczynia się także ograniczenie syntezy i przyspieszenie degradacji białek kurczliwych, zachwianie wewnątrzkomórkowej homeostazy wapnia, magnezu i fosforanów, zmniejszenie wrażliwości miofilamentów na jony wapnia, a także zaburzenia funkcji miocytów w związku z dysfunkcją mitochondriów i retikulum endoplazmatycznego. Wszystkie te procesy zmniejszają liczbę i osłabiają siłę skurczu kardiomiocytów, co prowadzi

do zmniejszenia rzutu serca i niewydolności krążenia [Iacovoni et al., 2010; Patel et al., 1997]. Na dalszych etapach dochodzi do rozstrzeni lewej komory, czemu może towarzyszyć zmniejszenie grubości jej ściany. Prawidłowo funkcjonujące kardiomiocyty ulegają kompensacyjnemu przerostowi. Kontynuacja picia, przez następne około 15 lat doprowadza do dalszej dylatacji i osłabienia ściany lewej komory i zaostrzenia niewydolności krążenia. Badacze podkreślają, że duże znaczenie w rozwoju tego schorzenia mają czynniki genetyczne [Piano, 2002]. Kardiomiopatię alkoholową coraz częściej nazywa się alkoholową chorobą mięśnia sercowego, gdyż określenie „kardiomiopatia” rezerwuje się dla pierwotnych schorzeń tego narządu [WHO, 1980].

Uszkodzenie mięśnia sercowego u osób nadużywających alkohol może wynikać także z niedoborów pokarmowych, głównie braku tiaminy i działania toksycznego innych niż etanol substancji zawartych w napojach alkoholowych [Keith et al., 2009; Klatsky, 2004]. Przewlekłe nadużywanie alkoholu sprzyja także występowaniu nadciśnienia tętniczego i zaburzeń rytmu serca, przede wszystkim migotania i trzepotania przedsionków [Cohen et al., 1988; Koliaki and Katsilambros, 2013; Sano et al., 2014].

2.2.4. Wpływ na inne narządy

Przewlekłe nadużywanie alkoholu powoduje także zaburzenia funkcji szpiku, małopłytkowość, niedokrwistość oraz leukopenię [Ballard, 1997; Heermans, 1998; Latvala et al., 2004]. Hamuje układ odpornościowy, co objawia się zwiększoną zapadalnością na zakażenia i nowotwory, głównie przewodu pokarmowego, dróg oddechowych i piersi [Scoccianti et al., 2014; Scoccianti et al., 2013]. Alkohol wzmacnia mutagenne działanie dymu tytoniowego, zwiększając zapadalność na raka jamy ustnej, krtani i tchawicy [Feller et al., 2013; Sivasithamparam et al., 2013; van Zyl and Marnewick, 2012].

Spożywanie i nadużywanie etanolu przez kobiety w ciąży może wiązać się z poważnymi następstwami zdrowotnymi zarówno dla matki, jak i dziecka. Pomimo powszechnej wiedzy o tym, abstynencja wśród kobiet w ciąży sięga zaledwie 74% [Ebrahim and Gfroerer, 2003]. W Stanach Zjednoczonych Ameryki więcej niż połowa nie ciężarnych kobiet w wieku rozrodczym (18-44 lat) przyznaje się do konsumpcji

napojów alkoholowych, a jedna na osiem z nich przekracza dawkę dobową etanolu, uważaną za bezpieczną dla kobiety [MMWR, 2011].

Alkohol etylowy z łatwością przechodzi przez łożysko i dociera do krążenia płodu. Uważa się, że po jednej do dwóch godzin od konsumpcji, jego stężenie u płodu osiąga wartość występującą u matki [Burd et al., 2012]. Opisano wiele następstw oddziaływania alkoholu na organizm dziecka w okresie prenatalnym, które określono łącznie jako *fetal alcohol spectrum disorder* (FASD) [Painter et al., 2012a; Painter et al., 2012 b]. Zalicza się do nich: efekty szkodliwe (ang. *fetal alcohol effects*, FAE), wady wrodzone związane z alkoholem (ang. *alcohol-related birth defects*, ARBD) i alkoholowy zespół płodowy (ang. *fetal alcohol syndrome*, FAS) [Henderson et al., 2007]. Szkodliwe oddziaływanie etanolu na rozwijający się płód wydaje się nie być zależne od dawki, wobec czego, kobietom planującym ciążę i ciężarnym zaleca się całkowitą abstynencję [Surgeon General's Advisory, 2005].

Nadużywanie alkoholu jest częstą przyczyną obrażeń ciała, do których dochodzi w różnych mechanizmach – w następstwie wypadków komunikacyjnych, upadków czy aktów przemocy [Gmel et al., 2006; Moure-Rodriguez et al., 2014]. Badania wskazują, że nawet niskie stężenia etanolu we krwi sprzyjają uszkodzeniom ciała i każdego nietrzeźwego chorego należy poddać starannej diagnostyce umożliwiającej ich wykrycie [Kuendig et al., 2009].

2.3. UZALEŻNIENIE OD ALKOHOLU ETYLOWEGO

2.3.1. Uzależnienie, picie szkodliwe i ryzykowne

Alkohol etylowy jest uznaną substancją uzależniającą [Morse and Flavin, 1992]. Uzależnienie to zespół objawów behawioralnych, fizjologicznych i zaburzeń procesów poznawczych, które pojawiają się w wyniku przewlekłego przyjmowania substancji psychoaktywnej. Jednym z głównych symptomów uzależnienia jest głód substancji psychoaktywnej, który uniemożliwia przerwanie jej przyjmowania i przyczynia się do nawrotów picia. Pacjent traci kontrolę nad spożywaniem alkoholu, co objawia się trudnościami w powstrzymaniu się przed rozpoczęciem picia (np. picie przed południem), nie potrafi zmniejszyć ilości spożywanego alkoholu i ograniczyć czasu jego przyjmowania (np. zrobić dzień przerwy). Zredukowanie dawki alkoholu może prowadzić do wystąpienia nieprzyjemnych objawów abstynencyjnych, które pacjent leczy przyjmując kolejną jego porcję lub inne ksenobiotyki, np. leki z grupy benzodwiazepin lub barbituranów. Cechą charakterystyczną uzależnienia jest także poprawa tolerancji alkoholu [ICD-10, 1994].

Osoby uzależnione od alkoholu ujawniają szereg zachowań związanych z tzw. „organizowaniem picia” np. szukanie okazji do spożywania alkoholu, spędzanie coraz większej ilości czasu na picciu, które staje się głównym źródłem przyjemności. Jednocześnie zaniedbywane są alternatywne zainteresowania i przyjemności. Typowe jest także kontynuowanie spożywania alkoholu pomimo wiedzy o jego szkodliwych następstwach zdrowotnych (np. pomimo dolegliwości wynikających z zapalenia błony śluzowej żołądka czy marskości wątroby), zawodowych (np. problemy w pracy lub jej utrata), finansowych (np. brak środków do życia, bieda) czy interpersonalnych (np. utrata przyjaciół, rozpad małżeństwa, utrata więzi z najbliższymi) [Morse and Flavin, 1992].

Kryteria diagnostyczne zespołu uzależnienia od alkoholu zawarte są w Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10). Uzależnienie rozpoznaje się, jeśli w ciągu minionego roku występowały co najmniej trzy z siedmiu cech: silna potrzeba picia, czyli „głód alkoholu”, utrata kontroli picia, objawy abstynencyjne lub picie w celu ich złagodzenia, zmiana tolerancji alkoholu, zawężenie repertuaru zachowań związanych z picciem, związane z picciem

postępujące zaniedbywanie innych zainteresowań i przyjemności, picie, pomimo wiedzy o jego szkodliwości [ICD-10, 1994]. Schorzenie to kodowane jest jako F10.2.

Klasyfikacja ICD-10 wprowadza także pojęcie picia szkodliwego (kod F10.1), czyli sposobu spożywania alkoholu, który nie spełnia jeszcze kryteriów uzależnienia, ale powoduje psychiczne bądź somatyczne szkody zdrowotne. Do następstw picia szkodliwego zalicza się między innymi stłuszczenie, zapalenie lub marskość wątroby, zapalenie trzustki, nadciśnienie tętnicze, polineuropatię obwodową, zaburzenia lękowe i depresyjne.

Innym typem problemowego spożywania etanolu jest picie ryzykowne, czyli przyjmowanie alkoholu w sytuacjach, które mogą doprowadzić do szkód zdrowotnych, np. jednorazowe wypicie bardzo dużej dawki, prowadzenie samochodu lub obsługa urządzeń mechanicznych po wypiciu nawet niewielkiej ilości alkoholu, spożycie jakiegokolwiek ilości alkoholu przez dzieci, młodzież lub kobiety w ciąży [Morse and Flavin, 1992].

2.3.2. Metody kwestionariuszowe rozpoznawania uzależnienia od alkoholu etylowego

Wychwycenie i wstępne zdiagnozowanie problemowego spożywania alkoholu, zarówno picia ryzykownego, szkodliwego, jak i uzależnienia umożliwiają metody kwestionariuszowe oraz badania laboratoryjne. Choć wyniki tych analiz nie mogą stanowić podstawy do postawienia rozpoznania zespołu uzależnienia od alkoholu etylowego, to stanowią podstawę do kontynuowania diagnostyki [Babor et al., 1989; Kroch i wsp., 2001].

Kwestionariusze są bardzo popularnymi narzędziami wykorzystywanymi do identyfikacji osób z problemem alkoholowym. Najprostszym i najczęściej stosowanym jest kwestionariusz CAGE (z ang. *Cut down, Annoyed, Guilty, Eye opener*), który składa się tylko z czterech pytań [Kroch i wsp., 2001; Morawski i Świątkiewicz, 1985]. Ankietę tę opracowano na podstawie kwestionariusza MAST (ang. *Michigan Alcoholism Screening Test*), zawierającego 24 pytania [Selzer, 1971]. Odpowiedzi są punktowane, a suma punktów świadczy o rozpoznaniu, prawdopodobnym zagrożeniu lub braku uzależnienia od alkoholu. Testem zalecanym przez WHO jest kwestionariusz AUDIT (ang. *the Alcohol Use Disorder Identification Test*) [Babor et al., 1989].

2.4. BIOMARKERY NADUŻYWANIA ALKOHOLU ETYLOWEGO

2.4.1. Alkohol etylowy

Stwierdzenie obecności alkoholu etylowego w płynach ustrojowych nie wskazuje jeszcze na uzależnienie. Interpretacja jego stężenia w zależności od obserwowanych objawów klinicznych może je jednak sugerować. Uważa się, że wysokie stężenia alkoholu etylowego we krwi mogą stanowić przesłankę do wysunięcia podejrzenia uzależnienia, ponieważ odzwierciedlają bardzo dobrą jego tolerancję [Salaspuro, 1986]. Stężenie etanolu we krwi o wartości ponad 1,5 g/l, bez ewidentnych objawów zatrucia, wskazuje na wysoką tolerancję, charakterystyczną dla osób go nadużywających. Wartości przekraczające 3,0 g/l wskazują na uzależnienie od alkoholu, ponieważ u osób nieuzależnionych dużo niższe stężenia uniemożliwiają kontynuację picia [Habrat, 1994]. Przydatność oznaczania stężenia etanolu jako biomarkera zespołu zależności alkoholowej jest znacznie ograniczona jego szybką eliminacją, która następuje w tempie około 1g/1godz./10 kg mc [Niemela, 2007].

2.4.2. Metanol

Za marker nadużywania alkoholu uważa się także metanol, który stanowi zanieczyszczenie wielu napojów alkoholowych [Zuba i wsp., 1997]. W związku z niższym niż etanol powinowactwem do dehydrogenazy alkoholowej, eliminacja tego ksenobiotyku jest wolna i u osób przewlekle spożywających napoje alkoholowe obserwuje się jego kumulację we krwi. Przyjmuje się, że stężenia metanolu we krwi przekraczające 10 mg/l są spowodowane przewlekłym nadużywaniem alkoholu [Gruner and Bilzer 1985; Iffland et al., 1984].

2.4.3. Aceton i izopropanol

Wysokie stężenia acetonu i izopropanolu także zostały uznane za markery nadużywania alkoholu [Iffland et al., 1988]. Przyjmuje się, że stężenia acetonu przekraczające 7 mg/l, a izopropanolu 2 mg/l lub ich suma wynosząca więcej niż 9 mg/l, może wskazywać na uzależnienie od alkoholu [Iffland et al., 1988]. U osób konsumujących znaczne ilości etanolu związki te pochodzą zarówno z zanieczyszczeń napojów alkoholowych, jak i endogennej syntezy [Zuba i wsp., 2002]. Na zwiększoną konsumpcję etanolu wskazują także podwyższone stężenia acetooctanu i β -hydroksymaslanu we krwi [Musshoff, 2002].

2.4.4. γ -Glutamylotranspeptydaza

Oznaczenie aktywności γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP) jest często wykorzystywanym markerem dużej konsumpcji alkoholu etylowego [Moussavian et al., 1985; Niemela, 2007]. Enzym ten jest glikoproteiną zlokalizowaną w błonie cytoplazmatycznej, katalizującą przeniesienie ugrupowania γ -glutamylowego z glutationu na inne białka. Występuje w nerkach, mózgu, śledzionie, sercu oraz wątrobie i nabłonku przewodów żółciowych [Rosman, 1992]. Wzrost aktywności tego enzymu początkowo wynika wyłącznie z jego indukcji przez alkohol etylowy i nie jest spowodowany uszkodzeniem wątroby ani cholestazą [Tesche et al., 1977]. GGTP jest dość czułym, ale mało specyficznym markerem nadużywania etanolu [Helander and Tabakoff, 1997]. Specyficzność GGTP jako markera choroby alkoholowej zmniejsza się u osób otyłych, w wielu schorzeniach wątroby, cukrzycy, zapaleniu trzustki, zaburzeniach lipidowych, zespole nerczycowym, zatruciach niektórymi lekami i zmienia się z wiekiem [Daepfen et al., 1998; Niemela, 2007]. Aktywność GGTP zwykle wraca do normy po 2-3 tygodniach abstynencji [Hietala et al., 2006]. Powrót aktywności GGTP do normy po okresie abstynencji jest silnym wskaźnikiem nadużywania alkoholu [Magarian et al., 1992].

2.4.5. Aminotransferaza asparaginianowa i alaninowa

U osób nadużywających alkohol etylowy często stwierdza się podwyższoną aktywność transaminaz [Niemela, 2007]. Aminotransferazy to enzymy katalizujące przeniesienie grup α -aminowych z α -aminokwasu na α -ketokwas. Zlokalizowane są głównie w wątrobie, ale obecne są także w mięśniu sercowym, mięśniach szkieletowych, nerkach i erytrocytach. Aminotransferaza asparaginianowa (AspAt) zlokalizowana jest w cytozolu i mitochondriach hepatocytów. Aktywność AspAt może być podwyższona zarówno u pacjentów z alkoholowym stłuszczeniem wątroby, jak i jej zapaleniem. Osiąga wówczas wartość 2-10 razy przekraczającą górną granicę normy [Teste et al., 1983]. U pacjentów z marskością wątroby aktywność tego enzymu może być niska. Podwyższoną aktywność AspAt obserwowano u 39-47% pacjentów uzależnionych od etanolu [Helander and Tabakoff, 1997; Hietala et al., 1996].

Aminotransferaza alaninowa (AlAt) jest enzymem cytoplazmatycznym. Jej aktywność u osób nadużywających etanol jest zazwyczaj niższa niż AspAt i może mieścić się w normie. Dla alkoholowego uszkodzenia wątroby typowy jest stosunek

aktywności AspAt do AlAt równy 1,5 do 2,0 [Magarian et al., 1992; Sorbi et al., 1999]. Wzrost aktywności transaminaz świadczy o uszkodzeniu hepatocytów i może występować także u alkoholików utrzymujących abstynencję z przewlekłym schorzeniem wątroby [Bosilkovska et al., 2012]. Jednorazowe spożycie etanolu nie powoduje wzrostu aktywności AspAt i AlAt powyżej normy [Devgun et al., 1985].

2.4.6. Średnia objętość krwinki czerwonej

Średnią objętość krwinki czerwonej (ang. *mean corpuscular volume*, MCV) często wykorzystuje się we wstępnym diagnozowaniu nadużywania alkoholu [Kazemi-Shirazi et al., 2008; Savage and Lindenbaum, 1986]. Zwiększoną MCV stwierdza się u 65% osób nadużywających alkohol, a tylko u 4% populacji ogólnej [Savage et al., 2000]. W przypadkach związanych z nadmiernym spożywaniem etanolu, nie towarzyszy jej niedokrwistość, ani niedobór kwasu foliowego [Savage and Lindenbaum, 1986].

Mechanizm wzrostu tego parametru nie został do końca poznany. Pod uwagę bierze się bezpośrednie toksyczne działanie etanolu i jego metabolitów na krwinkę czerwoną, a także tworzenie adduktów z aldehydem octowym [Latvala et al., 2001; Tyulina et al., 2006]. Przyjmuje się, że czułość tego markera u osób uzależnionych od alkoholu wynosi ponad 40% i jest nieco wyższa u kobiet niż u mężczyzn [Morgan et al., 1981]. Wartość MCV powraca do normy późno, po około 2-4 miesiącach abstynencji. Specyficzność tego parametru spada znacznie u chorych ze schorzeniami hematologicznymi, niedoborem witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, chorobami wątroby, zaburzeniami hematologicznymi, niedoczynnością tarczycy i u palaczy [Niemela, 2007].

2.4.7. Inne nieprawidłowości morfologii krwi

Innymi nieprawidłowościami morfologii krwi, stwierdzanymi u osób nadużywających alkohol etylowy są niedokrwistość i małopłytkowość [Savage and Lindenbaum, 1986]. Do rozwoju anemii w tej grupie chorych zwykle przyczynia się wiele czynników, między innymi krwawienia z przewodu pokarmowego, niedobór żelaza, kwasu foliowego czy witaminy B₁₂ [Savage and Lindenbaum, 1986].

U ponad 30% osób nadużywających alkohol rozpoznaje się małopłytkowość. Zaburzenie to ustępuje i przechodzi w reaktywną nadpłytkowość po około 1-3 tygodni abstynencji [Lindenbaum, 1987].

2.4.8. Inne markery nadużywania alkoholu

Poszukiwania idealnych biomarkerów wskazujących na nadużywanie alkoholu trwają od wielu lat. Prowadzono badania nad wykorzystaniem w tym celu metabolitów etanolu, tj. aldehydu octowego i jego adduktów, salsolinolu, kwasu octowego, estrów etylowych kwasów tłuszczowych, siarczanu etylu czy glukuronidu etylu [Bisaga et al., 2005; Geppert i wsp., 2012; Hazelett et al., 1998; Laposata, 1997; Marques et al., 2014; Musshoff; 2002; Pronko et al., 1997; Wetterling et al., 2014].

Badano także znaczenie związków powstających w następstwie zaburzeń metabolicznych wywoływanych przez przewlekłą konsumpcję alkoholu etylowego, np. transferryny o małej zawartości węglowodanów, kwasu sialowego w surowicy, osoczowego wskaźnika kwasu sialowego lipoproteiny J, fosfatydyloetanolu, 5-hydroksytryptofolu, β -heksozaminidazy i dolicholu [Conigrave et al. 2002; Cywik i wsp., 2010; Geppert i wsp., 2012; Ghosh et al., 2001, Gustavsson, 1995; Hultberg et al., 1991, Musshoff; 2002; Waszkiewicz i wsp., 2011; Wurst et al., 2012]. Oznaczenia tych biomarkerów wykorzystywane są w badaniach naukowych i nigdy nie weszły do rutynowej praktyki klinicznej.

Alkohol etylowy, spożywany przewlekle, jak i w jednorazowej, wysokiej dawce, wpływa na wchłanianie i eliminację wielu fizjologicznie ważnych elektrolitów. Nieprzewidywalne stężenia niektórych z nich, w tym sodu, potasu, magnezu czy cynku są często obserwowanym zaburzeniem u osób nadużywających etanol, które stwierdzić można w rutynowych badaniach laboratoryjnych [Adolph, 1983; Pasternak i Kielczykowska, 2003; Ragland, 1990].

2.5. ALKOHOLOWY ZESPÓŁ ABSTYNENCYJNY

2.5.1. Rozpoznanie alkoholowego zespołu abstynencyjnego

Zespół ostrych objawów abstynencyjnych u osób uzależnionych od alkoholu jest następstwem zmian adaptacyjnych, do jakich dochodzi w przebiegu jego przewlekłego nadużywania [Follesa et al., 2006; Freund and Anderson, 1996; Grobin et al., 1998]. Według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, za alkoholowy zespół abstynencyjny uważa się zespół objawów klinicznych rozwijający się u osób uzależnionych od alkoholu po zaprzestaniu jego przyjmowania lub znacznym jego ograniczeniu. Rozpoznaje się go, gdy spełnione są następujące warunki:

1. stwierdzono (bez wątpliwości), że pacjent właśnie przerwał lub ograniczył przyjmowanie alkoholu, po okresie używania go w sposób powtarzający się, zwykle długotrwały i/lub w wysokich dawkach,
2. stwierdzono wystąpienie trzech z następujących objawów: drżenie języka, powiek i wyciągniętych rąk, wzmożoną potliwość, nudności lub wymioty, tachykardię lub podwyższone ciśnienie tętnicze, pobudzenie psychoruchowe, bóle głowy, bezsenność, złe samopoczucie lub osłabienie, przemijające omamy wzrokowe, dotykowe lub słuchowe, napady drgawkowe typu grand mal,
3. nie stwierdzono schorzeń somatycznych nie związanych z używaniem alkoholu, zaburzeń psychicznych lub zaburzeń zachowania lepiej tłumaczących stwierdzone objawy [ICD-10, 1994].

2.5.2. Objawy kliniczne alkoholowego zespołu abstynencyjnego

Jako pierwsze objawy abstynencyjne pojawiają się symptomy nadmiernej aktywności autonomicznego układu nerwowego [Etherington, 1996; Grover et al., 2013]. Początkowo jest to nieznaczny niepokój, bezsenność i drżenie mięśniowe. Mogą one wystąpić już po 3-6 godzinach od zaprzestania picia, jeszcze przed obniżeniem stężenia etanolu do zera. U większości chorych ustępują one w ciągu 1 do 3 dni [Stehman and Mycyk, 2013; Yost, 1996]. U około 10% osób uzależnionych od alkoholu etylowego rozwijają się cięższe objawy abstynencyjne, takie jak pobudzenie psychoruchowe, lęk, drżenie mięśniowe, zlewne poty, wysokie ciśnienie tętnicze, tachykardia i hipertermia [Mainerova et al., 2013; Schuckit et al., 1995]. Drgawki występują u około 10% takich pacjentów [Trevisan et al., 1998]. Są to zwykle uogólnione napady toniczno-kloniczne. Większość drgawek abstynencyjnych występuje

w ciągu 48 godzin od zaprzestania picia. Mniej niż 3% pojawia się później niż po piątym dniu abstinencji [Lutz and Batra, 2010; Victor and Brausch, 1967]. Ryzyko wystąpienia drgawek oraz ich ciężkość wzrasta wraz z liczbą przebytych wcześniej zespołów abstynencyjnych, co tłumaczy się teorią rozniecania [Brown et al., 1988; Mainerova et al., 2013].

Ciężki zespół abstynencyjny może być powikłany przez majaczenie drżenne (łac. *delirium tremens*) charakteryzujące się obecnością zaburzeń świadomości i burzy wegetatywnej [Abraham et al., 1985; Mainerova et al., 2013]. Występuje wówczas znaczne pobudzenie, splątanie, zaburzenia orientacji i halucynacje. Zespół ten został opisany po raz pierwszy w 1813 roku przez Thomasa Suttona, ale jego związek z alkoholowym zespołem abstynencyjnym ustalono dopiero w latach 50-tych XX wieku [Sutton, 1813; Victor and Adams, 1953]. Majaczenie drżenne rozwija się u 1-5% chorych z alkoholowym zespołem abstynencyjnym [Mainerova et al., 2013; Mayo-Smith, 1997]. Typowo, objawy delirium pojawiają się w okresie 48-72 godzin po zaprzestaniu picia i utrzymują się przez 2-3 doby. Rzadko trwają dłużej, zdarza się że nawet do 2 tygodni [Cutshell, 1965; Mainerova et al., 2013]. Śmiertelność pacjentów z majaczeniem drżennym jest stosunkowo wysoka i sięga 5-25% [Mainerova et al., 2013; Trevisan et al., 1998]. Za czynniki ryzyka delirium przyjmuje się: wystąpienie objawów zespołu abstynencyjnego przy stężeniu etanolu we krwi powyżej 1 g/l, wywiad obciążony majaczeniem drżennym lub drgawkami w trakcie poprzednich zespołów abstynencyjnych, tachykardię ponad 120/min. I współistnienie choroby zakaźnej. Ryzyko to wzrasta również wraz z ilością wypijanego alkoholu oraz długością „ciągow” [Mainerova et al., 2013; Palmstierna, 2001].

Osoby uzależnione od alkoholu, w okresie odstawienia doświadczają także zaburzeń psychiatrycznych, między innymi lęku [Trevisan et al., 1998]. Lękowi zwykle towarzyszy kołatanie serca, hiperwentylacja, wzmożona potliwość i zawroty głowy. Nasilone objawy lękowe obserwuje się najczęściej po 12-48 godzinach abstinencji [Peysner, 1982]. Podejrzewa się także, że przebycie licznych zespołów abstynencyjnych może predysponować do występowania zaburzeń lękowych, w następstwie procesu rozniecania [Lepola, 1994]. W przebiegu zespołu abstynencyjnego dość często obserwuje się zaburzenia depresyjne, co sprawia, że ta grupa pacjentów obciążona jest znacznym ryzykiem podjęcia próby samobójczej, wynoszącym około 15% [Madden, 1993]. Zaburzenia snu są częstymi dolegliwościami osób uzależnionych

od alkoholu. Przebudzenia, niespokojny sen, trudności w zasypianiu, koszmary nocne nasilają się po przerwaniu picia. Innymi, dość często obserwowanymi symptomami są objawy wytwórcze pod postacią halucynacji, wzrokowych, słuchowych i dotykowych. Występują one u 3 do 10% pacjentów, u których nie rozpoznano majaczenia drżennego [Platz, 1995].

2.5.3. Ocena ciężkości alkoholowego zespołu abstynencyjnego

Intensywność objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego można ocenić przy pomocy skal, które przedstawiają je w postaci liczby punktów [Shaw et al., 1981; Sullivan et al., 1989; Wasilewski i wsp., 2006]. Uznaną skalą, mierzącą nasilenie psychicznych i somatycznych objawów tego schorzenia, jest opracowana w latach 80-tych XX wieku przez Shaw'a i wsp. *Clinical Institute Withdrawal Assessment Scale* (CIWA-A) [Shaw et al., 1981]. Stopień skomplikowania i długi czas konieczny do prawidłowego przeprowadzenia oceny stanu pacjenta według tej skali, skłonił badaczy do opracowania krótszych, łatwiejszych do użycia narzędzi, takich jak *Clinical Institute Withdrawal Assessment Scale revised* (CIWA-Ar), *Windsor Clinic Alcohol Withdrawal Assessment Scale* (WCAWAS), *Alcohol Withdrawal Syndrome Scale* (AWS scale), *Short Alcohol Withdrawal Scale* (SAWS), *Nowowiejska skala nasilenia objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego* (NOWA) czy *Alcohol Withdrawal Symptoms Checklist* (AWSC) [Gossop et al., 2002; Metcalfe et al., 1995; Pittman et al., 2007; Sullivan et al., 1989; Wasilewski i wsp., 2006; Wetterling et al., 1997].

Opracowana przez zespół Katedry i Kliniki Psychiatrii Akademii Medycznej w Warszawie, Centrum Psychoprofilaktyki i Terapii w Warszawie oraz Wydział Psychologiczny Uniwersytetu Warszawskiego skala NOWA ocenia, w zakresie od 0 do 3 punktów, osiem objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego o największym znaczeniu klinicznym [Wasilewski i wsp., 2006]. Dotyczy to drżenia, potliwości, omamów, zaburzenia orientacji, utrudnienia kontaktu, lęku, pobudzenia ruchowego oraz częstotliwości pracy serca. Skala ta umożliwia rzetelną i szybką ocenę nasilenia objawów zespołu abstynencyjnego, wyselekcjonowanie pacjentów wymagających farmakoterapii oraz monitorowanie skuteczności leczenia [Wasilewski i wsp., 2006].

3. CEL PRACY

Alkohol etylowy jest najczęściej spożywaną przez ludzi substancją psychoaktywną. Objawy kliniczne jego depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy wydają się powszechnie znane i dobrze opisane. Symptomatologia ostrego zatrucia tym ksenobiotykiem jest jednak dość zmienna, zależna nie tylko od stężenia we krwi, ale także czynników osobniczych oraz kulturowo uwarunkowanego modelu spożywania, a przede wszystkim tolerancji rozwijającej się w następstwie przewlekłej konsumpcji i w zespole uzależnienia.

Przystępując do badania populacji pacjentów leczonych w Oddziale Toksykologii Szpitala Miejskiego im. Franciszka Raszei w Poznaniu postawiono sobie poniżej przedstawione cele.

1. Ocenę zależności objawów klinicznych ostrej intoksykacji alkoholem etylowym od jego stężenia we krwi, ze szczególnym uwzględnieniem występowania ostrej niewydolności oddechowej, która stanowi stan bezpośredniego zagrożenia życia chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym.
2. Odpowiedź na pytanie, jak często u podłoża ostrej intoksykacji etanolem leży uzależnienie od tego ksenobiotyku i jaki jest jego wpływ na objawy kliniczne ostrego zatrucia oraz wartość towarzyszącej mu alkoholii.
3. Ocenę symptomatologii alkoholowego zespołu odstawiennego w badanej populacji pacjentów oraz zależności jego nasilenia od stężenia etanolu we krwi.
4. Zbadanie, które z badań laboratoryjnych rutynowo wykonywanych u pacjentów z ostrym zatruciem etanolem (stężenie glukozy, sodu i potasu w surowicy krwi, liczba trombocytów, średnia objętość krwinki czerwonej, aktywność AspAt, AlAt, CPK oraz stężenie metanolu we krwi) najtrafniej identyfikują osoby uzależnione od etanolu spośród chorych z ostrą intoksykacją tym ksenobiotykiem.

4. CZĘŚĆ BADAWCZA

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu nr 437/11.

4.1. MATERIAŁ I METODY

4.1.1. Materiał

4.1.1.1. Pacjenci

Analizie retrospektywnej poddano historie choroby 1719 pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Toksykologii Szpitala Miejskiego im. Franciszka Raszei w Poznaniu, w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 2010 roku. Do badania zakwalifikowano 299 pacjentów, w tym 161 leczonych z powodu ostrego zatrucia alkoholem etylowym i 138 osób z powodu alkoholowego zespołu abstynencyjnego.

A. Kryteria włączenia pacjentów do badania

Do badania włączono chorych, u których rozpoznano schorzenia będące bezpośrednim następstwem nadużywania alkoholu etylowego:

1. ostre zatrucie alkoholem etylowym - kod rozpoznania wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10: T.51.0 – efekt toksyczny alkoholu, F.10.0 – zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania spowodowane użyciem alkoholu – ostre zatrucie [ICD-10, 1994],
2. alkoholowy zespół abstynencyjny - kod rozpoznania wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10: F.10.3 – zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania spowodowane użyciem alkoholu – zespół abstynencyjny, F 10.4 – zespół abstynencyjny z majaczeniem, F 10.5 – zaburzenia psychotyczne [ICD-10, 1994].

B. Kryteria wykluczenia pacjentów z badania

Z badania zostali wykluczeni chorzy, u których stwierdzono ostre zatrucie innym ksenobiotykiem lub zatrucie mieszane, uzależnienie od innej substancji psychoaktywnej (z wyjątkiem nikotyny) lub uzależnienie mieszane, obrażenia czaszkowo-mózgowe, udar mózgu, niewydolność wątroby, niewydolność nerek, cukrzycę i hipotermię. Wykluczono także chorych, którym przed przyjęciem do Oddziału Toksykologii podano leki mogące mieć wpływ na objawy ostrego zatrucia alkoholem etylowym lub alkoholowego zespołu abstynencyjnego.

4.1.1.2. Materiał biologiczny

Materiał biologiczny do badań biochemicznych i toksykologicznych stanowiła krew, którą pobrano od chorych w chwili przyjmowania do Oddziału Toksykologii Szpitala Miejskiego im. Franciszka Raszei w Poznaniu. Krew pobierano do probówek metodą próżniową firmy Sarstedt. Przed pobraniem krwi skórę odkażono płynem dezynfekującym (OcteniSept firmy Schulke) zawierającym substancje czynne: dichlorowodorek octenidyny i alkohol fenoksyetylenowy. Do badań morfologicznych zastosowano probówki z dodatkiem wersenianu sodowo-potasowego. Po pobraniu około 2 ml, krew delikatnie wymieszano w celu rozpuszczenia antykoagulantu. Do badań gazometrycznych zabezpieczono krew pełną tętniczą, pobieraną do strzykawek gazometrycznych z dodatkiem heparyny litowej. Badanie wykonano w ciągu 15 minut od pobrania. Do badań biochemicznych (AspAT, AlAT, CPK, Na, K) zastosowano probówki z aktywatorem krzepnięcia, surowicę uzyskano w wyniku odwirowania skrzepu krwi żyłnej (10 minut przy 4000 obrotów/min.) Do oznaczenia glukozy zastosowano probówki z heparyną litową i fluorkiem sodu. Osocze uzyskano w wyniku odwirowania skrzepu krwi żyłnej (10 minut przy 4000 obrotów/min.) Badanie w kierunku potwierdzenia obecności alkoholu etylowego i metylowego w krwi wykonano w próbach pobranych metodą próżniową z dodatkiem wersenianu sodowo-potasowego w chwili przyjęcia chorych do Oddziału Toksykologii [Norma PN-EN, 2003; Rozporządzenie Ministra, 2006; Sarstedt, 2008].

Próbki krwi opisane czytelnie imieniem i nazwiskiem pacjenta, po oklejeniu kodem kreskowym niezwłocznie przekazano do Zakładu Diagnostyki Medycznej „LABO-MED.” Analizy wykonano w trybie pilnym.

4.1.2. Metody

4.1.2.1. Analiza badania podmiotowego i przedmiotowego

Chorych podzielono na dwie grupy, w zależności od przyczyny hospitalizacji: na pacjentów z ostrym zatruciem alkoholem etylowym (tzw. „grupa OZA”) i pacjentów z alkoholowym zespołem abstynencyjnym (tzw. „grupa AZA”).

Analizie poddano wyniki badania podmiotowego, przedmiotowego, badań laboratoryjnych oraz konsultacji specjalistycznych zawartych w historiach choroby pacjentów włączonych do badania. W obu grupach przeanalizowano płeć i wiek

chorych. Wyróżniono cztery przedziały wiekowe: poniżej 18 roku życia, 18-30, 31-60 i ponad 60 lat.

Grupę chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym stanowiły zarówno osoby leczone z powodu jednorazowego, incydentalnego spożycia dużej ilości etanolu, ale nie będące od niego uzależnione, jak i osoby z ostrym zatruciem w przebiegu zespołu zależności alkoholowej. Z tego względu grupę tę analizowano jako całość oraz w podziale na chorych nieuzależnionych i uzależnionych. Pacjentów uzależnionych od alkoholu wyodrębniono w oparciu o dane z wywiadu, badania przedmiotowego oraz konsultacji psychologa i psychiatry, przyjmując za konieczne spełnienie kryteriów podanych przez klasyfikację ICD-10 [ICD-10, 1994].

U wszystkich chorych przeanalizowano wywiad pod kątem dolegliwości zgłaszanych w chwili przyjęcia do szpitala. Analizie poddano wynik badania przedmiotowego chorych przeprowadzonego w chwili przyjmowania do Oddziału Toksykologii

Rozpoznanie ostrego zatrucia alkoholem etylowym (OZA) postawiono w oparciu o rewizję dziesiątą Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, jako stan występujący po przyjęciu substancji psychoaktywnej, w tym wypadku alkoholu etylowego, który przejawia się zaburzeniami poziomu świadomości, procesów poznawczych, spostrzegania, afektu lub zachowania, a także innych funkcji i reakcji psychofizjologicznych, będący bezpośrednim następstwem farmakologicznego działania środka [ICD-10, 1994]. W tym celu przeanalizowano wywiad, objawy kliniczne stwierdzone u chorego w chwili przyjęcia do Oddziału Toksykologii oraz stężenia alkoholu etylowego we krwi.

Ciężkość ostrego zatrucia etanolem oceniano przy pomocy klasyfikacji Matthew-Lawson [Groszek i Wiernikowski, 2009; Matthew and Lawson, 1975].

Za uzależnienie od alkoholu etylowego, zgodnie z kryteriami klasyfikacji ICD-10, przyjęto zespół objawów behawioralnych i poznawczych, w których picie alkoholu staje się priorytetowe nad innymi poprzednio ważniejszymi zachowaniami [ICD-10, 1994]. Rozpoznano je, gdy stwierdzono występowanie co najmniej trzech z siedmiu cech: silną potrzebę picia, czyli „głód alkoholu”, utratę kontroli picia, występowanie objawów abstynencyjnych lub picie w celu ich złagodzenia, zmianę tolerancji alkoholu, zawężenie repertuaru zachowań związanych z picciem, postępujące zaniedbywanie innych zainteresowań i przyjemności, picie, pomimo wiedzy o jego szkodliwości.

Rozpoznanie uzależnienia od alkoholu stawiano w oparciu o analizę wywiadu, objawów klinicznych stwierdzonych u chorego w chwili przyjęcia do Oddziału Toksykologii oraz stężenia alkoholu etylowego we krwi. Uwzględniono także dane z konsultacji psychologa i psychiatry.

Alkoholowy zespół abstynencyjny (AZA), zdefiniowany jako zespół objawów klinicznych rozwijających się u osób uzależnionych od alkoholu po zaprzestaniu lub znacznym ograniczeniu jego przyjmowania, rozpoznawano, gdy wystąpiły co najmniej trzy z następujących symptomów: drżenie języka, powiek i wyciągniętych rąk, wzmożona potliwość, nudności lub wymioty, tachykardia lub podwyższone ciśnienie tętnicze, pobudzenie psychoruchowe, bóle głowy, bezsenność, złe samopoczucie lub osłabienie, przemijające omamy wzrokowe, dotykowe lub słuchowe czy napady drgawkowe typu grand mal, po wykluczeniu innych schorzeń somatycznych nie związanych z używaniem alkoholu, zaburzeń psychicznych lub zaburzeń zachowania lepiej tłumaczących stwierdzone objawy [ICD-10, 1994].

Stopień nasilenia objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego oceniano na podstawie skali NOWA, opracowanej przez zespół Katedry i Kliniki Psychiatrii Akademii Medycznej w Warszawie, Centrum Psychoprofilaktyki i Terapii w Warszawie oraz Wydziału Psychologicznego Uniwersytetu Warszawskiego, będącej w codziennym użyciu w Oddziale Toksykologii Szpitala Miejskiego im. Franciszka Raszei w Poznaniu i stanowiącej załącznik do historii choroby [Wasilewski i wsp., 2006].

4.1.2.2. Badania laboratoryjne

W materiale biologicznym pobranym od pacjentów w chwili przyjęcia do Oddziału Toksykologii wyznaczono stężenie etanolu i metanolu we krwi, sodu i potasu w surowicy krwi, glukozy w osoczu krwi, aktywności transaminazy asparaginianowej, transaminazy alaninowej i kinazy fosfokreatynowej w surowicy, morfologii krwi i gazometrii krwi tętniczej.

Analizy przeprowadzono z wykorzystaniem następującego sprzętu: ABL 800 flex (Radiometer Copenhagen, Dania), Cobas Integra 400 (Roche Diagnostics, USA), Sysmex XT-1880i (Siemens, Polska) oraz chromatografu gazowego GC TRACE (Thermo Finnigan, USA).

A. Badanie morfologii krwi

Badanie morfologii krwi obwodowej wykonano przy użyciu analizatora Sysmex XT-1800i, należącego do wieloparametrowych analizatorów hematologicznych. [Sysmex, 2005].

Wyniki przeanalizowano w kierunku zaburzeń hematologicznych związanych z nadużywaniem etanolu. Oceniono średnią objętości krwinek czerwonych oraz liczbę płytek krwi. Za makrocytozę przyjęto wartość MCV powyżej 92 fl, a za małopłytkowość liczbę płytek poniżej 140 000 w 1 μ l krwi, zgodnie z wartościami referencyjnymi laboratorium wykonującego analizę [Sysmex, 2005].

B. Oznaczanie aktywności aminotransferazy asparaginanowej (AspAt)

W badaniu zastosowano test *in vitro* do oznaczania aminotransferazy asparaginanowej w surowicy przy użyciu analizatora biochemicznego Integra 400 Cobas (Roche Diagnostics). Aminotransferaza asparaginanowa katalizuje przeniesienie grup aminowych między L-asparaginanem i 2-ketoglutaranem z powstaniem szczawiooctanu i L-glutaminianu. W dalszej kolejności utworzony szczawiooctan w obecności dehydrogenazy jabłczanowej (MDH – ang. *malate dehydrogenase*) reaguje z NADH (dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy – forma zredukowana, ang. *nicotinamide adenine dinucleotide*) i tworzy się NAD⁺ (forma utleniona). Stopień utlenienia NADH jest wprost proporcjonalny do katalitycznej aktywności AspAt. Oznaczenie wykonano mierząc spadek absorbancji. Wykorzystano metodę według Międzynarodowej Federacji Chemii Klinicznej (IFCC) bez fosforanu pirydoksalu [Bergmeyer et al., 1986a; ECCLS, 1989].

Do analizy użyto następujących odczynników i roztworów: odczynnik R1: 264 mmol/l bufor TRIS (ang. *tris-hydroxymethyl-aminomethane*) o pH = 7,8, 792 mmol/l L-asparaginan, ≥ 24 μ kat/l MDH (wieprzowa), \geq μ kat/l LDH (mikroorganizmów), 0,25 % albumina (wołowa); odczynnik R2: $\geq 1,7$ mmol/l NADH, 94 mmol/l 2-ketoglutaran. Za wartości patologiczne przyjęto aktywność AspAt ponad 35 U/l, zgodnie z wartością referencyjną laboratorium wykonującego analizę [Bergmeyer et al., 1986a; ECCLS, 1989].

C. Oznaczanie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAt)

W badaniu użyto testu *in vitro* do oznaczania aminotransferazy alaninowej w surowicy przy użyciu analizatora biochemicznego Integra 400 Cobas (Roche Diagnostics). Aminotransferaza alaninowa jest katalizatorem reakcji między L-alaniną a 2-ketoglutaranem. Dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy redukuje pirogronian w obecności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) do L-mleczanu i NAD^+ . Stopień utlenienia NADH jest wprost proporcjonalny do katalitycznej aktywności AST. Oznaczenie wykonano mierząc spadek absorbancji metodą zgodną z zaleceniami Międzynarodowej Federacji Chemii Klinicznej (IFCC) bez fosforanu pirydoksalu [Bergmeyer et al., 1986b; ECCLS, 1989].

Do analizy użyto następujących odczynników i roztworów: odczynnik R1: 224 mmol/l bufor TRIS o $\text{pH} = 7,3$, 1120 mmol/l L-alanina, 0,25 % albumina (wołowa), $\geq \mu\text{kat/l}$ LDH (mikroorganizmów) oraz odczynnik R2: 94 mmol/l 2-ketoglutaran, $\geq 1,7$ mmol/l NADH. Za wartości patologiczne przyjęto aktywność AlAt ponad 45 U/l, zgodnie z wartością referencyjną przyjętą przez laboratorium wykonujące analizę [Bergmeyer et al., 1986b; ECCLS, 1989].

D. Oznaczanie aktywności kinazy fosfokreatynowej (CPK)

W badaniu użyto testu *in vitro* do oznaczania kinazy kreatynowej w surowicy przy użyciu analizatora biochemicznego Integra 400 Cobas (Roche Diagnostics). Kinaza kreatynowa jest katalizatorem reakcji między fosfokreatyną a ADP. Stopień utlenienia NADH jest wprost proporcjonalny do katalitycznej aktywności CK. Oznaczenie wykonano mierząc wzrost absorbancji. Metoda zgodna z zaleceniami Międzynarodowej Federacji Chemii Klinicznej (IFCC) [Horder et al., 1989].

Do analizy użyto następujących odczynników i roztworów: odczynnik R1: 58 mmol/l imidazol, 40 mmol/l n-acetylocysteina, 3 mmol/l EDTA, 10 mmol/l AMP, 24 mmol/l pentafosforan diadenozyny, 9.5 mmol/l NADP, 40 mmol/l D-glukoza oraz odczynnik R2: 180 mmol/l fosfokreatyna, 12 mmol/l ADP. Za wartość patologiczną przyjęto aktywność CPK ponad 200 U/l, zgodnie z wartością referencyjną przyjętą przez laboratorium wykonujące analizę [Horder et al., 1989].

E. Oznaczanie stężenia glukozy

W badaniu użyto testu *in vitro* do oznaczania glukozy w osoczu przy użyciu analizatora biochemicznego Integra 400 Cobas (Roche Diagnostics) metodą enzymatyczną

z heksokinazą. Heksokinaza (HK) katalizuje reakcję fosforylacji glukozy przy udziale ATP do glukozy-6-fosforanu i ADP. W drugim etapie oznaczenia przebiega reakcja katalizowana przez dehydrogenazę glukozy-6-fosforonową. Następuje utlenienie glukozy-6-fosforanu pod wpływem NADP z utworzeniem NADPH. Stężenie NADPH jest wprost proporcjonalne do stężenia glukozy. Oznaczenie wykonano mierząc wzrost absorbancji [Kunst et al., 1984].

Do analizy użyto następujących odczynników i roztworów: odczynnik R1: 100 mmol/l TRIS, 1,7 mmol/l ATP, 1 mmol/l NADP oraz odczynnik R2: $> 250 \geq \mu\text{kat/l}$ G6PDH (mikroorganizmy), $\geq 130 \mu\text{kat/l}$ HK (drożdże) [Kunst et al., 1984].

Za hipoglikemię przyjęto stężenie glukozy poniżej 60 mg/dl, za hiperglikemię wartości przygodne ponad 180 mg/dl [Sieradzki, 2005].

F. Oznaczanie stężenia sodu i potasu

W badaniu użyto testu *in vitro* do oznaczania stężenia sodu i potasu przy użyciu analizatora biochemicznego Integra 400 Cobas (Roche Diagnostics) metodą elektrod jonoselektywnych [Tietz, 1995].

Za hiponatremię przyjęto stężenie jonów sodowych poniżej 135 mmol/l, a hipernatremię wartość powyżej 148 mmol/l. Hipokaliemię zdefiniowano jako stężenie jonów potasowych poniżej 3,8 mmol/l, a hiperkaliemię powyżej 5,5 mmol/l [Kokot, 2005].

G. Gazometria krwi tętniczej

Badanie gazometryczne wykonano metodą potencjometrii z oksymetrią przy pomocy analizatora ABL800 flex (Radiometer Copenhagen, Dania) [Copenhagen Radiometer, 2003; Christiansen, 1986].

Wynik gazometrii wykorzystano do oceny wydolności oddechowej chorych. Za ostrą niewydolność oddechową przyjęto rozwijający się nagle, zagrażający życiu stan przebiegający z krańcowymi zaburzeniami prężności gazów i równowagi kwasowo-zasadowej we krwi tętniczej, z $pO_2 < 50$ mmHg przy oddychaniu mieszanką zawierającą 21% tlenu i/lub $pCO_2 > 50$ mmHg [Świerczyńska i wsp., 2005].

H. Oznaczenie alkoholu etylowego i metylowego

W celu oznaczenia alkoholu etylowego i metylowego wykorzystano metodę chromatografii gazowej z techniką analizy fazy nadpowierzchniowej (ang. *head-space*

analysis). Proces izolacji alkoholi polegał na częściowym odparowaniu w podwyższonej temperaturze lotnych związków z próby materiału biologicznego do przestrzeni naczynia nad analizowanym materiałem do momentu osiągnięcia stanu równowagi pomiędzy stężeniem związku w materiale biologicznym oraz w fazie gazowej, które następnie pobrano poprzez membranę do analizy chromatograficznej gazoszczelną strzykawką. W zamkniętym układzie i ustalonej temperaturze stosunek stężeń alkoholu we krwi do jego stężenia w powietrzu nad krwią ma – zgodnie z prawem Henry’ego-Daltona – wartość stałą.

Do naczynka chromatograficznego o pojemności 10 ml wprowadzono 0.5 ml roztworu n-propanolu o stężeniu objętościowym 1‰, który pełnił rolę wzorca wewnętrznego, a następnie dodawano 0,5 ml próbki krwi. Naczynko chromatograficzne kapslowano i umieszczano w bloku grzejnym. Ponieważ w oznaczeniach stosowano detektor płomieniowo-jonizacyjny (FID), przyjęto, że wielkość sygnału analitycznego, tj. pole powierzchni pod pikiem lub jego wysokość, jest proporcjonalna do stężenia alkoholu w próbce. Wyznaczono zakres pomiarowy dla metody, który wynosił dla etanolu od 0,1 g/l do 6,0 g/l, a dla metanolu od 0,1 do 4,0 g/l.

Badania przeprowadzono z użyciem chromatografu gazowego GC TRACE (model dwukanałowy – kanały synchroniczne), wyposażonego w sterownik komputerowy z odpowiednim oprogramowaniem (ChromeCard SIW for TRACE GC version 2.00; 2001), w strumieniu gazu nośnego (hel). Rozdział dokonywany był na kolumnie kapilarnej BAC1 o długości 30 m, średnicy wewnętrznej 0,32 mm i grubości filmu 1,8 μm (Restek, USA) [Metodyka, 2008; Rodel and Wolm, 1992; IES, 2005].

Za wartość potwierdzająca przewlekłe nadużywanie alkoholu etylowego przyjęto stężenie metanolu we krwi ponad 10 mg/l [Geppert i wsp., 2012].

4.1.2.3. Metody statystyczne

Wyniki badania opracowano przy pomocy pakietu statystycznego STATISTICA v10. W przypadku zmiennych ciągłych takich jak stężenie alkoholu czy badania biochemiczne do opisu badanych grup, zastosowano średnią i odchylenie standardowe, wartość minimalną, maksymalną i medianę. Sprawdzone czy rozkład danych w grupach jest zgodny z rozkładem normalnym testem Shapiro-Wilka. Ponieważ w większości analiz wykazano brak zgodności z rozkładem normalnym zastosowano testy nieparametryczne. Do porównywania dwóch grup wykorzystano test U Manna-

Whitneya. W przypadku większej liczby grup stosowano test Kruskala-Wallisa z testem wielokrotnych porównań Dunna. Korelacje między badanymi zmiennymi obliczono za pomocą korelacji rang Spearmana. Analizowane parametry jakościowe takie jak płeć, objawy ostrego zatrucia etanolem i alkoholowego zespołu abstynencyjnego opisano liczebnością oraz odpowiadającą wartością procentową. Zmienne jakościowe porównywano za pomocą testu χ^2 , a w przypadku małej ich liczebności stosowano test dokładny Fishera lub test Fishera-Freemana-Haltona.

We wszystkich analizach za istotne przyjęto efekty, dla których prawdopodobieństwo błędu pierwszego rodzaju było mniejsze od przyjętego poziomu istotności 0,05 (tj. $p < 0,05$).

W grupach osób z podziałem na uzależnienie od alkoholu dla przyjętych punktów odcięcia w parametrach laboratoryjnych takich jak AspAt, AlAt, płytki krwi, MCV, stężenie metanolu we krwi (jako markery uzależnienia od alkoholu) stworzono tabele w których wyznaczono ilości przypadków prawdziwie pozytywnych – TP, prawdziwie negatywnych – TN, fałszywie pozytywnych – FP i fałszywie negatywnych – FN. Na podstawie tych ilości wyznaczono czułość (jako detekcję uzależnienia) i swoistość (jako detekcję braku uzależnienia) z przedziałami ufności.

4.2. WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

W 2010 roku, do Oddziału Toksykologii Szpitala Miejskiego im. Franciszka Raszei w Poznaniu przyjęto 299 chorych, u których jedynym powodem leczenia było nadużywanie alkoholu. Pacjenci ci utworzyli grupę badaną, stanowiącą 17,39% wszystkich osób hospitalizowanych w tym okresie z powodu zatruc ksenobiotykami i ich następstw. W jej skład weszło 161 osób z ostrą intoksykacją etanolem (9,37%) i 138 z alkoholowym zespołem abstynencyjnym (8,03%).

4.2.1. Charakterystyka pacjentów

Grupę badaną stanowili chorzy w wieku od 16 do 77, średnio $41,6 \pm 12,4$ letni, 60 kobiet i 239 mężczyzn. Wiek, płeć oraz przyczynę hospitalizacji w Oddziale Toksykologii Szpitala Miejskiego im. Franciszka Raszei w Poznaniu przedstawiono w tabeli IV.

Tabela IV. Wiek chorych w zależności od płci i przyczyny hospitalizacji w Oddziale Toksykologii Szpitala Miejskiego im. Franciszka Raszei w Poznaniu

Parametry		Grupa OZA n=161	Grupa AZA n=138	Ogółem	
Wiek chorych [lata]	Kobiety n=60	Średnia (\pm SD)	33,2 \pm 14,0*	45,8 \pm 9,2	37,0 \pm 13,9
		Mediana	32	45	39
		Min.- maks.	16-70	27-63	16-70
	Mężczyźni n=239	Średnia (\pm SD)	41,2 \pm 12,9	44,2 \pm 10,5	42,7 \pm 11,81
		Mediana	44	45	45
		Min.- maks.	16-68	22-77	16-77
	Ogółem n=299	Średnia (\pm SD)	39,1 \pm 13,6**	44,4 \pm 10,3	41,6 \pm 12,5
		Mediana	41	45	43
		Min.- maks.	16-70	22-77	16-77

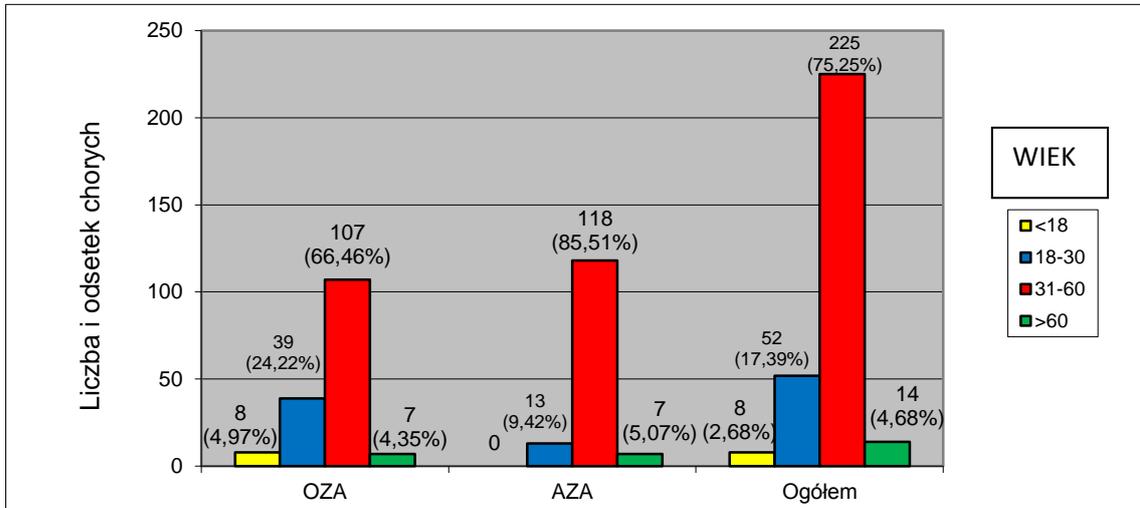
Objaśnienia:

n - liczba chorych

* - różnica statystycznie istotna między grupą OZA a AZA, $p=0,0021$

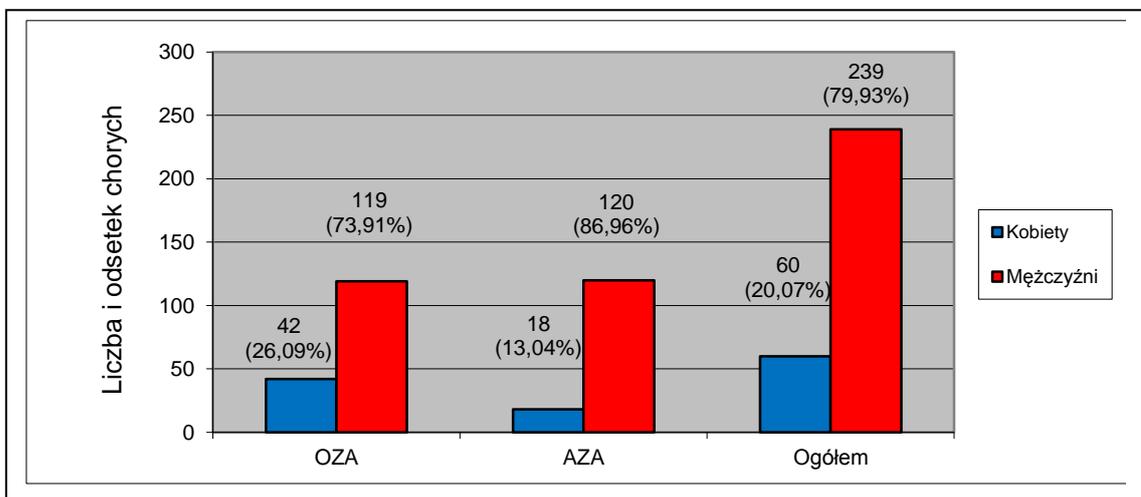
** - różnica statystycznie istotna między grupą OZA a AZA, $p=0,0022$

Strukturę wieku chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym i alkoholowym zespołem abstynencyjnym przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Struktura wiekowa badanych z uwzględnieniem chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym (OZA) i alkoholowym zespołem abstynencyjnym (AZA).

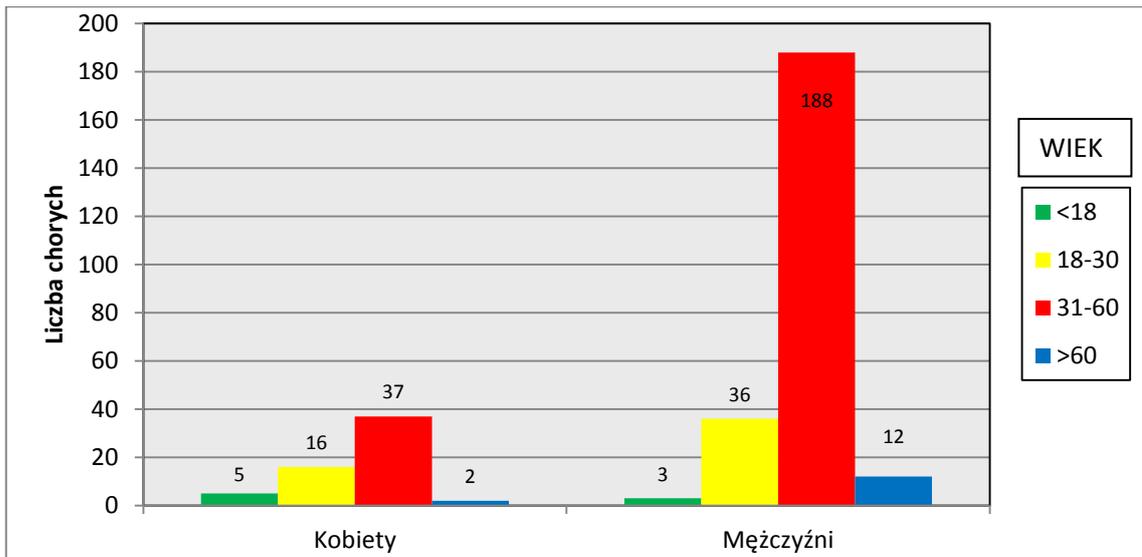
Strukturę płci, w zależności od przyczyny hospitalizacji w Oddziale Toksykologii Szpitala Miejskiego w Poznaniu, przedstawiono na rycinie 2.



Ryc. 2. Płeć badanych z uwzględnieniem chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym (OZA) i alkoholowym zespołem abstynencyjnym (AZA).

Stosunek liczby kobiet do liczby mężczyzn wynosił 1:3,9. Wśród chorych z ostrym zatruciem etanolem miał on wartość 1:6,67, a u osób z AZA 1:2,83.

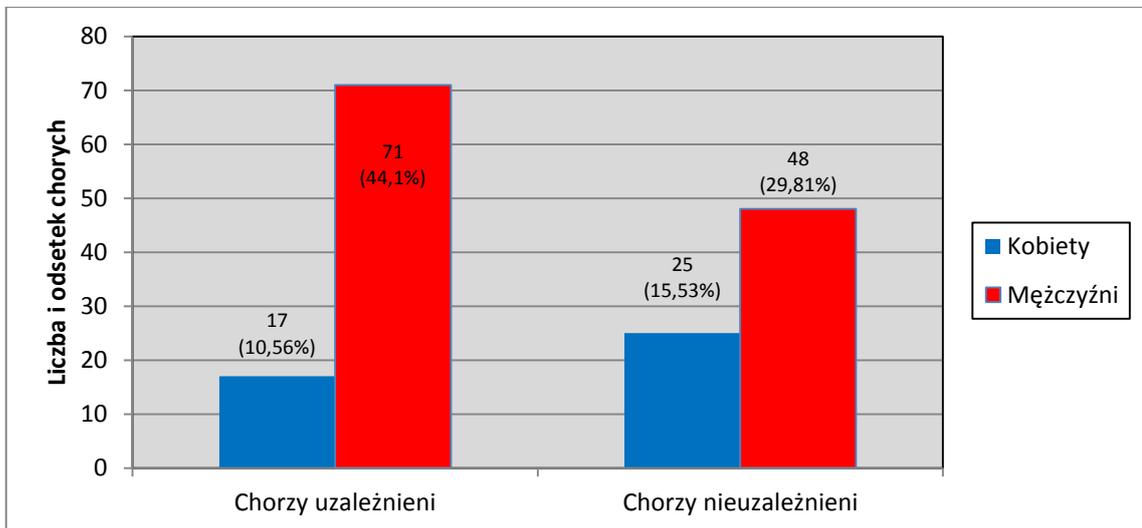
Na rycinie 3 przedstawiono strukturę wieku badanych kobiet i mężczyzn.



Rycina 3. Struktura wiekowa badanych z uwzględnieniem płci.

Z grupy badanej wyodrębniono pacjentów uzależnionych od alkoholu. Populację tę stanowiło 226 osób (75,59%), w tym wszyscy chorzy hospitalizowani z powodu zespołu abstynencyjnego oraz 88 chorych (54,66%) z ostrym zatruciem.

Na rycinie 4 zaprezentowano płeć uzależnionych od alkoholu i niezależnych chorych z ostrym zatruciem etanolem.



Rycina 4. Płeć uzależnionych od alkoholu i niezależnych chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym (OZA).

4.2.2. Alkoholemia w ostrych zatruciach etanolem i alkoholowych zespołach abstynencyjnych

Średnie stężenie etanolu we krwi w grupie badanej wynosiło $2,27 \pm 1,47$ g/l. U chorych z OZA miało ono wartość $2,98 \pm 1,24$ g/l, a u pacjentów z objawami abstynencyjnymi $1,43 \pm 1,27$ g/l (Tabela V).

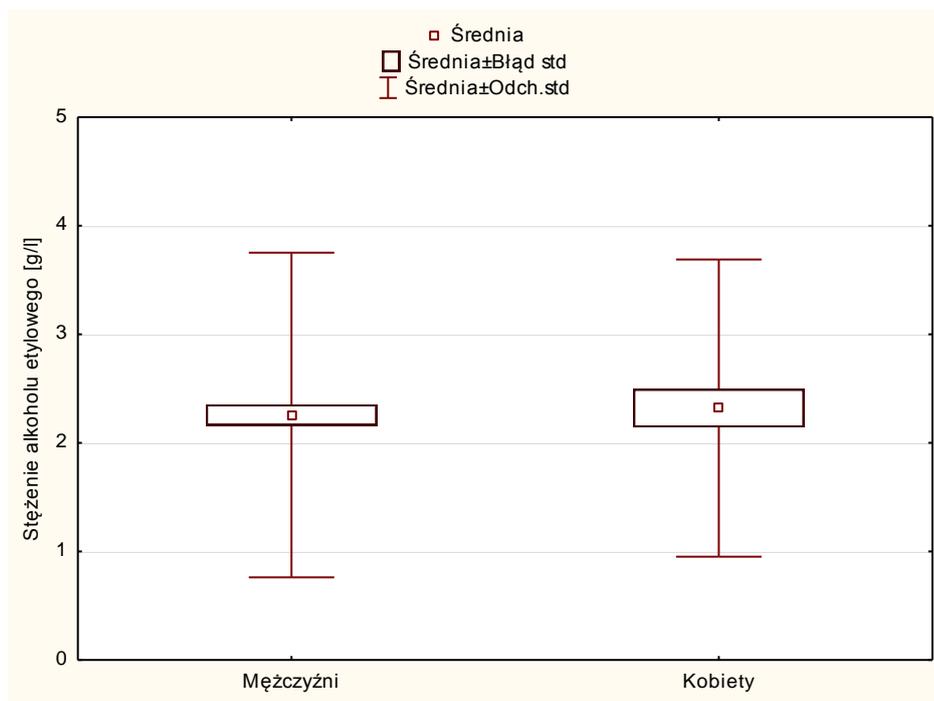
Tabela V. Stężenie alkoholu etylowego we krwi w grupie badanej, w podgrupie chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym (OZA) i alkoholowym zespołem abstynencyjnym (AZA)

Grupy chorych	Średnie stężenie etanolu [g/l]	\pm SD	Minimalne stężenie etanolu [g/l]	Maksymalne stężenie etanolu [g/l]	Mediana
Grupa OZA n=161	2,98	1,24	0,70	6,30	3,68
Grupa AZA n=138	1,44	1,27	0,00	4,91	2,50
Ogółem n=299	2,27	1,47	0,00	6,30	2,32

Objaśnienia:

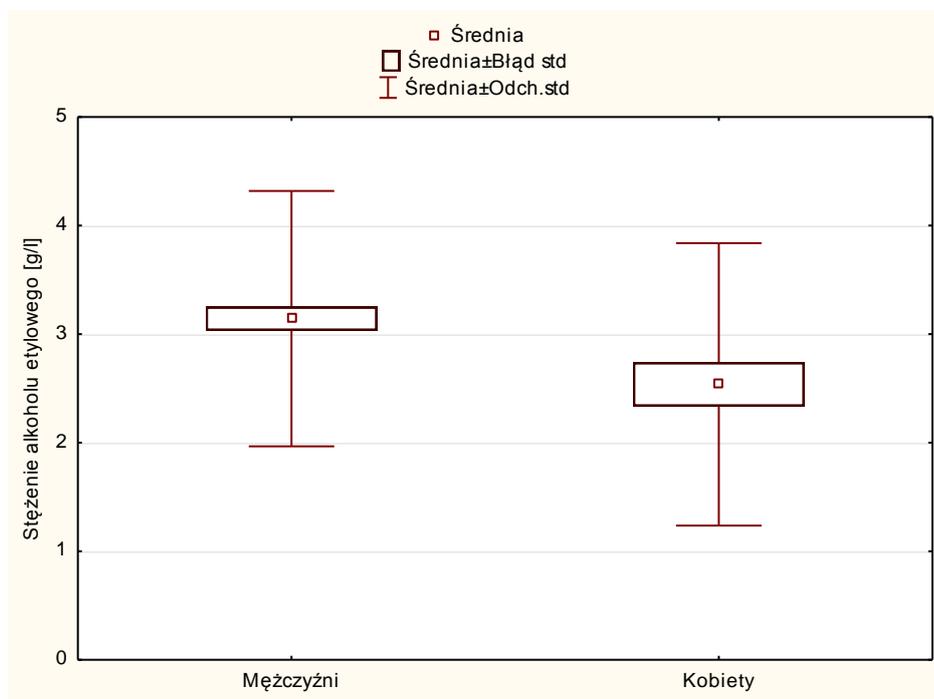
n – liczba chorych

Wartość stężenia etanolu we krwi kobiet i mężczyzn nie różniła się istotnie statystycznie - $2,32 \pm 1,37$ g/l vs. $2,26 \pm 1,49$ g/l, $p=0,9054$ (rycina 5).



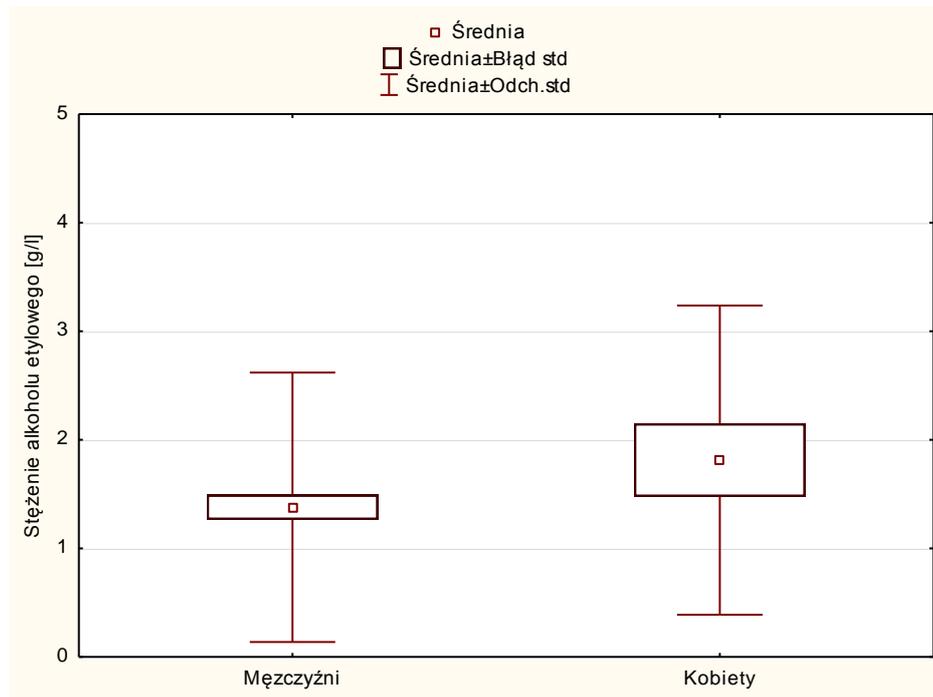
Rycina 5. Średnie stężenie etanolu we krwi w zależności od płci chorych w grupie badanej.

Wśród pacjentów z grupy z OZA stężenie etanolu we krwi mężczyzn było istotnie statystycznie wyższe niż u kobiet - $3,14 \pm 1,17 \text{ g/l}$ vs. $2,54 \pm 1,30 \text{ g/l}$, $p=0,0022$ (rycina 6).



Rycina 6. Średnie stężenie etanolu we krwi w zależności od płci chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym (OZA).

Różnicy takiej nie odnotowano w grupie chorych z AZA (rycina 7).



Rycina 7. Średnie stężenie etanolu we krwi w zależności od płci chorych z alkoholowym zespołem abstynencyjnym (AZA).

U chorych poniżej 18 roku życia średnie stężenie etanolu we krwi wynosiło $1,77 \pm 0,61 \text{ g/l}$ i wahało się od 1,1 do 3,0 g/l. We krwi badanych w wieku 31-60 lat było ono istotnie statystycznie wyższe niż u osób poniżej 18 roku życia ($p=0,0025$) i u chorych w wieku 18-30 lat ($p=0,0027$). Chorzy powyżej 60 roku życia charakteryzowali się alkoholemią istotnie wyższą niż najmłodszy ($p=0,0435$) (tabela VI).

Tabela VI. Stężenie etanolu we krwi chorych w wyróżnionych przedziałach wiekowych w zależności od przyczyny hospitalizacji w Oddziale Toksykologii Szpitala Miejskiego im. Franciszka Raszei w Poznaniu

Wiek [lata]	Stężenie etanolu [g/l]	Grupa AZA n=138	Grupa OZA n=161	Ogółem n=299
<18	Średnia (±SD)	-	1,77±0,61	1,77±0,61*
	Mediana	-	1,67	1,67
	Min. – Maks.	-	1,10-3,00	1,10-3,00
18-30	Średnia (±SD)	1,05±1,23	2,50±1,16	2,14±1,33
	Mediana	0,18	2,23	2,16
	Min. – Maks.	0,00-2,85	0,85-5,60	0,00-5,60
31-60	Średnia (±SD)	1,49±1,27	3,22±1,19	2,32±1,50* #
	Mediana	1,40	3,10	2,40
	Min. – Maks.	0,00-4,91	0,70-6,30	0,00-6,30
>60	Średnia (±SD)	1,10±1,35	3,42±1,34	2,26±1,77**
	Mediana	0,10	3,25	2,28
	Min. – Maks.	0,00-2,80	1,82-5,02	0,00-5,02

Objaśnienia:

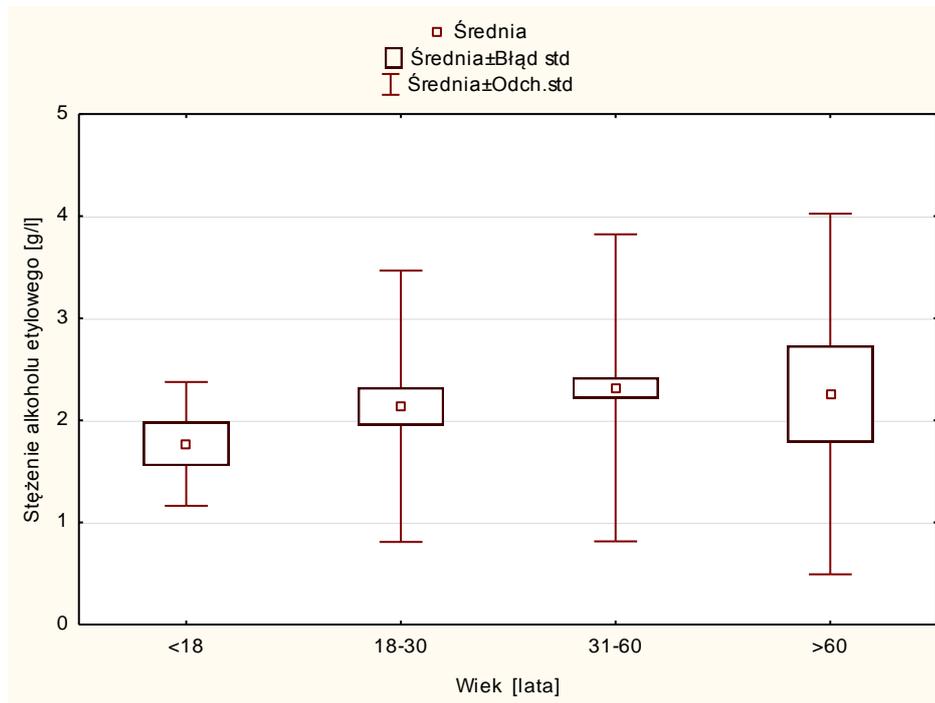
n - liczba chorych

* - różnica statystycznie istotna między chorymi w wieku 31-60 lat a młodszymi niż 18 lat, p=0,0025

*# - różnica statystycznie istotna między chorymi w wieku 31-60 lat a chorymi w wieku 18-30 lat, p=0,0027

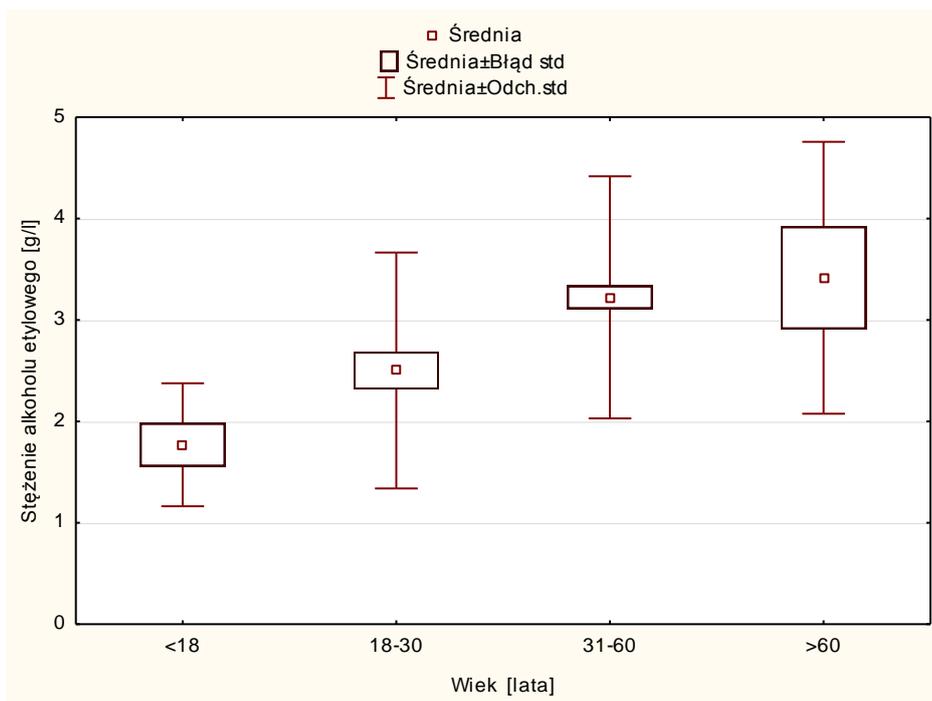
** - różnica statystycznie istotna między chorymi starszymi niż 60 lat a młodszymi niż 18 lat, p=0,0435

Stężenie alkoholu etylowego we krwi badanych z wydzielonych przedziałów wiekowych nie różniło się istotnie (rycina 8).



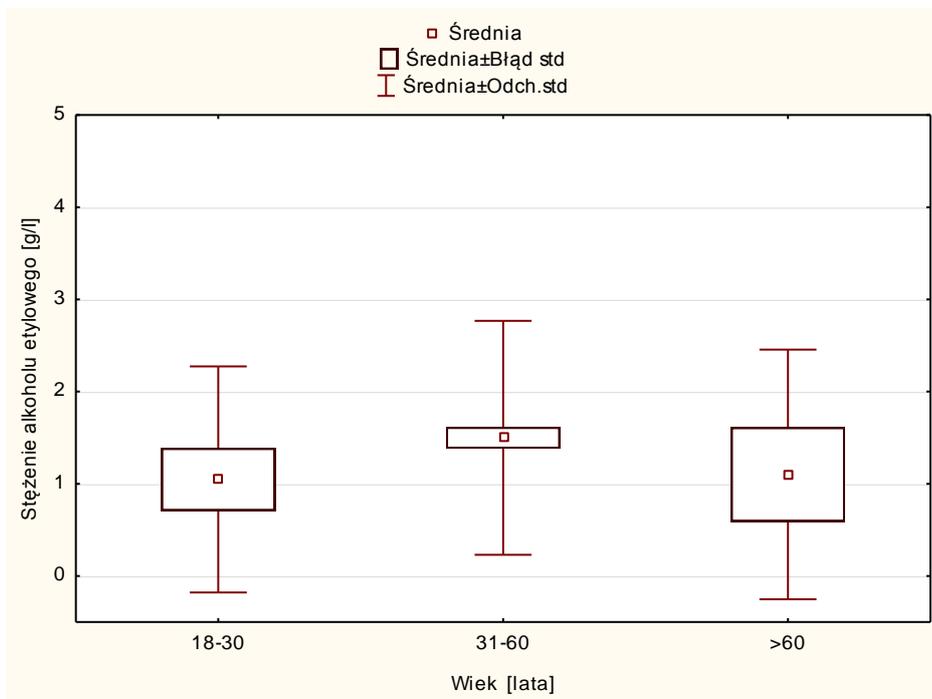
Rycina 8. Średnie stężenie etanolu we krwi chorych w zależności od wieku.

W grupie OZA średnie stężenie alkoholu etylowego we krwi chorych w wieku 31-60 lat było statystycznie wyższe niż u nieletnich ($p=0,0025$) i u osób w wieku 18-30 lat ($p=0,0026$) (rycina 9).



Rycina 9. Średnie stężenie etanolu we krwi chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym (OZA) w zależności od wieku

Nie stwierdzono istotnych różnic alkoholemii pomiędzy chorymi z wydzielonych przedziałów wiekowych w grupie AZA (rycina 10).



Rycina 10. Średnie stężenie etanolu we krwi chorych z alkoholowym zespołem abstynencyjnym (AZA) w zależności od wieku.

Analizując stężenie alkoholu etylowego we krwi w zależności od płci chorych z wydzielonych przedziałów wiekowych, stwierdzono, że było ono istotnie statystycznie wyższe u mężczyzn w wieku 18-30 lat niż u kobiet w tym wieku ($p=0,0041$). W pozostałych przedziałach wiekowych nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu alkoholu etylowego we krwi pomiędzy płciami (tabela VII).

Tabela VII. Stężenie etanolu we krwi chorych w wyróżnionych przedziałach wiekowych w zależności od płci

Wiek [lata]	Stężenie etanolu [g/l]	Kobiety n=60	Mężczyźni n=239
<18	Średnia (\pm SD)	1,63 \pm 0,45	2,01 \pm 0,86
	Mediana	1,73	1,60
	Min.- Maks.	1,10-2,18	1,42-3,00
18-30	Średnia (\pm SD)	1,74 \pm 0,78*	2,31 \pm 1,49
	Mediana	1,67	2,35
	Min.- Maks.	0,00-3,20	0,00-5,60
31-60	Średnia (\pm SD)	2,65 \pm 1,46	2,25 \pm 1,51
	Mediana	2,90	2,35
	Min.- Maks.	0,00-5,43	0,00-6,30
>60	Średnia (\pm SD)	2,56 \pm 3,48	2,21 \pm 1,60
	Mediana	2,56	2,28
	Min.- Maks.	0,00-4,79	0,00-5,02

Objaśnienia:

n - liczba chorych

* - różnica statystycznie istotna między kobietami a mężczyznami, $p=0,0041$

Z badanych wyodrębniono 226 chorych uzależnionych od alkoholu, co stanowiło 75,59%. Zaliczono do nich 88 osób hospitalizowanych z powodu ostrego zatrucia etanolem, co stanowiło 54,66% tej grupy, a także wszystkich pacjentów leczonych z powodu zespołu abstynencyjnego.

U chorych z ostrym zatruciem, stężenie etanolu we krwi osób uzależnionych od alkoholu było znamienne wyższe niż u nieuzależnionych ($p=0,0032$). Alkoholemia

u uzależnionych i nieuzależnionych chorych z grupy OZA była istotnie statystycznie wyższa, niż u osób z grupy AZA (tabela VIII).

Tabela VIII. Stężenie etanolu we krwi chorych uzależnionych od alkoholu i nieuzależnionych z ostrym zatruciem (OZA) oraz z objawami abstynencyjnymi (AZA)

Stężenie etanolu [g/l]	Chorzy uzależnieni z grupy OZA n=88	AZA n=138	Chorzy nieuzależnieni z grupy OZA n=73
Średnia (\pm SD)	3,54 \pm 1,10*	1,44 \pm 1,27	2,32 \pm 1,05**
Mediana	3,35	1,39	2,08
Min.-Maks.	1,50-6,30	0,00-4,91	0,70-5,60

Objaśnienia:

n - liczba chorych

* - różnica statystycznie istotna między chorymi uzależnionymi z grupy OZA a grupą AZA, $p < 0,0001$

** - różnica statystycznie istotna między chorymi nieuzależnionymi z grupy OZA a grupą AZA, $p < 0,0001$

Średnie stężenie alkoholu etylowego we krwi nieuzależnionych mężczyzn z ostrym zatruciem było istotnie statystycznie wyższe niż u kobiet. W grupie chorych uzależnionych nie stwierdzono różnicy w wartości alkoholemii pomiędzy płciami (tabela IX).

Tabela IX. Stężenie etanolu we krwi uzależnionych od alkoholu i nieuzależnionych chorych z ostrym zatruciem (OZA) w zależności od płci

Grupa OZA n=161	Stężenie etanolu [g/l]	Kobiety	Mężczyźni
Chorzy uzależnieni n=88	Średnia (\pm SD)	3,58 \pm 1,16	3,53 \pm 1,09
	Mediana	3,30	3,38
	Min.-Maks.	1,57-5,43	1,50-6,30
Chorzy nieuzależnieni n=73	Średnia (\pm SD)	1,83 \pm 0,84	2,57 \pm 1,07*
	Mediana	1,57	2,37
	Min.-Maks.	0,85-4,80	0,70-5,60

Objaśnienia:

n - liczba chorych

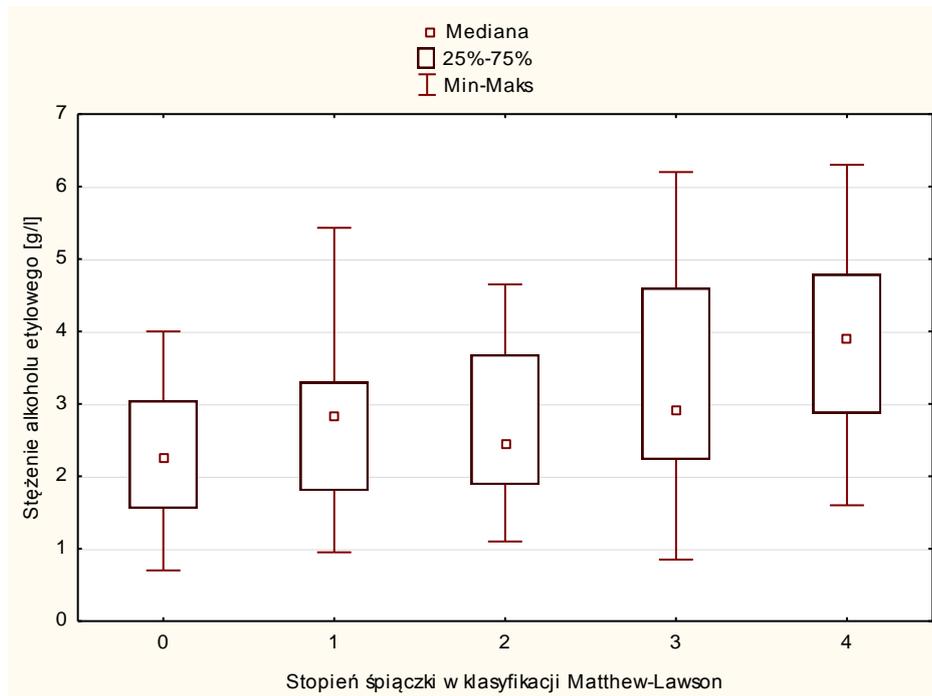
* - różnica statystycznie istotna między kobietami a mężczyznami, $p = 0,0035$

4.2.3. Alkoholemia a objawy kliniczne ostrego zatrucia etanolem

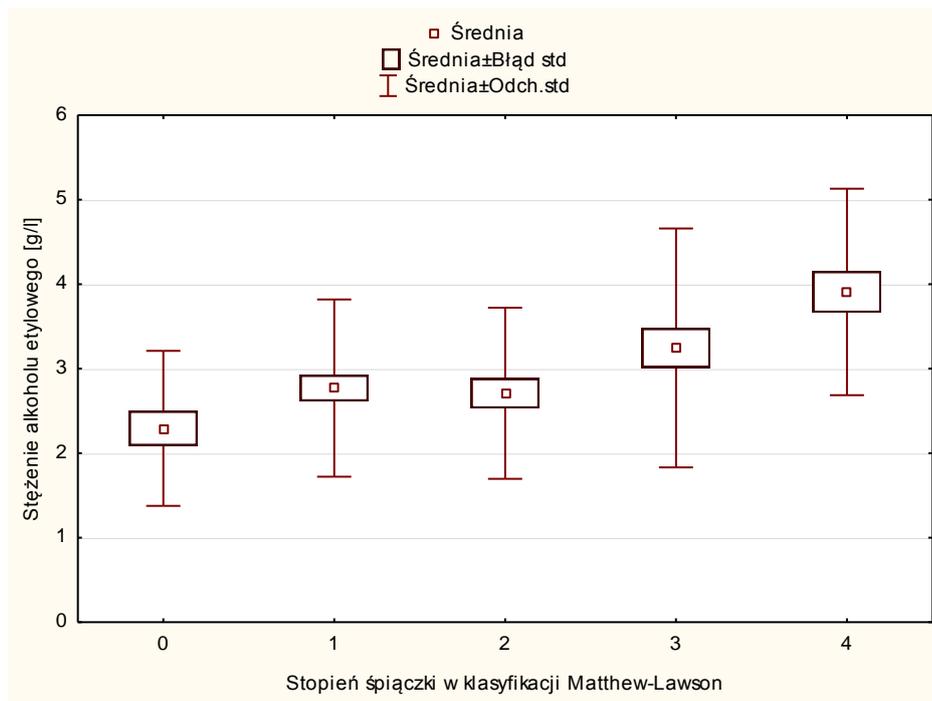
4.2.3.1. Alkoholemia a głębokość śpiączki w klasyfikacji Matthew-Lawson

W grupie badanej najliczniej reprezentowani byli chorzy w I (46) i III (37) stopniu śpiączki, u których średnie stężenie etanolu we krwi wynosiło odpowiednio $2,77 \pm 1,05$ oraz $3,25 \pm 1,41$ g/l i mieściło się w zakresach 0,95-5,43 g/l i 0,85-6,20 g/l. U 33 osób w II stopniu śpiączki alkoholemia miała wartość od 1,10-4,65 g/l, średnio $2,71 \pm 1,01$ g/l. Odnotowano 25 chorych w IV stopniu śpiączki i 20 osób przytomnych w 0 stopniu śpiączki w przyjętej skali. U chorych z 0 stopniem śpiączki średnie stężenie alkoholu etylowego we krwi wynosiło $2,29 \pm 0,92$ g/l i mieściło się w zakresie od 0,70 do 4,00 g/l. Alkoholemia u chorych w arefleksji lub patologicznymi objawami neurologicznymi, czyli w IV stopniu śpiączki, wynosiła od 1,60-6,30 g/l, średnio $3,91 \pm 1,22$ g/l.

Średnie stężenie alkoholu etylowego we krwi chorych w 0, I, II i III stopniu śpiączki nie różniło się istotnie. U chorych w IV stopniu śpiączki stwierdzono istotnie wyższą alkoholemię niż u osób w 0 ($p=0,0001$), I ($p=0,0043$) i II ($p=0,0021$) stopniu śpiączki w przyjętej skali (rycina 11 i 12).

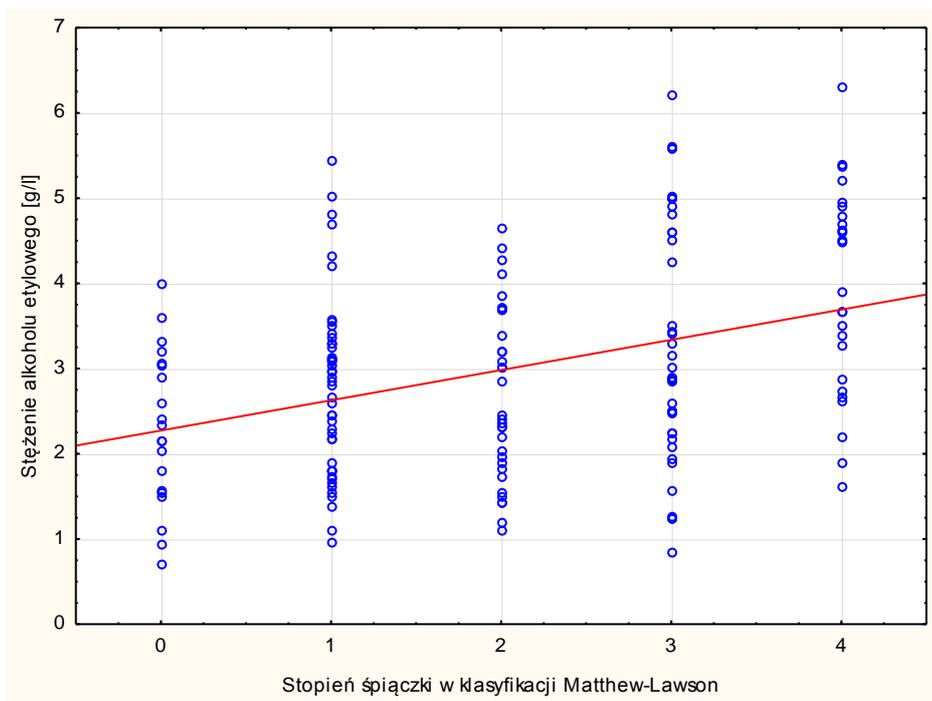


Rycina 11. Stężenie etanolu we krwi chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym (OZA) w poszczególnych stopniach śpiączki w klasyfikacji Matthew-Lawson. Wartości minimalne, maksymalne i mediana.



Rycina 12. Stężenie etanolu we krwi chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym (OZA) w poszczególnych stopniach śpiączki w klasyfikacji Matthew-Lawson. Wartości średnie.

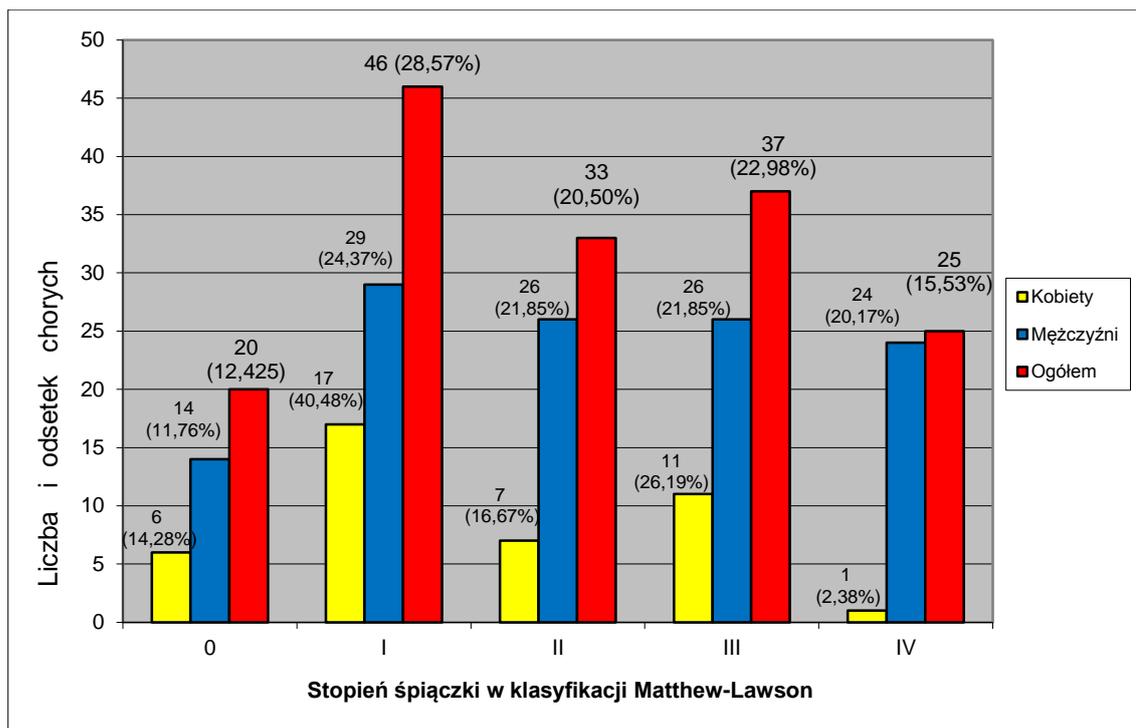
W grupie chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym stwierdzono istnienie korelacji dodatniej pomiędzy stężeniem etanolu we krwi a nasileniem śpiączki w klasyfikacji Matthew-Lawson – współczynnik korelacji Spearmana $R_s=0,3348$; $p<0,0001$ (rycina 13).



Rycina 13. Korelacja pomiędzy stężeniem etanolu we krwi chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym (OZA) a stopniem śpiączki w klasyfikacji Matthew-Lawson.

Zależność taką stwierdzono także w grupie mężczyzn, którzy stanowili 73,91% tej populacji.

Na rycinie 14 przedstawiono strukturę śpiączki w klasyfikacji Matthew-Lawson w zależności od płci chorych z ostrym zatruciem etanolem.



Rycina 14. Struktura śpiączki w klasyfikacji Matthew-Lawson u chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym (OZA) w zależności od płci.

U mężczyzn w IV stopniu śpiączki stężenie etanolu we krwi było istotnie wyższe niż u chorych w 0 ($p=0,0007$), I ($p=0,0062$) i II ($p=0,0159$) stopniu. Chorzy w śpiączce stopnia III mieli alkoholemie wyższe niż w stopniu 0 ($p=0,0041$) i I ($p=0,0352$). Nie stwierdzono istotnych różnic w wartości stężenia alkoholu etylowego u mężczyzn w pozostałych stopniach śpiączki. U kobiet różnic takich nie odnotowano wcale.

W grupie chorych w III stopniu śpiączki, mężczyźni mieli istotnie statystycznie wyższą alkoholemię niż kobiety ($p=0,0069$). W pozostałych stopniach śpiączki nie stwierdzono istotnych różnic stężenia etanolu we krwi pomiędzy płciami.

Wartości alkoholemii w poszczególnych stopniach śpiączki w klasyfikacji Matthew-Lawson w zależności od płci chorych zestawiono w tabeli X.

Tabela X. Stężenie etanolu we krwi w poszczególnych stopniach śpiączki w klasyfikacji Matthew-Lawson w zależności od płci chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym (OZA)

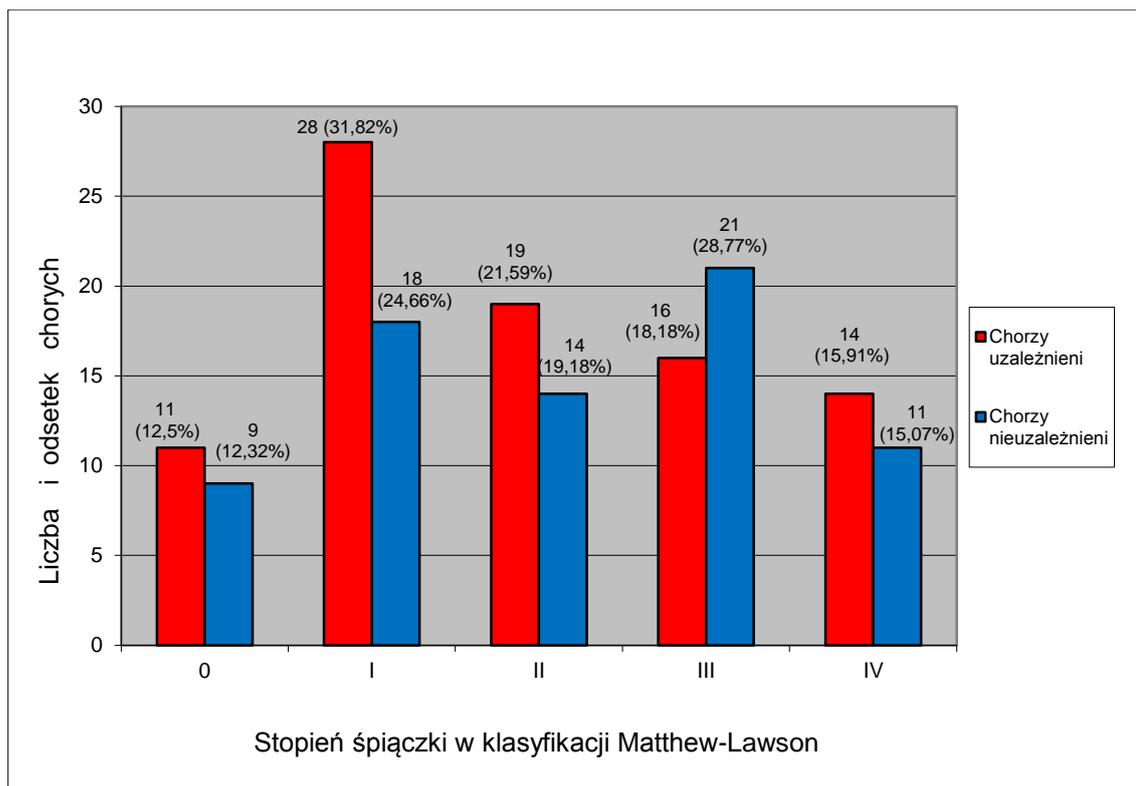
Płeć	Stężenie etanolu [g/l]	Stopień śpiączki w klasyfikacji Matthew-Lawson				
		0	I	II	III	IV
Kobiety n=42	Średnia (±SD)	2,51±0,89	2,74±1,42	2,05±0,75	2,31±1,41*	5,20±0,00
	Mediana	2,53	2,39	1,89	2,08	5,20
	Min.-Maks.	1,54-3,60	0,95-5,43	1,10-3,20	0,85-5,01	5,20-5,20
Mężczyźni n=119	Średnia (±SD)	2,20±0,95	2,79±0,79	2,89±1,01	3,64±1,24	3,85±1,22
	Mediana	2,24	2,84	3,00	3,35	3,78
	Min.-Maks.	0,70-4,00	1,62-4,80	1,20-4,65	1,90-6,20	1,60-6,30

Objaśnienia:

n - liczba chorych

* - różnica statystycznie istotna między kobietami a mężczyznami, p=0,0069

Grupa uzależnionych od alkoholu chorych z ostrym zatruciem etanolem nie różniła się istotnie statystycznie nasileniem śpiączki w klasyfikacji Matthew-Lawson od chorych niezależnionych (p=0,3973) (rycina 15).



Rycina 15. Śpiączka w klasyfikacji Matthew-Lawson u uzależnionych i niezależnych od alkoholu chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym (OZA).

W badaniu ocenie poddano wpływ uzależnienia na zależność obrazu klinicznego ostrego zatrucia etanolem od jego stężenia we krwi. Chorzy uzależnieni i niezależni z podgrupy z ostrym zatruciem nie różnili się znacząco ciężkością intoksykacji - nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu śpiączki ($p=0,3973$). U chorych w tym samym stanie klinicznym, czyli w tym samym stopniu śpiączki, u uzależnionych stężenie etanolu było istotnie wyższe niż u niezależnych. Prawidłowość tę obserwowano we wszystkich stopniach śpiączki wg klasyfikacji Matthew-Lawson (p od $<0,0001$ do $0,0048$) (tabela XI).

Tabela XI. Porównanie stężenia etanolu we krwi uzależnionych i nieuzależnionych chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym (OZA) w poszczególnych stopniach śpiączki w klasyfikacji Matthew-Lawson

Stopień śpiączki	Uzależnienie	Stężenie etanolu [g/l]	Istotność statystyczna
0	Tak	2,89±0,68	p=0,0002
	Nie	1,56±0,57	
I	Tak	3,29±0,91	p<0,0001
	Nie	1,97±0,70	
II	Tak	3,12±0,95	p=0,0048
	Nie	2,15±0,83	
III	Tak	4,07±1,24	p=0,0011
	Nie	2,62±1,22	
IV	Tak	4,50±0,96	p=0,0039
	Nie	3,16±1,13	

W grupie chorych uzależnionych od alkoholu, u chorych w IV stopniu śpiączki stężenie etanolu we krwi było istotnie wyższe niż u chorych w śpiączce stopnia 0 (p=0,0019), I (p=0,0119) i II (p=0,0029). Stężenie etanolu u chorych w III stopniu śpiączki było wyższe niż u chorych w 0 (p=0,0428). Nie stwierdzono istotnych różnic w wartości alkoholemii pomiędzy chorymi w pozostałych stopniach śpiączki.

W grupie osób nieuzależnionych od alkoholu, u chorych w IV stopniu śpiączki stwierdzono istotnie wyższą alkoholemię niż u chorych w stopniu 0 (p=0,0067) i I (p=0,0382). W pozostałych stopniach śpiączki różnic nie odnotowano.

Istotnie wyższą alkoholemię stwierdzono także w obrębie płci - stężenie alkoholu etylowego we krwi uzależnionych mężczyzn i uzależnionych kobiet, było istotnie statystycznie wyższe niż u nieuzależnionych (p=0,0407 i p=0,0098).

4.2.3.2. Alkoholemia a ostra niewydolność oddechowa

Ostrą niewydolność oddechową stwierdzono u 13 (8,07%) chorych z grupy OZA, w tym u 6 uzależnionych od alkoholu (6,82%) oraz u 7 nieuzależnionych (9,59%). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania ostrej niewydolności oddechowej pomiędzy chorymi uzależnionymi i nieuzależnionymi od alkoholu hospitalizowanymi z powodu ostrej intoksykacji ($p=0,5709$).

Ostrej niewydolności oddechowej nie stwierdzono u żadnego chorego w 0 i I stopniu śpiączki. Objaw ten wystąpił u 6 (16,22%) chorych w III i 6 (24,0%) chorych w IV stopniu śpiączki. Dane dotyczące występowania ostrej niewydolności oddechowej u chorych w poszczególnych stopniach śpiączki przedstawiono w tabeli XII.

Tabela XII. Ostra niewydolność oddechowa u chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym (OZA) w poszczególnych stopniach śpiączki w klasyfikacji Matthew-Lawson

Chorzy z OZA	Stopień śpiączki w klasyfikacji Matthew-Lawson				
	0	I	II	III	IV
Liczba chorych	20	46	33	37	25
Liczba chorych z ostrą niewydolnością oddechową	0	0	1	6	6
Odsetek ostrej niewydolności oddechowej [%]	-	-	3,03	16,22	24,00

U chorych, u których rozwinęła się ostra niewydolność oddechowa, stwierdzono istotnie wyższy stopień śpiączki w klasyfikacji Matthew-Lawson niż u pacjentów u których stan ten nie wystąpił ($p<0,0001$). Różnicę tę odnotowano zarówno w grupie osób uzależnionych ($p=0,0068$) jak i nieuzależnionych od alkoholu ($p=0,0034$).

Średnie stężenie alkoholu etylowego we krwi chorych, u których stwierdzono ostrą niewydolność oddechową wynosiło $3,41\pm 1,54$ g/l. Zaburzenie to rozpoznawano u chorych z alkoholemią od 1,26 do 6,30 g/l, z medianą wynoszącą 3,00 g/l (tabela XIII).

Tabela XIII. Ostra niewydolność oddechowa a stężenie etanolu we krwi u chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym (OZA)

Chorzy z OZA		Liczba (odsetek chorych [%])	Stężenie etanolu [g/l]			
			Średnie (±SD)	Minimalne	Maksymalne	Mediana
Niewydolność oddechowa	NIE	148 (91,93)	2,95±1,20	0,70	6,20	2,89
	TAK	13 (8,07)	3,41±1,54	1,26	6,30	3,00
Ogółem		161 (100)	2,98±1,24	0,70	6,30	2,90

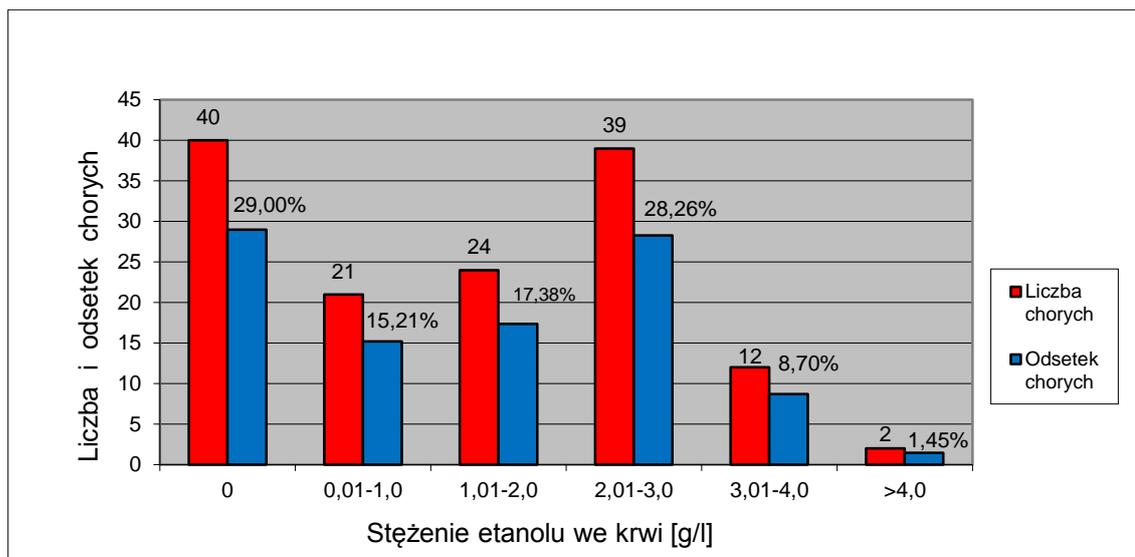
Stężenie alkoholu we krwi chorych z ostrą niewydolnością oddechową nie różniło się istotnie od wartości alkoholemii stwierdzonej u pacjentów, u których zaburzenia tego nie rozpoznano ($p=0,10530$).

Zbadano także wpływ uzależnienia od alkoholu na stężenie, przy którym doszło do wystąpienia ostrej niewydolności oddechowej. U chorych uzależnionych od alkoholu zaburzenie to stwierdzono przy średnim stężeniu etanolu we krwi wynoszącym $4,24\pm 1,52$ g/l, a u niezależnych przy $2,70\pm 1,23$ g/l. Różnica pomiędzy tymi wartościami nie była istotna statystycznie ($p=0,0681$).

U chorych bez ostrej niewydolności oddechowej, alkoholemie uzależnionych były istotnie statystycznie wyższe niż niezależnych ($p<0,0001$). Zarówno u uzależnionych jak i niezależnych od alkoholu chorych z ostrym zatruciem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartości alkoholemii pomiędzy osobami, u których rozwinęła się i nie rozwinęła ostra niewydolność oddechowa ($p=0,1054$ i $p=0,3228$).

4.2.4. Alkoholemia a objawy kliniczne alkoholowego zespołu abstynencyjnego

Średnie stężenie etanolu we krwi chorych z alkoholowym zespołem abstynencyjnym wynosiło $1,44 \pm 1,27$ g/l. W grupie tej, liczba chorych, u których objawy abstynencyjne wystąpiły po spadku alkoholemii do wartości 2,01-3,00 g/l była niemal tak samo duża, jak grupa pacjentów z zerową alkoholemią (39 vs. 40). U 21 chorych stwierdzono stężenie alkoholu etylowego z zakresu 0,01-1,00 g/l, u 12 od 3,01 do 4,00 g/l, a u 2 ponad 4,0 g/l (rycina 16).

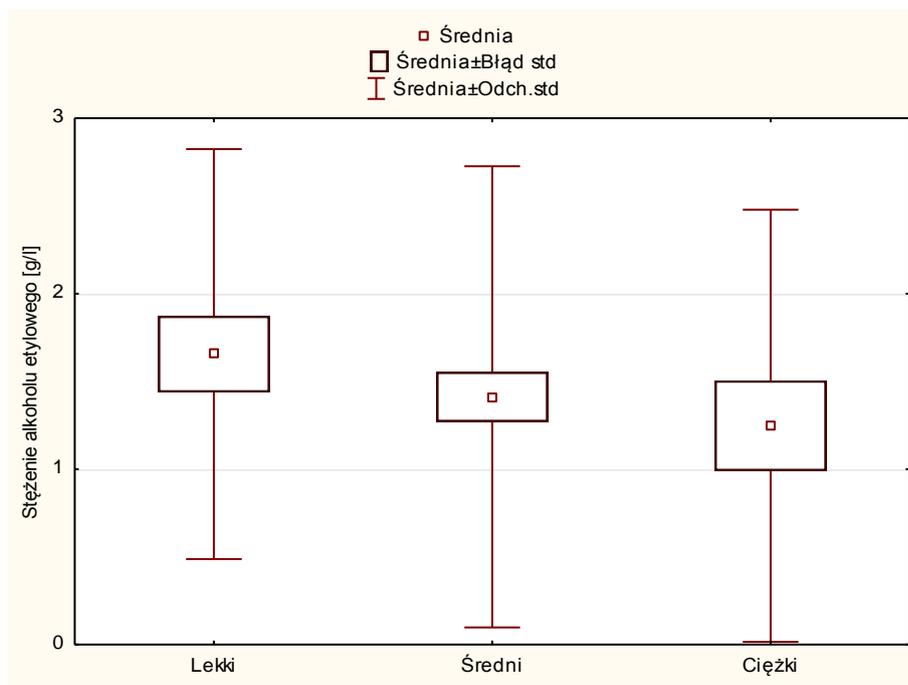


Rycina 16. Stężenie etanolu we krwi chorych z alkoholowym zespołem abstynencyjnym (AZA).

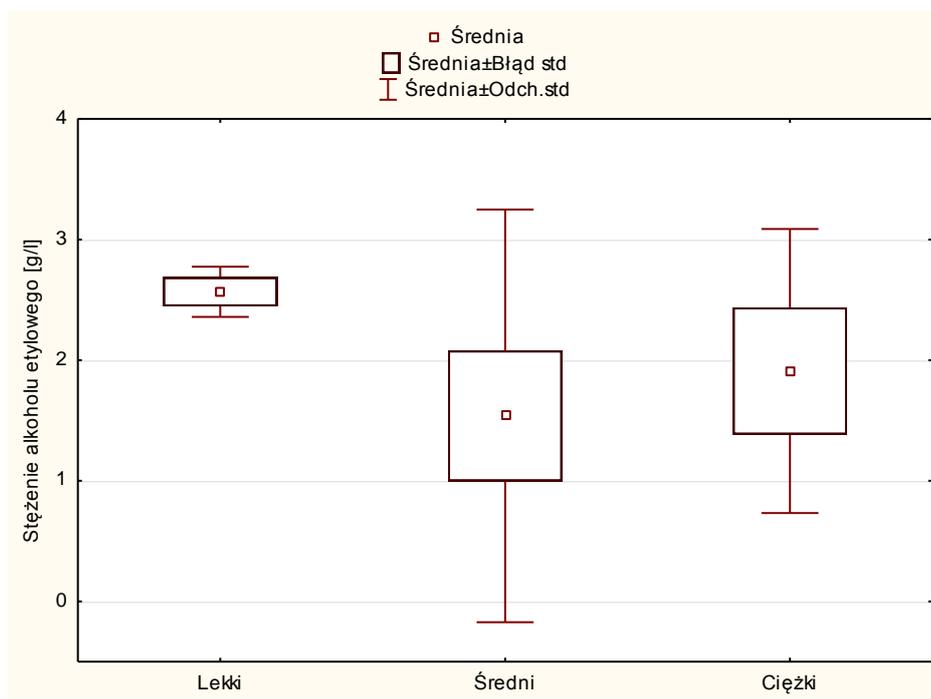
U 26 chorych stwierdzono lekki stopień nasilenia objawów abstynencyjnych w skali NOWA. U 76 osób były one wyrażone w stopniu średnim, a u 18 w ciężkim.

Średnie stężenie etanolu we krwi chorych z lekkim stopniem zespołu abstynencyjnego wynosiło $1,66 \pm 1,17$ g/l, ze średnim - $1,41 \pm 1,31$ g/l, a ciężkim - $1,24 \pm 1,23$ g/l.

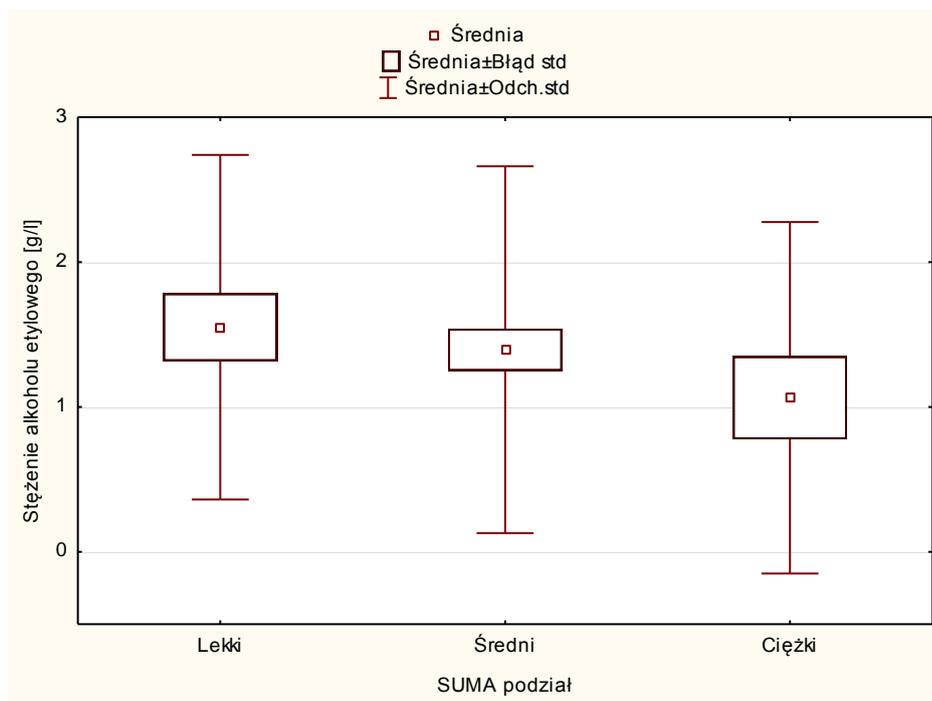
Nie stwierdzono różnicy w wartości alkoholemii pomiędzy chorymi w poszczególnych stopniach ciężkości objawów abstynencyjnych w skali NOWA w całej grupie AZA ($p=0,4244$) (rycina 17), u kobiet ($p=0,8068$) (rycina 18), ani u mężczyzn ($p=0,3808$) (rycina 19).



Rycina 17. Średnie stężenie etanolu we krwi chorych z lekkim, średnim i ciężkim stopniem zespołu abstynencyjnego w skali NOWA.

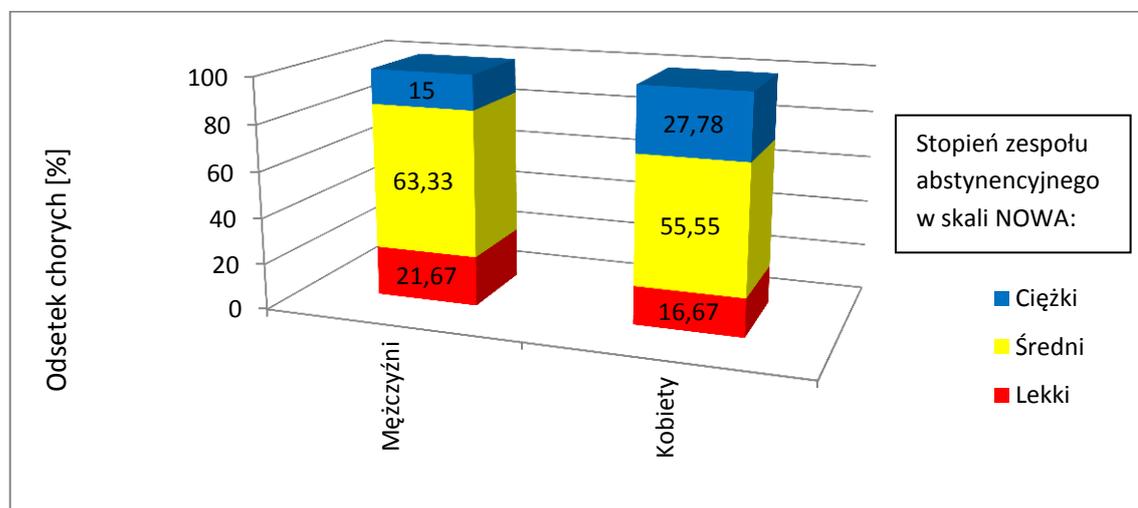


Rycina 18. Średnie stężenie etanolu we krwi kobiet z lekkim, średnim i ciężkim stopniem zespołu abstynencyjnego w skali NOWA.



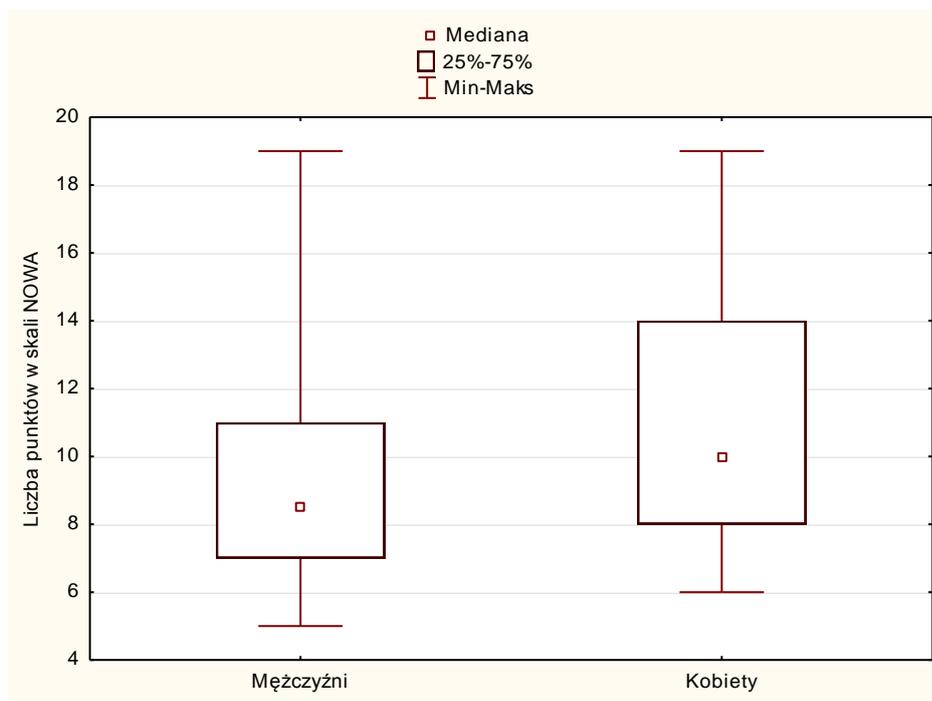
Rycina 19. Średnie stężenie etanolu we krwi mężczyzn z lekkim, średnim i ciężkim stopniem zespołu abstynencyjnego w skali NOWA.

Na rycinie 20 przedstawiono nasilenie alkoholowego zespołu abstynencyjnego w skali NOWA w zależności od płci chorych.



Rycina 20. Nasilenie alkoholowego zespołu abstynencyjnego w skali NOWA w zależności od płci chorych.

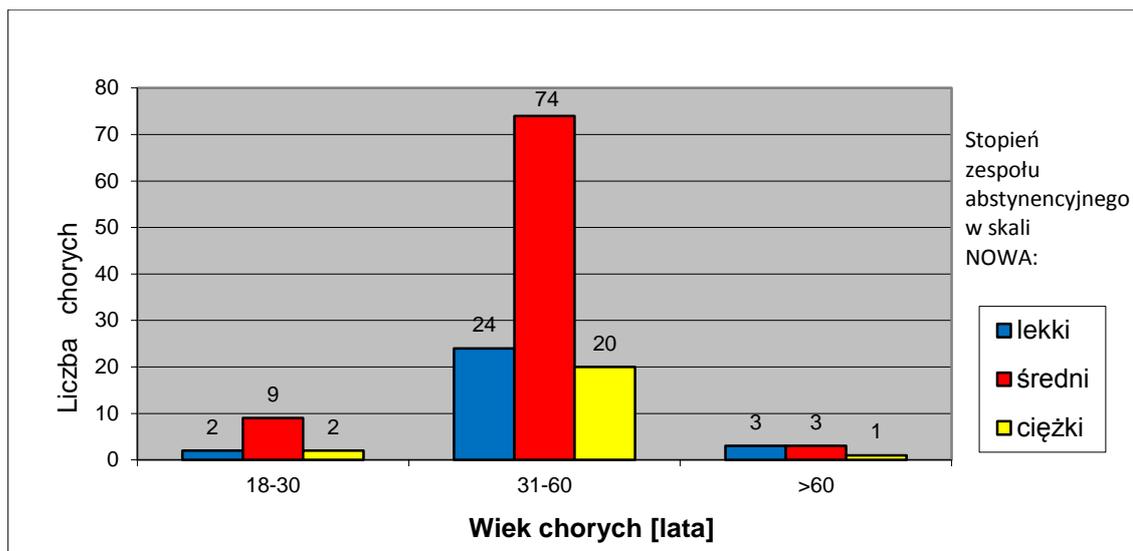
Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu ciężkości zespołu abstynencyjnego w skali NOWA pomiędzy kobietami a mężczyznami z grupy AZA ($p=0,0671$) (rycina 21).



Rycina 21. Liczba punktów w skali NOWA w zależności od płci chorych z alkoholowym zespołem abstynencyjnym (AZA).

Nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem etanolu we krwi a nasileniem objawów abstynencyjnych w całej grupie AZA ($p=0,1853$), u kobiet ($p=0,4546$), ani u mężczyzn ($p=0,2013$).

Na rycinie 22 przedstawiono nasilenie alkoholowego zespołu abstynencyjnego w skali NOWA w zależności od wieku.

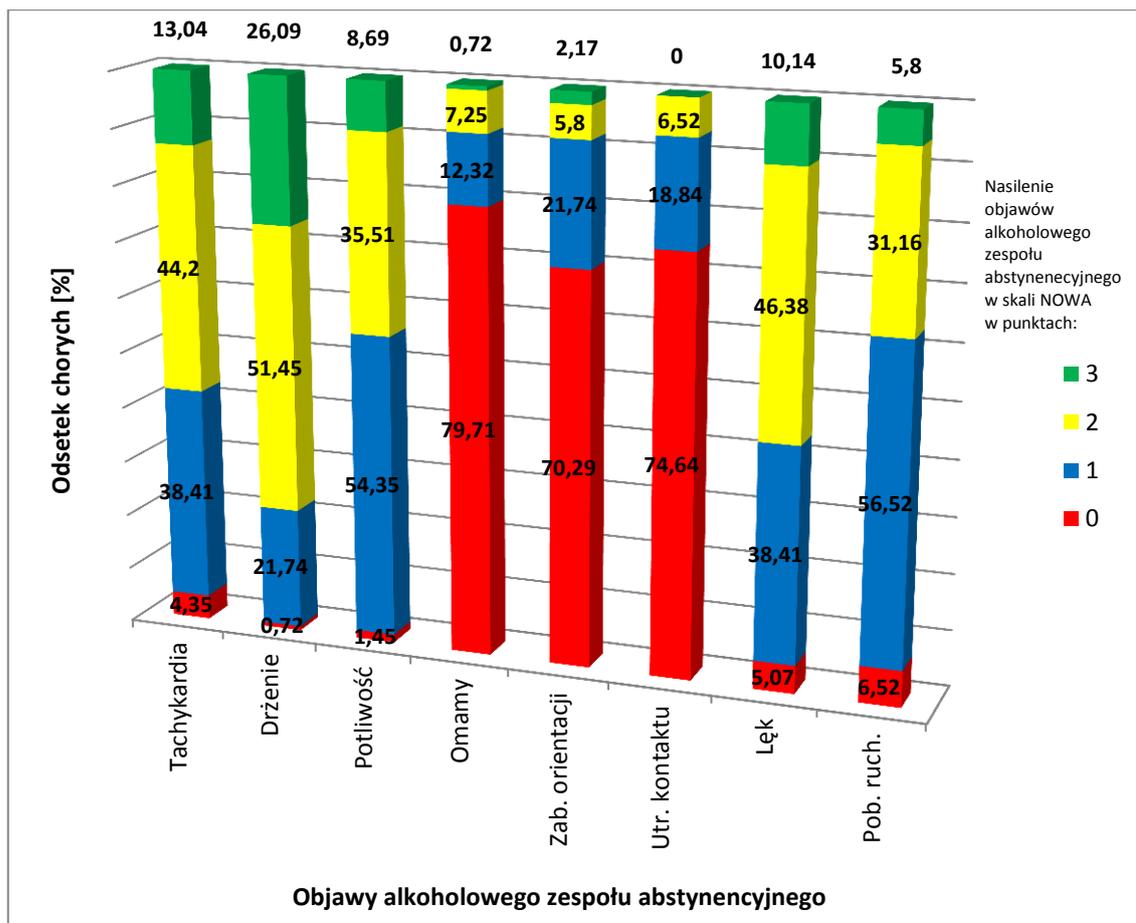


Rycina 22. Nasilenie alkoholowego zespołu abstynencyjnego w skali NOWA w zależności od wieku chorych.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w średniej liczbie punktów w skali NOWA pomiędzy chorymi w wydzielonych przedziałach wiekowych, czyli w wieku 18-30, 31-60 i ponad 60 lat ($p=0,4424$).

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wiekiem chorych z podgrupy AZA a stopniem ciężkości zespołu abstynencyjnego ($p=0,5671$), ani wśród kobiet ($p=0,5091$), ani wśród mężczyzn ($p=0,3445$). Korelacji takiej nie wykazano również w obrębie poszczególnych przedziałów wiekowych 18-30 ($p=0,9238$), 31-60 ($p=0,3328$), >60 lat ($p=0,2694$).

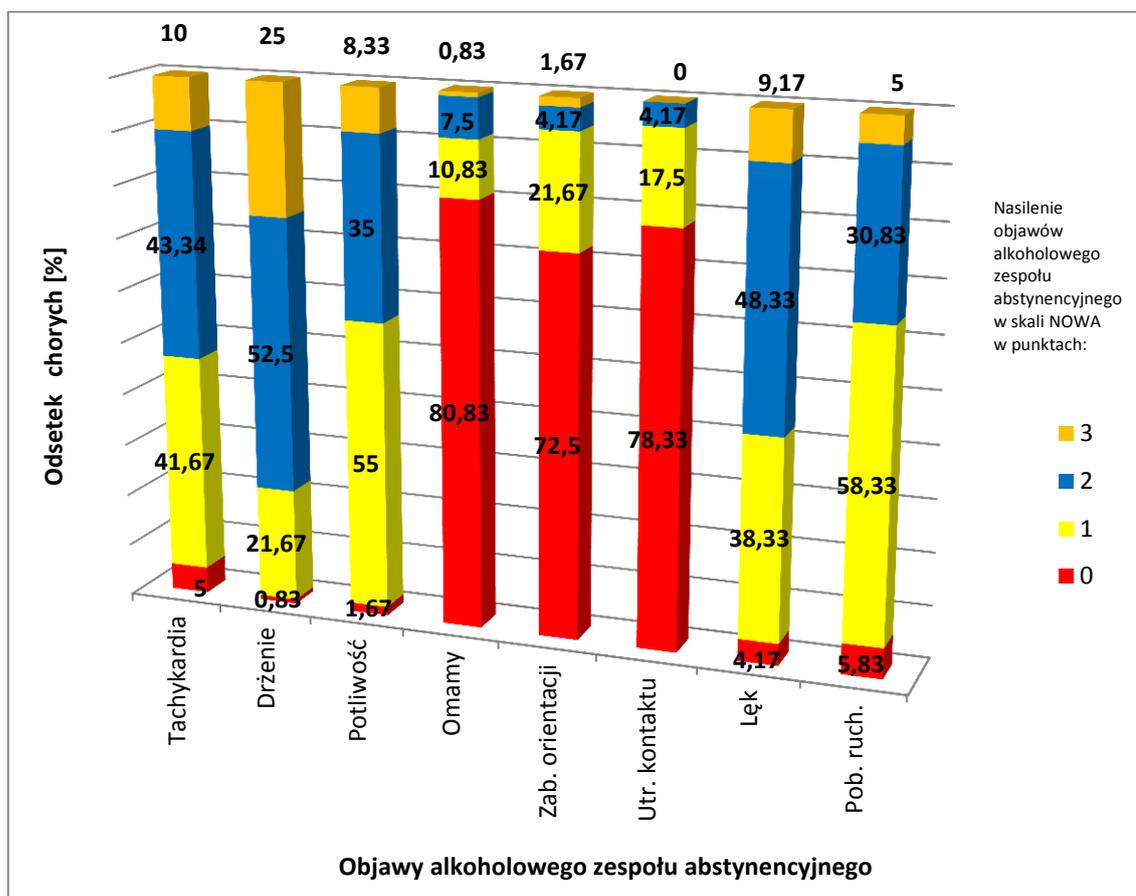
Najczęściej odnotowywanymi objawami AZA było drżenie (99,27%), potliwość (98,55%), tachykardia (95,65%) i pobudzenie ruchowe (93,48%). Najrzadziej stwierdzano zaburzenia sfery psychicznej, jak omamy (20,29%), utrudnienie kontaktu (25,36%) i zaburzenia orientacji (29,71%) (rycina 23).



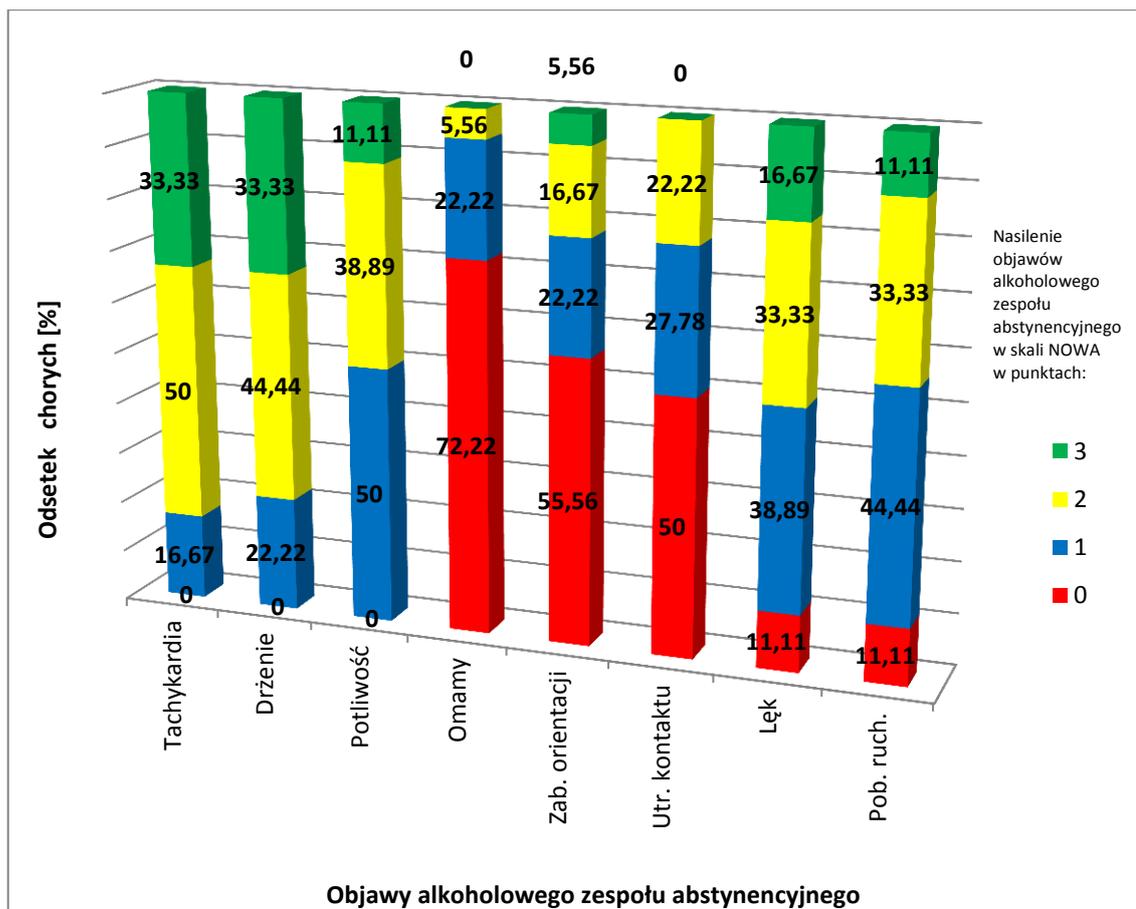
Rycina 23. Nasilenie objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego według punktacji w skali NOWA u chorych z podgrupy AZA.

Analiza statystyczna wykazała, że istniały istotnie statystycznie różnice w nasileniu tachykardii ($p=0,0029$) i utrudnionego kontaktu ($p=0,0053$) pomiędzy mężczyznami a kobietami z podgrupy AZA. Różnic takich nie stwierdzono dla pozostałych objawów zespołu abstynencyjnego.

Na rycinach 24 i 25 przedstawiono nasilenie objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego według punktacji w skali NOWA u mężczyzn i kobiet z grupy AZA.



Rycina 24. Nasilenie objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego w skali NOWA u mężczyzn z podgrupy AZA.



Rycina 25. Nasilenie objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego w skali NOWA u kobiet z podgrupy AZA.

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem etanolu we krwi a nasileniem objawów abstynencyjnych w całej grupie AZA ($p=0,1853$), u kobiet ($p=0,4546$), ani u mężczyzn ($p=0,2013$). Korelacji nie wykazano również w obrębie wyróżnionych przedziałów wiekowych 18-30 ($p=0,9238$), 31-60 ($p=0,3328$) i ponad 60 lat ($p=0,2694$).

4.2.5. Wyniki badań laboratoryjnych pacjentów

W badaniu przeanalizowano stężenie glukozy w osoczu chorych. Średnie jej stężenie mieściło się w normie glikemii przygodnej i wynosiło $113,54 \pm 27,01$ mg/dl, a jej wartości wahały się od 56 do 220 mg/dl. Grupa chorych z ostrym zatruciem nie różniła się stężeniem glukozy w osoczu od osób z alkoholowym zespołem abstynencyjnym ($p=0,2275$) (tabela XIV).

Hipoglikemię stwierdzono u 1 chorego hospitalizowanego z powodu ostrego zatrucia etanolem, co stanowiło 0,33% badanych. Hiperglikemię odnotowano u 7 chorych (2,34%), w tym u 1 (0,62%) z ostrą intoksykacją, u którego rozpoznano uzależnienie od alkoholu, i u 6 (4,35%) z objawami abstynencyjnymi. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w występowaniu hiperglikemii u uzależnionych i nieuzależnionych pacjentów z ostrym zatruciem etanolem ($p=1,0000$).

Tabela XIV. Stężenie glukozy w osoczu krwi oraz stężenie sodu i potasu w surowicy krwi chorych z ostrym zatruciem etanolem (OZA) i alkoholowym zespołem abstynencyjnym (AZA)

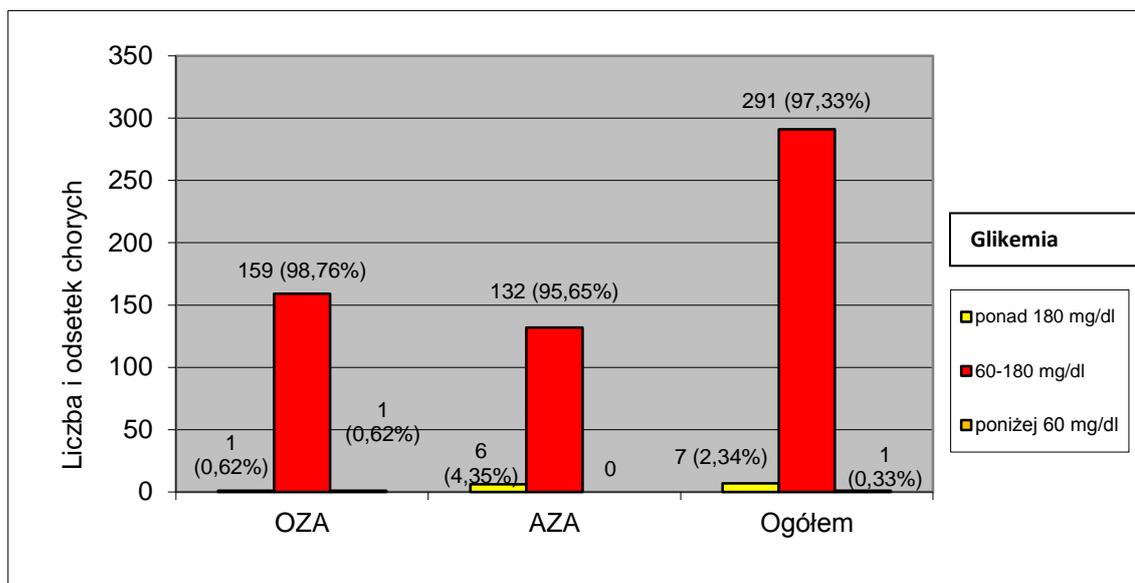
Parametry	OZA n=161	AZA n=138	Ogółem n= 299
Stężenie glukozy w osoczu [mg/dl]			
Średnia (\pm SD)	110,86 \pm 23,84	116,68 \pm 30,10	113,54 \pm 27,01
Mediana	106,0	108,0	107
Min.- Maks.	56,0-220,0	69,0-219,0	56,0-220,0
Stężenie sodu w surowicy [mmol/l]			
Średnia (\pm SD)	141,02 \pm 4,90*	138,90 \pm 4,92	140,05 \pm 5,01
Mediana	141,0	139	140
Min.- Maks.	130,5-155,0	125,0-153,0	125-155
Stężenie potasu w surowicy [mmol/l]			
Średnia (\pm SD)	3,77 \pm 0,47	3,75 \pm 0,49	3,76 \pm 0,48
Mediana	3,74	3,75	3,74
Min.- Maks.	2,67-5,14	2,60-5,30	2,6-5,3

Objaśnienia:

n - liczba chorych

* - różnica statystycznie istotna między grupą chorych z OZA i AZA, $p=0,0004$

Na rycinie 26 przedstawiono stężenie glukozy w osoczu krwi chorych w zależności od przyczyny hospitalizacji.

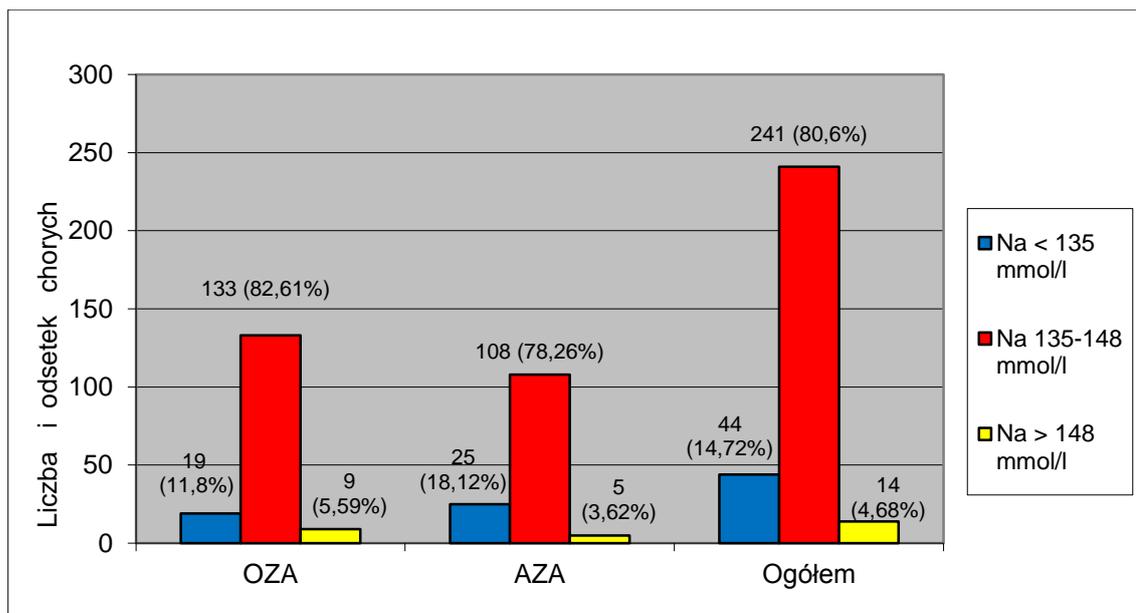


Rycina 26. Stężenie glukozy w osoczu krwi chorych w zależności od przyczyny hospitalizacji w Oddziale Toksykologii Szpitala Miejskiego w Poznaniu.

Średnie stężenie sodu w surowicy badanych wynosiło $140,05 \pm 5,01$ mmol/l i mieściło się w normie. Jego wartość u pacjentów z zespołem abstynencyjnym była istotnie statystycznie niższa niż u chorych z ostrym zatruciem ($138,9 \pm 4,92$ vs. $141,02 \pm 4,90$ mmol/l, $p=0,0004$).

Hiponatremię stwierdzono u 44 badanych, w tym u 19 chorych z ostrym zatruciem etanolem i u 25 z objawami abstynencyjnymi. Hipernatremię odnotowano u 14 badanych, w tym u 9 chorych z ostrą intoksykacją i u 5 z zespołem abstynencyjnym.

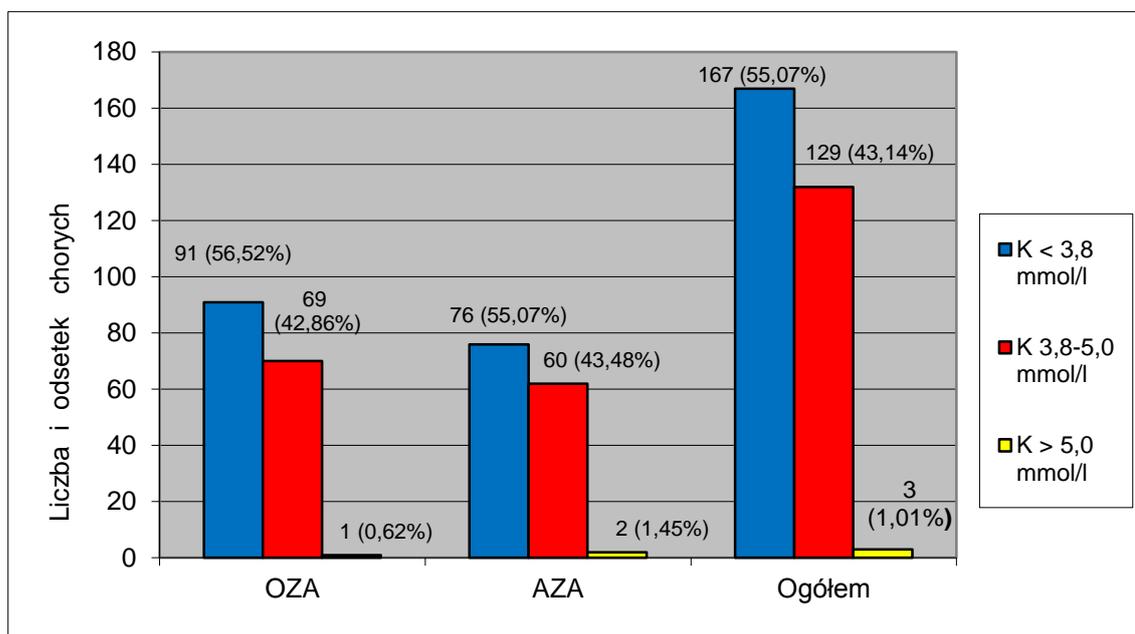
Stężenie jonów sodowych w surowicy krwi w zależności od przyczyny hospitalizacji w Oddziale Toksykologii Szpitala Miejskiego w Poznaniu zaprezentowano na rycinie 27.



Rycina 27. Stężenie sodu w surowicy krwi chorych w zależności od przyczyny hospitalizacji w Oddziale Toksykologii Szpitala Miejskiego w Poznaniu.

Średnie stężenie potasu w surowicy wynosiło $3,76 \pm 0,48$ mmol/l i mieściło się poniżej podanej normy. Hipokaliemię stwierdzono u 167 badanych, w tym u 91 chorych z ostrym zatruciem etanolem i u 76 z objawami abstynencyjnymi. Hiperkaliemii, rozumianej, jako stężenie jonów potasowych powyżej 5,5 mmol/l, nie odnotowano u żadnego chorego. Średnie stężenia potasu stwierdzone u pacjentów z ostrym zatruciem etanolem i zespołem abstynencyjnym nie różniły się istotnie ($p=0,8815$).

Stężenie jonów potasowych w surowicy krwi w zależności od przyczyny hospitalizacji w Oddziale Toksykologii w Poznaniu zaprezentowano na rycinie 28.



Rycina 28. Stężenie potasu w surowicy krwi chorych w zależności od przyczyny hospitalizacji w Oddziale Toksykologii Szpitala Miejskiego w Poznaniu.

Średnia aktywność AspAt u badanych wynosiła $84,06 \pm 95,43$ U/l i zawierała się w przedziale od 12 do 643 U/l. Podwyższoną aktywność AspAt stwierdzono u 216 badanych, w tym u 94 chorych z ostrym zatruciem etanolem i u 122 z objawami abstynencyjnymi. Była ona istotnie wyższa u chorych hospitalizowanych z powodu zespołu abstynencyjnego niż u pacjentów z ostrym zatruciem ($p=0,0001$) (tabela XV).

Tabela XV. Aktywność transaminazy asparaginianowej (AspAt) i alaninowej (AlAt) oraz kinazy fosfokreatynowej (CPK) w surowicy krwi chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym (OZA) i alkoholowym zespołem abstynencyjnym (AZA)

Parametry	OZA n=161	AZA n=138	Ogółem n=299
Aktywność AspAt [U/l]			
Średnia (±SD)	77,67±107,80	91,57±78,18*	84,06±95,43
Mediana	42,00	65,00	51,5
Min. – Maks.	12,0-643,0	25,0-540,0	12,0-643,0
Aktywność AlAt [U/l]			
Średnia (±SD)	67,17±93,15	73,48±65,28*#	70,07±81,46
Mediana	37,0	53,0	43,0
Min. – Maks.	8,0-549,0	18,0-470,0	8,0-549,0
Aktywność CPK [U/l]			
Średnia (±SD)	466,37±2945,77	479,48±1431,83**	472,39±2369,31
Mediana	136,00	175,00	149,50
Min. – Maks.	63,0-37266,0	65,0-12360,0	63,0-37266,0

Objaśnienia:

n - liczba chorych

* - różnica statystycznie istotna między grupą chorych z OZA i AZA, p=0,0001

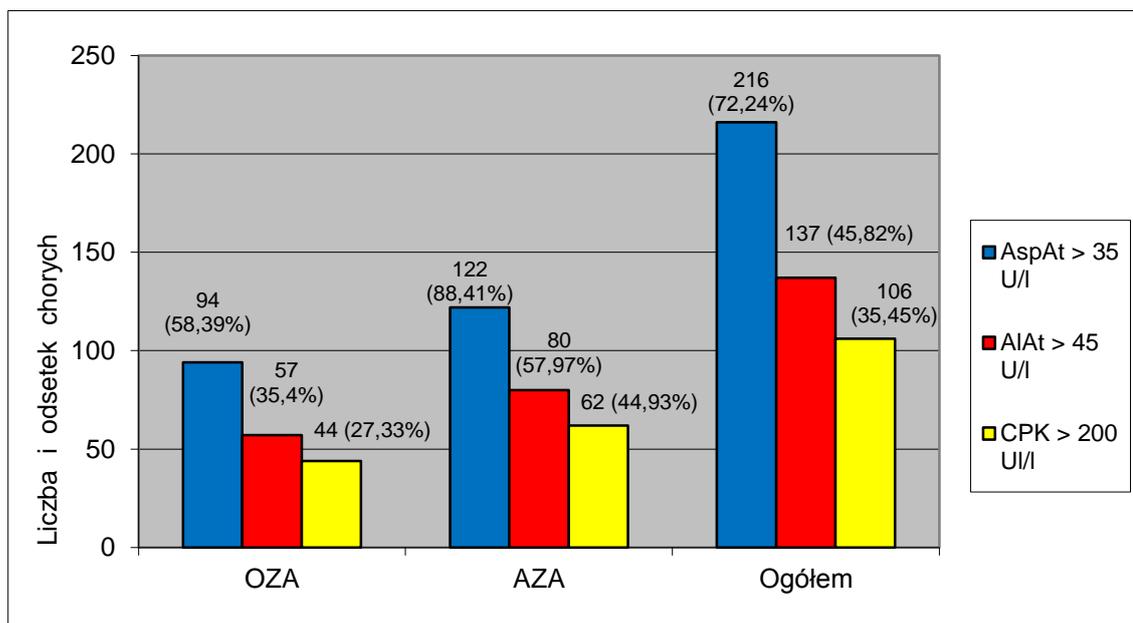
* # - różnica statystycznie istotna między grupą chorych z OZA i AZA, p=0,0001

** - różnica statystycznie istotna między grupą chorych z OZA i AZA, p=0,0015

Średnia aktywność AlAt w grupie badanej wynosiła 70,07±81,46 U/l. Podwyższoną aktywność AlAt stwierdzono u 137 badanych, w tym u 57 chorych z ostrym zatruciem etanolem i u 80 z objawami abstynencyjnymi. U pacjentów hospitalizowanych z powodu objawów abstynencyjnych aktywność tego enzymu była znamienne wyższa niż u osób z ostrym zatruciem (p=0,0001) (tabela XV).

Średnia aktywność CPK w surowicy osób badanych była podwyższona i wynosiła 472,39±2369,31 U/l. Podwyższoną aktywność CPK stwierdzono u 106 badanych, w tym u 44 (27,33%) chorych z ostrym zatruciem etanolem i u 62 z objawami abstynencyjnymi.

Aktywność AspAt, AlAt i CPK w surowicy krwi w zależności od przyczyny hospitalizacji w Oddziale Toksykologii w Poznaniu zaprezentowano na rycinie 29.



Rycina 29. Aktywność AspAt, AlAt i CPK w surowicy krwi chorych w zależności od przyczyny hospitalizacji w Oddziale Toksykologii Szpitala Miejskiego w Poznaniu.

Zwiększoną aktywność obu enzymów, AspAt i AlAt, stwierdzono u 35,40% pacjentów z ostrym zatruciem etanolem - u 32,92% uzależnionych i u 2,48% nieuzależnionych od alkoholu. U chorych uzależnionych odnotowano ją istotnie statystycznie częściej niż u nieuzależnionych ($p < 0,0001$) (tabela XVI).

Tabela XVI. Występowanie podwyższonej aktywności transaminaz w surowicy krwi uzależnionych od alkoholu i nieuzależnionych chorych z ostrym zatruciem etanolem

AspAt > 35 i AlAt > 45 [U/l]	Liczba chorych		Istotność statystyczna
	Uzależnienie		
	Tak	Nie	
Tak	53	4	$p < 0,0001$
Nie	35	69	

Podejmując próbę oceny przydatności badania aktywności tych enzymów jako markera uzależnienia u pacjentów z ostrym zatruciem etanolem stwierdzono, że charakteryzowała się ona 93% czułością (95% przedział ufności wynosił 83%-98%) i 66% swoistością (95% przedział ufności wynosił 56%-71%).

Średnia liczba płytek krwi u chorych wynosiła 219,43±83,05 G/l (tabela XVII). Trombocytopenię stwierdzono u 54 (18,06%) badanych, w tym u 36 (26,09%) chorych z zespołem abstynencyjnym i 18 (11,18%) z ostrym zatruciem etanolem.

Tabela XVII. Liczba płytek krwi i średnia objętość erytrocytów u chorych z ostrym zatruciem etanolem (OZA) i alkoholowym zespołem abstynencyjnym (AZA)

Parametry	OZA n=161	AZA n=138	Ogółem n=299
Liczba płytek krwi (PLT) [G/l]			
Średnia (±SD)	235,99±79,63	199,98±83,04*	219,43±83,05
Mediana	239,0	199,0	223,0
Min. – Maks.	34,0-441,0	28,0-572,0	28,0-572,0
Średnia objętość erytrocytów (MCV) [fl]			
Średnia (±SD)	90,40±6,39	90,66±6,55	90,52±6,45
Mediana	89,2	90,8	89,6
Min. – Maks.	73,0-107,6	74,2-112,3	73,0-112,3

Objaśnienia:

n - liczba chorych

* - różnica statystycznie istotna między grupą chorych z OZA i AZA, p=0,0001

Zmniejszoną liczbę płytek krwi stwierdzono u 20,45% chorych uzależnionych od alkoholu z ostrym zatruciem i było to istotnie statystycznie częściej niż u osób nieuzależnionych (p<0,0001), gdyż patologii tej nie zaobserwowano u żadnego chorego nieuzależnionego (tabela XVIII).

Podejmując próbę oceny przydatności trombocytopenii, jako markera uzależnienia u pacjentów z ostrym zatruciem etanolem, stwierdzono, że charakteryzuje się ona 100% czułością (95% przedział ufności wynosił 81%-100%) i 51% swoistością (95% przedział ufności wynosił 43%-59%).

Tabela XVIII. Występowanie trombocytopenii u uzależnionych od alkoholu i niezależnych chorych z ostrym zatruciem etanolem (OZA)

PLT<140 [G/l]	Liczba chorych		Istotność statystyczna
	Uzależnienie		
	Tak	Nie	
Tak	18	0	p<0,0001
Nie	70	73	

Średnia wartość MCV w grupie badanej wynosiła 90,52±6,45 fl i mieściła się w zakresie normy. Zwiększoną MCV stwierdzono u 111 (37,12%) badanych, w tym u 58 (42,03%) chorych z zespołem abstynencyjnym i u 53 (32,92%) z ostrym zatruciem.

W podgrupie ostrej intoksykacji, zwiększoną MCV odnotowano u 47,73% osób uzależnionych od alkoholu i u 15,07% niezależnych. Makrocytozę rozpoznawano więc istotnie statystycznie częściej u chorych uzależnionych z ostrym zatruciem niż u niezależnych (p<0,0001) (tabela XIX).

Tabela XIX. Występowanie zwiększonej objętości krwinek czerwonych (MCV) u uzależnionych od alkoholu i niezależnych chorych z ostrym zatruciem etanolem (OZA)

MCV>92 [fl]	Liczba chorych		Istotność statystyczna
	Uzależnienie		
	Tak	Nie	
TAK	42	11	p<0,0001
NIE	46	62	

Podjmując próbę oceny przydatności MCV jako markera uzależnienia u pacjentów z ostrym zatruciem etanolem stwierdzono, że jej czułość wyniosła 79% (95% przedział ufności wynosił 66%-89%), a swoistość 57% (95% przedział ufności wynosił 48%-67%).

Metanol w stężeniu ponad 10 mg/l stwierdzono we krwi 49 (16,39%) badanych, w tym u 26 (16,15%) chorych z ostrym zatruciem etanolem i u 23 (16,67%) z zespołem abstynencyjnym.

Stężenie etanolu we krwi chorych z ostrą intoksykacją, u których stwierdzono taką ilość metanolu było istotnie statystycznie wyższe niż u tych, u których tego niespożywczego alkoholu nie zarejestrowano ($p=0,0407$) (tabela XX).

Tabela XX. Stężenie etanolu we krwi chorych z ostrym zatruciem (OZA) w zależności od obecności metanolu

Metanol >10 mg/l	Odsetek chorych (%)	Stężenie etanolu [g/l]				Istotność statystyczna
		Średnie	Minimalne	Maksymalne	Mediana	
Tak n=26	16,15	3,36±1,05	1,49	5,43	3,38	p=0,0407
Nie n=135	83,85	2,91±1,26	0,70	6,30	2,84	

W podgrupie OZA, metanol w stężeniu ponad 10 mg/l stwierdzono we krwi 13,04% chorych uzależnionych od alkoholu i u 3,11% nieuzależnionych. U osób uzależnionych odnotowano go istotnie statystycznie częściej niż u nieuzależnionych ($p=0,0045$) (tabela XXI).

Tabela XXI. Obecność metanolu we krwi chorych z ostrym zatruciem (OZA) w zależności od rozpoznania uzależnienia od alkoholu

Metanol >10 mg/l	Liczba chorych		Istotność statystyczna
	Uzależnienie		
	Tak	Nie	
Tak	21	5	p=0,0045
Nie	67	68	

Jako marker uzależnienia u chorych z ostrą intoksykacją etanolem, metanol charakteryzował się 81% czułością (95% przedział ufności wynosił 61%-93%) i 50% swoistością (95% przedział ufności wynosił 42%-59%).

5. DYSKUSJA

Problem nadużywania alkoholu etylowego w populacji polskiej nie maleje, pomimo podejmowanych działań profilaktycznych. W oddziałach toksykologii obserwuje się systematyczny wzrost liczby hospitalizacji z powodu ostrego zatrucia etanolem i objawów zespołu abstynencyjnego [Pach i wsp., 2001; Świdarska i Sein Anand, 2012]. Publikowane dane wskazują także, że zarówno intoksykacje alkoholem etylowym, jak i hospitalizacje z powodu alkoholowego zespołu abstynencyjnego stanowią coraz większy odsetek wszystkich zatruc leczonych w tych oddziałach [Pach i wsp., 2000]. Z danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wynika, że w 2010 roku etanol stanowił najczęstszą przyczyną ostrych zatruc w Polsce [Świdarska i Sein Anand, 2012]. Obserwuje się także systematyczny wzrost liczby ostrych zatruc tym ksenobiotykiem w przebiegu uzależnienia od niego [Pach i wsp., 2000; Pach i wsp., 2001].

W 2010 roku chorzy z ostrym zatruciem etanolem lub objawami alkoholowego zespołu abstynencyjnego stanowili 17,39% wszystkich hospitalizowanych w Oddziale Toksykologii im. dr Wandy Błęńskiej w Poznaniu. Dane NFZ z terenu całej Polski, ze wszystkich typów oddziałów szpitalnych, wskazują, że w tym samym roku ostre zatrucia etanolem stanowiły 16,57% ostrych intoksykacji u osób poniżej 25 roku życia i aż 33,49% u osób w przedziale wiekowym 46-55 lat [Świdarska i Sein Anand, 2012]. Fakt, że w prezentowanym badaniu odnotowano niższy odsetek tego typu przypadków wynikać może między innymi z tego, że część chorych z ostrym zatruciem etanolem nie dociera do oddziałów toksykologii, ponieważ leczona jest w szpitalnych oddziałach ratunkowych. Szkody zdrowotne stanowiące następstwo ostrych zatruc tym ksenobiotykiem, nadużywania go czy uzależnienia są powodem niepokoju badaczy z wielu krajów Europy i Stanów Zjednoczonych. [Malone and Friedman, 2005; Pitzele and Tolia, 2010; Rehm et al., 2013].

Alkohol etylowy jest trucizną hamującą aktywność ośrodkowego układu nerwowego. Ostre zatrucie tym ksenobiotykiem manifestuje się zaburzeniami świadomości o różnym stopniu nasilenia. Małe dawki alkoholu powodują selektywną depresję ośrodków regulujących wyższe czynności mózgowe, co paradoksalnie ujawnia się, jako pobudzenie. Stanowi ono jednak następstwo odhamowania, a nie działania stymulującego alkoholu. W miarę wzrostu alkoholemii wzmagają się senność i splątanie, a następnie rozwija śpiączka z arefleksją i niewydolnością krążeniowo-oddechową.

Niektórzy autorzy wydzielają fazy ostrej intoksykacji etanolem w zależności od jego stężenia we krwi [Pach i Wiernikowski, 1989]. W grupie badanych chorych obejmującej zarówno pacjentów z ostrym zatruciem, jak i alkoholowym zespołem abstynencyjnym, średnie stężenie alkoholu etylowego we krwi wynosiło $2,27 \pm 1,47$ g/l, co odpowiada fazie ekscytacji i narkozy [Pach i Wiernikowski, 1989]. U pacjentów z ostrą intoksykacją było ono o około 23% wyższe osiągając wartości zbliżone do wyników uzyskanych przez innych autorów badających populację polską [Chodorowski i wsp., 2004; Zuba i wsp., 2002]. Stężenie to przewyższało jednak wartości zarejestrowane przez Gawlikowskiego i wsp. oraz Węgrzynek i wsp. [Gawlikowski i wsp., 2004; Węgrzynek i wsp., 2004]. W prezentowanym badaniu, alkoholemia u chorych z ostrym zatruciem była wyższa niż u osób z objawami alkoholowego zespołu abstynencyjnego.

Alkoholizm tradycyjnie pojmowany jest jako problem mężczyzn. Dane epidemiologiczne pokazują, że około 20% dorosłych mężczyzn nadużywa alkohol i ponosi konsekwencje zdrowotne nadmiernego picia. Z drugiej strony, uważa się, że problem ten dotyczy 5-6% kobiet [Ceylann-Isik et al., 2010; Devaud et al., 1999]. Jednocześnie wpływ alkoholu na organizmy kobiet jest nieco odmienny niż na ustrój mężczyzn. Uważa się, że jest dla nich bardziej toksyczny, a ryzyko negatywnych konsekwencji jego spożywania jest większe [Ceylann-Isik et al., PARPA, 2008]. Prezentowane badanie ujawniło, że taka nierównowaga płci obecna jest także w badanej grupie pacjentów. W populacji zakwalifikowanej do badania znajdowało się zdecydowanie więcej mężczyzn (79,94%) niż kobiet (20,06%). Najmniejszą liczbę kobiet w stosunku do mężczyzn stwierdzono w podgrupie chorych z ostrym zatruciem etanolem, gdzie relacja ta wynosiła 1:6,67. W badaniu Chodorowskiego i wsp. stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 1:5,2. U chorych uzależnionych od alkoholu stanowił on 1:8,7 [Chodorowski i wsp., 2000a; Chodorowski i wsp., 2004]. Dominację mężczyzn wśród chorych nadużywających alkohol obserwowali także inni autorzy, zwracając jednocześnie uwagę na systematyczne zwiększanie się liczby kobiet [MMWR, 2012; PARPA, 2008; Sidhu and Floyd, 2002]. Ostre zatrucia alkoholem etylowym odnotowane w Polsce w 2010 roku także dotyczyły przede wszystkim mężczyzn [Świdzka i Sein Anand, 2012].

Przełom XX i XXI wieku to czas, w którym kobiety jeszcze wyraźniej niż wcześniej podjęły działania zmierzające do zniesienia obejmujących je ograniczeń

społecznych i kulturowych. Niestety objęły one także zachowania związane ze spożywaniem alkoholu. W ostatnich latach zauważa się wzrost liczby nadmiernie pijących młodych kobiet i dziewcząt. Intensywność ich picia, w tym ilość i częstość, zbliża się do poziomu picia mężczyzn [PARPA, 2008]. Jest to niepokojące tym bardziej, że kobiety są bardziej wrażliwe na skutki konsumpcji alkoholu. Poza tym, po wypiciu takiej samej ilości alkoholu co mężczyzna, stężenie alkoholu w ich organizmie jest około 40% wyższe. Spowodowane jest to głównie mniejszą masą ciała i wody, proporcjonalnie większą zawartością tkanki tłuszczowej, obecnością estrogenów, mniejszą aktywnością ADH, głównego enzymu metabolizującego etanol [Ceylan-Isik et al., 2010; Fudała, 2007]. W prezentowanym badaniu nie stwierdzono jednak zależności stężenia alkoholu etylowego we krwi badanych od płci. Stężenie etanolu we krwi kobiet, zarówno jego wartość średnia, jak i mediana, nie różniło się istotnie statystycznie od zarejestrowanego u mężczyzn. Różnicy takiej nie odnotowano także w podgrupie alkoholowego zespołu abstynencyjnego. Tylko wśród pacjentów z ostrą intoksykacją stężenie etanolu we krwi mężczyzn było istotnie statystycznie wyższe niż u kobiet.

Alkohol jest substancją, do której dostęp powinny mieć tylko osoby dorosłe. W grupie badanej znaleźli się pacjenci w wieku 16-77 lat. Najliczniej reprezentowani byli chorzy w przedziale wiekowym od 31 do 60 roku życia. Pacjenci w tym wieku stanowili najwyższy odsetek zarówno wśród osób z ostrym zatruciem, jak i z objawami odstawiennymi. W analizach innych badaczy, chorzy z tego przedziału wiekowego także stanowili największą część badanych populacji [Gawlikowski i wsp. 2004; Pach i wsp., 2001]. Chodorowski i wsp. stwierdzili, że ostre zatrucia etanolem dotyczą głównie uzależnionych mężczyzn w wieku 30-49 lat, a więc osób w okresie największej aktywności zawodowej [Chodorowski i wsp., 2000a]. W prezentowanym badaniu chorzy w wieku 31-60 lat charakteryzowali się najwyższym stężeniem etanolu we krwi, istotnie wyższym niż u nieletnich i osób dorosłych poniżej 30 roku życia. Podobną prawidłowość zaobserwowali także inni autorzy [Chodorowski i wsp., 2004].

W ostatnich latach obserwuje się zjawisko obniżania wieku inicjacji alkoholowej [Bratek et al., 2013]. Wśród badanych odnotowano 8 osób poniżej 18 roku życia, co stanowiło 2,68% wszystkich zakwalifikowanych chorych. Wszyscy nieletni zostali przyjęci do szpitala z powodu ostrego zatrucia etanolem. Nie stwierdzono wśród nich osób uzależnionych od tego ksenobiotyku. Średnia wartość alkoholemii wynosiła

1,77±0,61g/l, wahając się od 1,1 do 3,0g/l i była zbliżona do stwierdzonej we krwi nastolatków leczonych w Klinice Pediatrii Uniwersytetu w Lipsku (1,77 g/l), Szpitalu Uniwersyteckim w Bratysławie (1,98 g/l) oraz duńskich oddziałach pediatrycznych (1,84 g/l) [Bouthoorn et al., 2011; Kuzelova et al., 2009; Schoberl et al., 2009].

Hospitalizacje nieletnich stanowiły 4,97% osób leczonych z powodu ostrej intoksykacji. Odsetek ten był niższy niż u Chodorowskiego i wsp., u których wynosił 10,5% [Chodorowski i wsp., 2004]. Różnica ta wynikać może między innymi z odmiennych zasad kwalifikacji dzieci do leczenia w Oddziałach Toksykologii w Poznaniu i Gdańsku. Oddział poznański formalnie jest przeznaczony dla osób dorosłych i nieletni przyjmowani są wyjątkowo, po konsultacji z lekarzem dyżurnym, np. gdy brakuje miejsc w szpitalach pediatrycznych.

Hospitalizacje dzieci i młodzieży z powodu ostrego zatrucia alkoholem etylowym stanowią konsekwencję coraz wcześniejszego i coraz większego spożywania przez nie napojów alkoholowych. Trend ten obserwuje się w Polsce i innych krajach Europy oraz w Stanach Zjednoczonych Ameryki [Bouthoorn et al., 2011; Kamińska i wsp., 2012; Kuzelova et al., 2009; Schoberl et al., 2009]. Szacuje się, że poważne szkody zdrowotne związane z piciem alkoholu przez dzieci i młodzież występują u około 10-15% populacji w wieku między 15 a 18 rokiem życia [Skotnicka-Klonowicz i wsp., 2011]. Badania z ostatnich lat wskazują, na wzrost liczby pijącej i upijającej się młodzieży, w szczególności dziewcząt, a także zmniejszanie się grupy abstynentów [PARPA, 2013]. W latach 2000-2010, wśród pacjentów hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach dzieci z ostrym zatruciem etanolem stanowiły 2,7%. Jedno na sześćoro z nich wymagało leczenia w oddziale intensywnej terapii. W analizowanym okresie zaobserwowano także wyraźny wzrost liczby zatrutych dziewcząt [Kamińska i wsp., 2012]. W Klinice Pediatrii Szpitala Uniwersyteckiego w Białymstoku zatrucia etanolem stanowiły 49,9% dzieci hospitalizowanych z powodu ostrych intoksykacji w latach 2006-2010 [Pawłowicz et al., 2013].

W prezentowanym badaniu, wśród chorych leczonych z powodu objawów abstynencyjnych nie stwierdzono osób nieletnich. Najmłodszy pacjent z tej grupy miał 22 lata. Także w badaniu Pacha i wsp., w kohorcie pacjentów uzależnionych od alkoholu nie odnotowano osób poniżej 20 roku życia co ma prawdopodobnie związek z faktem, że rozwój uzależnienia stanowi dość długotrwały proces

[Pach i wsp., 2000; Wackernah et al., 2014]. Istotnym jest jednak fakt, że rozpoczęcie spożywania alkoholu we wczesnym wieku, poniżej 12 roku życia, zwiększa ryzyko uzależnienia [Bratek et al., 2013].

Nadużywanie alkoholu, postępujący brak kontroli nad jego konsumpcją, picie szkodliwe poprzedzają rozwój uzależnienia [Wackernah et al., 2014]. W związku z tym, nie wydaje się zaskakujące, że w badanej grupie pacjenci hospitalizowani z powodu ostrego zatrucia etanolem byli znamienne statystycznie młodsi niż chorzy leczeni w związku z wystąpieniem objawów abstynencyjnych. Średni wiek osób z ostrą intoksykacją wynosił $39,1 \pm 13,6$ lat. U chorych z objawami abstynencyjnymi miał wartość $44,4 \pm 10,3$ lat i był podobny do obserwowanego w badaniu Chrostka Maja i wsp. (45,1 lat), Krocha i wsp. (43,7 lat) oraz Pach i wsp. ($42,9 \pm 9,3$ lat) [Chrostek-Maj i wsp., 2005; Kroch i wsp., 2004; Pach i wsp., 2004]. Prawidłowość taką odnotowano także w grupie kobiet. Chore z ostrą intoksykacją były istotnie młodsze od pacjentek z zespołem abstynencyjnym. Ich średni wiek zbliżał się do uzyskanego w badaniu Chodorowskiego i wsp., obejmującego chorych z ostrym zatruciem etanolem [Chodorowski i wsp., 2004]. Pacjentki, które leczono w oddziale detoksykacji z powodu objawów abstynencyjnych były wyraźnie starsze i miały średnio 47,5 lat [Chrostek-Maj i wsp., 2005]. Wiek mężczyzn w obu wydzielonych grupach nie różnił się znamienne. Nie był on także istotnie różny od stwierdzonego przez innych autorów badających populację polską [Chodorowski i wsp., 2004; Chrostek-Maj i wsp., 2005; Gawlikowski i wsp., 2004; Węgrzynek i wsp., 2004].

Alkohol etylowy jest substancją o działaniu hamującym aktywność ośrodkowego układu nerwowego. Do oceny zaburzeń świadomości wywołanych ksenobiotykami, w tym etanolem, w toksykologii klinicznej często stosuje się klasyfikację Matthew-Lawson. [Groszek i Wiernikowski, 2009; Matthew and Lawson, 1975]. W prezentowanej pracy także wykorzystano to narzędzie. Wśród badanych chorych z ostrą intoksykacją alkoholem stwierdzono dość dużą grupę osób (12,42%), u których rozpoznano 0 stopień śpiączki. Powód ich hospitalizacji stanowiły kliniczne objawy jednej z pierwszych faz zatrucia, euforii, dla której charakterystyczne jest odhamowanie, pobudzenie psychoruchowe i agresja [Pach i Wiernikowski, 1989]. Stężenie etanolu u tych osób zawierało się w bardzo szerokich granicach i wynosiło od 0,70 do 4,00 g/l, średnio $2,29 \pm 0,92$ g/l. W badaniu Chodorowskiego i wsp. grupa chorych zakwalifikowanych do 0 stopnia śpiączki

wg Matthew–Lawson stanowiła 16,7% i charakteryzowała się wyższą średnią alkoholemią, wynoszącą $3,3 \pm 1,1$ g/l [Chodorowski i wsp., 2004].

W poddanej badaniu populacji najliczniej reprezentowani byli chorzy w I (28,57%) i III (22,98%) stopniu śpiączki, u których stwierdzono średnie stężenie alkoholu wynoszące odpowiednio $2,77 \pm 1,05$ i $3,25 \pm 1,41$ g/l. W badaniu Chodorowskiego i wsp. najliczniej reprezentowani byli pacjenci w III stopniu śpiączki (29,4%), u których stężenie etanolu we krwi wynosiło średnio $3,4 \pm 1,3$ g/l. Niemal tak samo liczne były grupy chorych w II i I stopniu śpiączki, które stanowiły odpowiednio 21,7 i 21,1% [Chodorowski i wsp., 2004].

Chorzy nieprzytomni, w II do IV stopnia śpiączki, stanowili 59,01% badanych z ostrym zatruciem. Arefleksję lub nieprawidłowe objawy neurologiczne, kwalifikujące do IV stopnia śpiączki, stwierdzono u 15,53% pacjentów zatrutych. Średnie stężenie etanolu w tej grupie wynosiło $3,91 \pm 1,22$ g/l. Odsetek pacjentów w najcięższym stanie w badanej grupie był wyższy niż stwierdzony przez Chodorowskiego i wsp., a wartości alkoholemii porównywalne [Chodorowski i wsp., 2004].

Podobnie jak u Chodorowskiego i wsp., średnie stężenie etanolu we krwi pacjentów w 0 do III stopnia śpiączki nie różniło się istotnie [Chodorowski i wsp., 2004]. Dopiero chorzy w IV stopniu śpiączki mieli znacząco wyższą alkoholemię niż pacjenci z zaburzeniami świadomości w stopniu 0 - II.

Obraz kliniczny ostrego zatrucia etanolem zależy od dawki alkoholu etylowego. Im wyższe jego stężenie we krwi, tym wyraźniejsze jest działanie biologiczne [Jodynis-Liebert, 2005]. W prezentowanym badaniu, w podgrupie chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym stwierdzono istnienie korelacji dodatniej pomiędzy stężeniem etanolu we krwi a nasileniem śpiączki w klasyfikacji Matthew-Lawson. Zależność tę stwierdzono także w grupie mężczyzn, którzy stanowili większość tej populacji. U mężczyzn w IV stopniu śpiączki stężenie etanolu we krwi było istotnie wyższe niż u chorych w stopniu 0, I i II. U kobiet zależności takiej nie zaobserwowano. Stężenia etanolu we krwi kobiet ze skrajnie różnymi objawami zatrucia nie różniły się znacząco. Alkoholemia u kobiet przytomnych bądź sennyh nie różniła się istotnie od stężenia alkoholu we krwi pacjentek głęboko nieprzytomnych. W pracy Chodorowskiego i wsp. nie obserwowano ścisłej zależności pomiędzy wartością stężenia etanolu w surowicy a głębokością śpiączki [Chodorowski i wsp., 2004]. Analizie poddano także stężenie etanolu we krwi chorych z ostrym zatruciem

prezentujących podobne objawy kliniczne w zależności od płci. U kobiet i mężczyzn zakwalifikowanych do tego samego stopnia śpiączki alkoholowie nie różniły się istotnie, z wyjątkiem stopnia III, w którym stężenie alkoholu we krwi mężczyzn było znamienne wyższe niż u kobiet.

W przebiegu uzależnienia od alkoholu rozwijają się mechanizmy i uwarunkowania psychologiczne podtrzymujące konieczność picia. Ostre zatrucia etanolem u pacjentów uzależnionych stwierdza się częściej niż w populacji ogólnej [Pach i wsp., 1997]. W grupie badanej, chorzy uzależnieni do alkoholu stanowili 75,59%, podczas gdy u Chodorowskiego i wsp. reprezentowały 64% [Chodorowski i wsp., 2004]. Do grupy tej należało 54,66% pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zatrucia etanolem. Odsetek ten był nieco wyższy niż wśród pacjentów uzależnionych od alkoholu hospitalizowanych w Klinice Toksykologii w Gdańsku, gdzie stanowił 47,9% [Chodorowski i wsp., 2000a].

Podstawowym objawem klinicznym ostrego zatrucia alkoholem etylowym są różnego stopnia zaburzeniami świadomości, których nasilenie zależy w dużym stopniu od aktualnie przyjętej dawki etanolu, ale także sposobu jego konsumpcji w przeszłości, w tym czasu i intensywności picia czy uzależnienia. W następstwie zmian adaptacyjnych zachodzących w organizmie człowieka pod wpływem przewlekłej obecności alkoholu rozwija się tolerancja, manifestująca się koniecznością przyjmowania coraz większych dawek alkoholu, aby wywołać ten sam efekt, czyli występowaniem mniej nasilonych objawów przy coraz wyższych stężeniach etanolu we krwi [Tabokoff et al., 1986]. W badaniu ocenie poddano wpływ uzależnienia na obraz klinicznego ostrego zatrucia etanolem w zależności od jego stężenia we krwi. Stwierdzono, że chorzy uzależnieni i nieuzależnieni z podgrupy z ostrym zatruciem nie różnili się znacząco ciężkością intoksykacji - nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu śpiączki. Aby wywołać podobnie nasilone objawy, pacjenci z tych dwóch podgrup musieli jednak osiągnąć zdecydowanie różne stężenia alkoholu etylowego we krwi. Dla chorych w tym samym stanie klinicznym, czyli w tym samym stopniu śpiączki, u uzależnionych stężenie etanolu było istotnie wyższe niż u nieuzależnionych. Prawidłowość tę obserwowano we wszystkich stopniach śpiączki wg klasyfikacji Matthew-Lawson. Stwierdzono ją także w obrębie płci - stężenie etanolu we krwi uzależnionych mężczyzn i uzależnionych kobiet, było istotnie statystycznie wyższe niż u nieuzależnionych. Także u Chodorowskiego i wsp. średnie

stężenie etanolu u pacjentów uzależnionych było istotnie wyższe niż u nieuzależnionych. Prawidłowość tę stwierdzono także u chorych w I, III i IV stopniu śpiączki wg Matthew-Lawson. Istotnej zależności nie odnotowano tylko w II jej stopniu [Chodorowski i wsp., 2004].

Jednym z najcięższych objawów klinicznych ostrego zatrucia etanolem, stanowiącym stan bezpośredniego zagrożenia życia, jest ostra niewydolność oddechowa. Działając poprzez receptory GABA, etanol zstępująco hamuje kolejne ośrodki ośrodkowego układu nerwowego, od kory mózgowej do rdzenia kręgowego, w zależności od przyjętej dawki [Kumar et al., 2009]. Różnica pomiędzy dawką wywołującą śpiączkę, a dawką skutkującą ostrą niewydolnością oddechową jest niewielka. Duże znaczenie odgrywa tu wrażliwość osobnicza i tolerancja, która rozwija się w następstwie regularnej konsumpcji etanolu [Magdalan i wsp., 2003]. U chorych z ostrym zatruciem alkoholem etylowym, niewydolność oddechowa stanowić może następstwo porażenia ośrodka oddechowego, a także niedrożności dróg oddechowych wskutek aspiracji wymiocin czy zapadania się języka [Jarocka i wsp., 2010; Magdalan i wsp., 2003]. W przeprowadzonym badaniu ostrą niewydolność oddechową rozpoznano u niewielkiej liczby pacjentów z ostrym zatruciem etanolem (8,07%), zarówno u osób uzależnionych, jak i u nieuzależnionych, będących w II, III i IV stopniu śpiączki w klasyfikacji Matthew-Lawson. Zaburzenie to obserwowano zdecydowanie częściej niż Chodorowski i wsp. [Chodorowski i wsp., 2004]. O wystąpieniu ostrej niewydolności oddechowej decydował prawdopodobnie stopień zahamowania ośrodkowego układu nerwowego, ponieważ nie zaobserwowano jej u żadnego pacjenta w 0 i I stopniu śpiączki. Stwierdzono jednocześnie, że u chorych, z rozwiniętą ostrą niewydolnością oddechową stopień śpiączki wg klasyfikacji Matthew-Lawson był istotnie wyższy niż u pacjentów u których stan ten nie wystąpił. Takie różnice odnotowano zarówno w grupie osób uzależnionych, jak i nieuzależnionych.

Występowanie ostrej niewydolności oddechowej jest charakterystyczne dla bardzo ciężkich zatruc etanolem. Odnotowuje się ją jednak u osób z bardzo rozbieżnymi wartościami alkoholemii [Magdalan i wsp., 2003; Sanap and Chapman, 2003]. Także w przedstawianym badaniu zaburzenie to rozpoznano u chorych ze stężeniem etanolu we krwi zawierającym się w zakresie od 1,26 do 6,30 g/l, z medianą wynoszącą 3,00 g/l. Średnia jego wartość wynosiła $3,41 \pm 1,54$ g/l i była niższa niż u Chodorowskiego i wsp. [Chodorowski i wsp., 2004].

Prezentowane badanie pokazuje, że wysokie stężenie etanolu we krwi nie jest jedynym i najważniejszym czynnikiem odpowiedzialnym za wystąpienie ostrej niewydolności oddechowej u osób z zatruciem alkoholem. Reakcja ludzkiego organizmu na alkohol etylowy jest bowiem bardzo zróżnicowana, zależna przede wszystkim od jego właściwości osobniczych, w tym metabolizmu wątrobowego, ale także obecności tolerancji czy schorzeń narządów wewnętrznych [Magdalan i wsp., 2003; Pach i Wiernikowski, 1989, Tabokoff et al., 1986]. Badanie wykazało, że stężenie etanolu we krwi pacjentów, u których rozwinęła się ostra niewydolność oddechowa nie różniło się istotnie od stwierdzanego u chorych, u których zaburzenie to nie wystąpiło, zarówno wśród osób uzależnionych, jak i nieuzależnionych.

W grupie badanych chorych, podobnie jak u Chodorowskiego i wsp., nie odnotowano zgonów, choć wartości niektórych alkoholemii mogą zostać uznane za potencjalnie śmiertelne [Chodorowski i wsp., 2000b]. W piśmiennictwie, za stężenia śmiertelne etanolu we krwi uważa się wartości z zakresu 3,0-6,0 g/l [Bogdanik, 1988; Ellenhorn and Barceloux, 1988; Marek i Kłys, 1998; Szajewski i wsp., 2000]. W pracach przedstawiających analizę śmiertelnych ostrych zatruc etanolem, średnie stężenie alkoholu etylowego w materiale autopsyjnym wynosiło $3,98 \pm 0,68$ g/l (w zakresie 1,8-6,0 g/l), $3,6 \pm 0,86$ g/l (w zakresie 0,74-6,8 g/l) czy $4,67 \pm 0,74$ g/l (w zakresie 3,6-8,8 g/l) [Chodorowski i wsp. 2000b; Jones and Holmgren, 2003; Okłota i wsp., 2009]. Dostępne są także pojedyncze opisy przypadków pacjentów, którzy przeżyli intoksykacje ze skrajnie wysokimi stężeniami etanolu, jak 8,16 g/l, 8,8 g/l czy 11,27g/l [Berild and Hasselbach, 1981; Kołaciński i Kruszewska-Jeske, 1983; Magdalan i wsp., 2003]. Prezentowane w piśmiennictwie wartości alkoholemii u pacjentów zmarłych z powodu przewlekłej choroby alkoholowej są niższe, wynoszące średnio 1,72 g/l, z medianą 1,5 g/l i zakresem od 0,1 do 5,6 g/l [Jones and Holmgren, 2003]. Za przyczynę nagłych zgonów tej grupy chorych przyjmuje się obniżenie progu wrażliwości serca na występowanie migotania komór [Mc Kee and Britlon, 1988].

Brak zgonów w grupie badanej może stanowić poparcie tezy, że właściwa intensywna terapia objawowa w tym schorzeniu jest bardzo skuteczna. Ostre zatrucia ksenobiotykami generalnie charakteryzują się dość niską śmiertelnością. W Polsce w 2010 roku wyniosła ona 1,33%. Należy jednak zwrócić uwagę, że jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w ostrych intoksykacjach był właśnie etanol.

Ksenobiotyk ten stanowił najczęstszą przyczynę śmierci pacjentów z ostrym zatruciem leczonych w oddziałach innych niż toksykologiczne [Świdarska i Sein Anand, 2012].

Alkohol etylowy jest uznaną substancją uzależniającą [Morse and Flavin, 1992]. Osoba uzależniona traci kontrolę nad spożywaniem alkoholu i nie potrafi ograniczyć jego konsumpcji. W grupie badanej chorzy uzależnieni od alkoholu stanowili 75,59%. Należeli do nich wszyscy leczeni z powodu objawów abstynencyjnych i 54,66% hospitalizowanych w związku z ostrą intoksykacją.

U osób uzależnionych, zredukowanie przyjmowanej dawki alkoholu może prowadzić do wystąpienia objawów abstynencyjnych będących następstwem zmian adaptacyjnych, jakie mają miejsce w organizmie z powodu jego nadużywania. W wyniku przemian metabolicznych i funkcjonalnych, dochodzi do rozwoju tolerancji, która odpowiada za zmniejszoną odpowiedź komórkową na działanie etanolu [Tabakoff et al., 1986]. Tolerancja metaboliczna stanowi następstwo indukcji aktywności głównych enzymów metabolizujących etanol, czyli dehydrogenazy alkoholowej (ADH) oraz układu mikrosomalnego MEOS (ang. Microsomal Ethanol Oxidizing System), co przyspiesza jego eliminację. Tolerancja farmakodynamiczna stanowi następstwo zmniejszenia reaktywności receptorów GABA_A i NMDA, a także neuronów serotoninowych i adrenergicznych. W tej sytuacji, nagłe zaprzestanie spożywania alkoholu skutkuje nadmiernym pobudzeniem układu nerwowego, objawiającym się symptomami zespołu abstynencyjnego. W warunkach fizjologicznych, aktywność GABA wygasza to nadmierne pobudzenie, jednak u osób uzależnionych od alkoholu mechanizm ten jest zaburzony [Kumar et al., 2009; Sundstrom-Poromaa et al., 2002; de Witte, 2004].

Pierwsze objawy abstynencyjne pojawiają się już po 3-6 godzinach od zaprzestania lub znacznego ograniczenia konsumpcji alkoholu. Towarzyszy im systematyczne obniżanie się stężenia etanolu we krwi, ale nasilone symptomy mogą rozwijać się jeszcze przed całkowitym wyeliminowaniem tego ksenobiotyku z organizmu. [Elholm et al., 2011; Mayo-Smith et al., 2004; Yost, 1996]. Taką prawidłowość zaobserwowano w grupie badanych chorych. U ponad 70% z nich w chwili przyjmowania do Oddziału Toksykologii, czyli w momencie, w którym nasilenie objawów abstynencyjnych kwalifikowało pacjentów do leczenia w warunkach szpitalnych, stwierdzano jeszcze obecność etanolu we krwi. Średnie jego stężenie wynosiło $1,44 \pm 1,27$ g/l.

Prawie u co trzeciego badanego alkoholemia mieściła się w granicach 2,01-3,00 g/l. Są to stężenia toksyczne, które u osób nieuzależnionych powodują ostrą intoksykację z objawami ekscytacji lub nawet fazy narkotycznej [Pach i Wiernikowski, 1989]. Dość dużą podgrupę pacjentów stanowiły osoby, u których symptomy abstynencyjne rozwinęły się pomimo jeszcze wyższego stężenia alkoholu we krwi, przekraczającego 3,0 g/l. U osób nie uzależnionych od etanolu alkoholemie takie wywołują głęboką śpiączkę, która prowadzić może do niewydolności krążeniowo-oddechowej, a nawet śmierci [Jones et Holmgren, 2003; Okłota i wsp., 2009; Pach i Wiernikowski, 1989]. Chorzy ci stanowili ponad 10% badanych. Podobnie wysokie stężenia etanolu we krwi pacjentów z rozwiniętymi objawami alkoholowego zespołu abstynencyjnego potwierdzili inni badacze [Pach i wsp., 2000; Pach i wsp., 2001]. W kolejnych latach obserwacji, zauważyli oni także trend wzrostowy stężenia etanolu we krwi w tej grupie chorych, zmniejszenie się odsetka pacjentów z niskimi alkoholemiami oraz wzrost liczby osób z wysokimi jej wartościami [Pach i wsp., 2000; Pach i wsp., 2001].

Zarówno wyniki uzyskane w prezentowanym badaniu, jak i przedstawiane przez innych autorów wskazują, że dla dużej grupy pacjentów uzależnionych od alkoholu, pełna eliminacja etanolu z organizmu i osiągnięcie zerowej wartości alkoholemii nie jest możliwa bez wdrożenia właściwego leczenia. Dążenie do tego stanu może przyczynić się do jeszcze większego nasilenia objawów abstynencyjnych i wystąpienia powikłań, np. drgawek czy majaczenia drżennego, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia. Obecność alkoholu we krwi tych pacjentów uniemożliwia im jednak dostęp do większości ośrodków leczenia uzależnień, w których warunkiem przyjęcia jest trzeźwość. Fakt obecności alkoholu etylowego we krwi pacjentów z rozwiniętym zespołem odstawiennym podkreślają także inni autorzy [Pach i wsp., 2000; Pach i wsp., 2001].

Znajomość symptomatologii alkoholowego zespołu abstynencyjnego ma duże znaczenie praktyczne, szacuje się bowiem, że 16-26% wszystkich hospitalizowanych to osoby uzależnione od etanolu, u których w trakcie leczenia ujawnią się objawy odstawienne [Mainerova et al., 2013]. Rozwijają się one nawet u 31% pacjentów leczonych z powodu urazów i 16% chorych w oddziałach chirurgicznych w okresie pooperacyjnym [Mainerova et al., 2013; Smoger et al., 2002; Roche et al., 2006]. W pracy przeanalizowano objawy obserwowane u badanych w chwili przyjęcia

do Oddziału Toksykologii. Stwierdzono, że najczęściej, u ponad 90% chorych, występowało drzenie, potliwość, tachykardia i pobudzenie ruchowe, czyli objawy nadreaktywności wegetatywnej, które pojawiają się najwcześniej, w kilka godzin po ograniczeniu lub zaprzestaniu konsumpcji alkoholu [Habrak i wsp., 2011]. Najbardziej stwierdzano zaburzenia sfery psychicznej, jak omamy, utrudnienie kontaktu i zaburzenia orientacji, charakteryzujące drugą fazę alkoholowego zespołu abstynencyjnego. Rozpoczynają się one typowo po 8 do 72 godzin od zaprzestania picia i mogą stanowić początek majaczenia drzennego [Habrak i wsp., 2011, Mainerova et al., 2013]. Częstotliwość występowania tego powikłania w opublikowanych badaniach była bardzo zróżnicowana – stanowiła od 1,25% do 33% [Lee et al., 2005; Mayo-Smith et al., 2004; Shaw et al., 1998; Wright et al., 2006].

Prezentowane badanie wykazało, że leczeniu w Oddziale Toksykologii najczęściej poddawani byli chorzy z objawami abstynencyjnymi nasilonymi w stopniu średnim w skali NOWA, u których wciąż jeszcze stwierdzano istotną alkoholemię - $1,41 \pm 1,17$ g/l. Badanie nie wykazało korelacji pomiędzy stężeniem etanolu we krwi a nasileniem objawów abstynencyjnych w całej grupie pacjentów hospitalizowanych z powodu zespołu abstynencyjnego, w wydzielonych podgrupach kobiet i mężczyzn, ani w przedziałach wiekowych.

Choć w badaniu nie stwierdzono korelacji pomiędzy wiekiem chorych a stopniem ciężkości zespołu abstynencyjnego w całej grupie AZA, ani w podgrupie kobiet i mężczyzn, to jednak niektórzy autorzy zwracają uwagę, że w codziennej praktyce klinicznej, u znacznej części pacjentów uzależnionych od alkoholu powyżej 40-go roku życia zespół abstynencyjny ma bardzo ciężki przebieg i wymaga zastosowania intensywnej terapii [Pach i wsp., 2000].

Ostre zatrucia etanolem oraz powikłania narządowe jego przewlekłego nadużywania ujawniają się w wynikach biochemicznych badań laboratoryjnych. Niektóre z nich pozwalają na wykrycie groźnych dla życia zaburzeń wymagających natychmiastowej korekcji, inne ułatwiają zdiagnozowanie problemu alkoholowego i wdrożenie odpowiedniego postępowania leczniczego. Wśród obarczonych największym niebezpieczeństwem poważnych następstw zdrowotnych nadużywania alkoholu wymienić można zaburzenia gospodarki węglowodanowej, będące wynikiem oddziaływania etanolu na narządy dla niej kluczowe, czyli trzustkę, wątrobę i mięśnie szkieletowe [Mergener and Baillie, 1997; Rehm et al., 2013]. W badaniu

przeprowadzono analizę stężenia glukozy w osoczu u wszystkich chorych. Średnie jej stężenie mieściło się w normie glikemii przygodnej i wynosiło $113,54 \pm 27,01$ mg/dl, ale jej wartości wahały się od 56 do 220 mg/dl. Wyniki te były zbliżone do uzyskanych przez innych badaczy [Gawlikowski i wsp., 2004].

W analizie szczególną uwagę poświęcono występowaniu hipoglikemii, która może stanowić dodatkową przyczynę zagrożenia życia lub zdrowia w ostrym zatruciu etanolem i ciężkim zespole abstynencyjnym. Za hipoglikemię przyjęto stężenie glukozy w osoczu poniżej 60 mg/dl [Sieradzki, 2005]. Niskie stężenia glukozy wywołane spożyciem etanolu opisali po raz pierwszy Brown i Harvey w 1941 r. [Brown and Harvey, 1941]. Hipoglikemii sprzyjają zaburzenia metaboliczne spowodowane przyjmowaniem etanolu, głównie stanu oksydacyjno-redukcyjnego, powodujące zahamowanie szlaków syntezy glukozy, przy czym warunkiem jej ujawnienia się jest jednak wcześniejsze wykorzystanie wątrobowych zapasów glikogenu. [Krebs, 1968; Krebs et al. 1969].

W analizowanej grupie hipoglikemia stanowiła problem marginalny. Stwierdzono tylko jeden przypadek nieznacznego obniżenia stężenia glukozy w osoczu do wartości 56 mg/dl u pacjenta z ostrą intoksykacją, co stanowiło 0,33% wszystkich badanych. Tak niewielki odsetek hipoglikemii pozostaje w sprzeczności z ogólnie panującą opinią, że jest to najczęstsze zaburzenie gospodarki cukrowej w ostrym zatruciu etanolem [Frenkiel et al., 1963]. Podobne wyniki uzyskali Pach i wsp., którzy stwierdzili hipoglikemię tylko u 10 z 1047 pacjentów leczonych z powodu ostrego zatrucia etanolem (0,95%) [Pach i wsp., 2007]. Także Kallas i wsp. odnotowali bardzo rzadkie jej występowanie (1%), ale zwrócili uwagę na stosunkowo wysoką śmiertelność chorych z tym zaburzeniem, sięgającą 10% [Kallas and Sellers, 1975]. Obserwacje kliniczne innych autorów wskazują, że hipoglikemię obserwuje się najczęściej u wyniszczonych alkoholików oraz u dzieci. Za grupę ryzyka uważa się dzieci poniżej 5 roku życia, u których hipoglikemia bywa najczęstszym zaburzeniem metabolicznym wywołanym spożyciem etanolu [Lamminpaa, 1995]. Częstość jej występowania u dzieci, które spożyły etanol, badacze oceniali różnie - od 3,4 do 22% [Ernst et al., 1996; Leung, 1986]. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w niektórych badaniach hipoglikemii nie odnotowywano w ogóle [Sanz et al., 2009].

Nadużywanie alkoholu sprzyja także zaburzeniom przebiegającym z podwyższonym stężeniem glukozy we krwi, zwłaszcza upośledzonej tolerancji

glukozy i cukrzycy [Kang et al., 2007; Wan et al., 2005]. Etanol jest jedną z najczęstszych przyczyn uszkodzenia trzustki. Uważa się, że odpowiada za 70 do 80% przypadków przewlekłego zapalenia tego narządu, odpowiedzialnego za rozwój cukrzycy wtórnej [Mergener and Baillie, 1997]. Etanol i produkty jego biotransformacji w wielu mechanizmach, poprzez mutacje punktowe genów, metapalżę nabłonka, tworzenie adduktów, indukcję stresu oksydacyjnego przyspieszają apoptozę komórek beta trzustki [Dembele et al., 2008; Fang and Vaca, 1997]. Wywołuje to zaburzenia sekrecji insuliny, które w warunkach stymulacji współczulnej przyczyniają się do uwalniania glukozy z glikogenu zmagazynowanego w wątrobie i wzrostu glikemii. Alkohol etylowy uważany jest także za czynnik sprzyjający rozwojowi cukrzycy typu II, ponieważ przyczynia się do zmniejszenia utylizacji glukozy w tkance tłuszczowej, a także indukuje insulinoporność w wątrobie i mięśniach szkieletowych [Wan et al., 2005]. Z drugiej strony, podnosi się fakt, że umiarkowane spożycie alkoholu może być w cukrzycy korzystne. Określa się to mianem „paradoksu alkoholowego” w cukrzycy. Przyjmowanie niewielkich dawek alkoholu zwiększa regionalny przepływ krwi poprzez wysepki Langerhansa i nasila w ten sposób sekrecję insuliny [Huang and Sjöholm, 2008]. Sprzyja to lepszej kontroli cukrzycy typu II u pacjentów spożywających umiarkowane dawki etanolu. Część badaczy podkreśla Ukształtną zależność pomiędzy ryzykiem wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej i cukrzycy typu II, a ilością wypijanego alkoholu. Ryzyko to początkowo zmniejsza się w miarę zwiększania wypijanej ilości alkoholu, aż do dawek umiarkowanych (3,0-45,9 g/dz). Dalsze zwiększanie dawek powoduje jednak wzrost ryzyka wystąpienia tych zaburzeń [Avogaro et al., 1996; Howard et al., 2004]. Zmniejszenie ryzyka upośledzenia tolerancji glukozy i cukrzycy typu II w następstwie przyjmowania niskich dawek etanolu stwierdzono tylko u mężczyzn [Carson et al., 2003]. W prezentowanym badaniu, w grupie chorych leczonych z powodu ostrego zatrucia, nie stwierdzono istotnej różnicy w występowaniu hiperglikemii pomiędzy osobami uzależnionymi i nieuzależnionymi od alkoholu leczonymi z powodu ostrego zatrucia.

Wysokie przygodne stężenie glukozy, powyżej 180 mg/dl, odnotowano częściej niż hipoglikemię, choć tylko u 2,34% badanych – u 0,62% chorych z ostrym zatruciem i u 4,35% z objawami abstynencyjnymi. Częstsze występowanie

hiperglikemii niż hipoglikemii u pacjentów z ostrym zatruciem etanolem potwierdzili także inni autorzy [Pach i wsp., 2007].

Alkohol etylowy, spożywany zarówno przewlekle, jak i w jednorazowej wysokiej dawce, wpływa na wchłanianie, eliminację i stężenie wielu fizjologicznie ważnych elektrolitów, w tym sodu i potasu [Pasternak i Kiełczykowska, 2003; Ragland, 1990]. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej obserwowano także w analizowanej populacji. Najczęstszym zaburzeniem elektrolitowym w grupie badanej była hipokaliemia, zdefiniowana za Kokotem, jako obniżenie stężenia potasu w surowicy poniżej 3,8 mmol/l [Kokot, 2005]. Stwierdzono ją u 55,85% badanych, w tym u 56,52% pacjentów z ostrym zatruciem alkoholem i u 55,07% osób z objawami zespołu odstawiennymi. Średnie stężenie potasu w surowicy wynosiło $3,76 \pm 0,48$ mmol/l i mieściło się poniżej podanej wartości referencyjnej. Średnie stężenia stwierdzone u pacjentów z ostrym zatruciem etanolem i zespołem abstynencyjnym nie różniły się istotnie. Były one podobne do przedstawionych przez innych badaczy [Elisaf et al., 2002; Ragland, 1990]. Stasiukyniene stwierdziła hipokaliemię, zdefiniowaną, jako stężenie potasu w surowicy niższe niż 3,5 mmol/l, u 28,9% pacjentów hospitalizowanych z powodu objawów abstynencyjnych [Stasiukyniene, 2002]. Wynik ten zbliżony jest do odsetka tak zdefiniowanej hipokaliemii uzyskanego w trakcie prezentowanego badania, który wyniósł 26,81%. Elisaf i wsp. częstość występowania hipokaliemii ocenili na 12,6% [Elisaf et al., 2002].

Innym, poważnym zaburzeniem gospodarki elektrolitowej jest hiperkaliemia, którą definiuje się, jako wzrost stężenia potasu w surowicy krwi powyżej 5,5 mmol/l [Zaremba et al., 2006]. W badanej grupie nie obserwowano tak wysokich stężeń tego kationu. W piśmiennictwie przyjmuje się jednak także niższe granice prawidłowej maksymalnej wartości kaliemii - najczęściej 5 mmol/l [Elisaf et al., 1994; Stasiukyniene, 2002]. Tak zdefiniowaną hiperkaliemię stwierdzono u 1% badanych pacjentów. Wynik ten nie odbiega od opublikowanych przez innych autorów, którzy hiperkaliemię także stwierdzali zdecydowanie rzadziej niż hipokaliemię. Jej odsetek wynosił od 2,5% do 4,4% [Elisaf et al., 1994; Stasiukyniene, 2002].

U pacjentów nadużywających alkohol obserwuje się również zaburzenia gospodarki sodowej. W prezentowanym badaniu średnie stężenie sodu w surowicy w całej analizowanej populacji wynosiło $140,05 \pm 5,01$ mmol/l i mieściło się w normie.

Jednak jego wartość u pacjentów z zespołem abstynencyjnym była istotnie statystycznie niższa niż u chorych z ostrym zatruciem ($138,9 \pm 4,92$ vs. $141,02 \pm 4,90$ mmol/l).

Hiponatremia jest jednym z najczęściej obserwowanych zaburzeń elektrolitowych u osób przewlekle spożywających alkohol etylowy [Kaysen and North, 1984; Stasiukyniene, 2002]. Może ona towarzyszyć odwodnieniu, prawidłowemu nawodnieniu jak i przewodnieniu. Do jej rozwoju dochodzi w wielu mechanizmach, m.in. w wyniku stymulacji uwalniania wazopresyny w stanach zmniejszonej wolemii, hyperaldosteronizmu, w następstwie osmotycznego działania samego alkoholu i hiperglikemii, a także wymiotów, biegunki czy intensywnych potów [Kaysen and North, 1984; Kokot, 2005; Stasiukyniene, 2002]. Hiponatremię definiuje się, jako zmniejszenie stężenia sodu w surowicy krwi poniżej 135 mmol/l [Kokot, 2005]. W analizowanym materiale hiponatremię stwierdzono u 14,71% pacjentów. Dane innych autorów badających stężenie sodu u chorych przewlekle pijących etanol są rozbieżne. Odnotowywano ją u 17,3%, 22,8%, a nawet 72,8% chorych [Elisaf et al., 1994; Liamis et al., 2000; Stasiukyniene, 2002].

Zdecydowanie rzadszym zaburzeniem jest hipernatremia, czyli stężenie sodu w surowicy krwi powyżej 148 mmol/l, rozwijająca się głównie w następstwie utraty hipotonicznego płynu przez skórę, przewód pokarmowy i nerki, a także niedostatecznej podaży wody [Kokot, 2005]. Tak zdefiniowaną hipernatremię obserwowano u 4,35% włączonych do badania. Odsetek ten był nieco większy w grupie ostrych zatruc (5,59% vs 2,88%). W przypadku hipernatremii, podobnie jak w przypadku hiperkaliemii, w piśmiennictwie przyjmuje się różne wartości graniczne stężenia sodu, co utrudnia porównywanie wyników [Elisaf et al., 1994; Liamis et al., 2000; Stasiukyniene, 2002]. Jeśli za stężenie graniczne przyjmie się wartość 145 mmol/l, jak czynią niektórzy autorzy, to różnice między obiema wyróżnionymi w badaniu podgrupami stają się jeszcze wyraźniejsze. Hipernatremię stwierdza się wówczas u 16,77% pacjentów z ostrym zatruciem etanolem i u 5,80% leczonych z powodu zespołu abstynencyjnego. W piśmiennictwie zaburzenie to odnotowywano u 2,3 do 3,5% osób przewlekle konsumujących etanol [Elisaf et al., 1994; Liamis et al., 2000; Stasiukyniene, 2002].

Alkohol etylowy jest ksenobiotykiem o uznanym działaniu hepatotoksycznym. Przewlekle jego nadużywanie prowadzi do uszkodzenia wątroby, która jest głównym miejscem metabolizmu tego ksenobiotyku. Etanol jest najczęstszą przyczyną chorób

wątroby w krajach rozwiniętych [Rehm et al., 2013]. Za przyczynę alkoholowego uszkodzenia wątroby uważa się bezpośrednie działanie toksyczne aldehydu octowego oraz zaburzenie równowagi oksydacyjno-redukcyjnej, prowadzące do stresu oksydacyjnego. Pewną rolę odgrywa także ilość i rodzaj wypijanego alkoholu, czas jego nadużywania, a przede wszystkim predyspozycje genetyczne [Steward et al., 2001].

Odzwierciedleniem szkodliwego wpływu etanolu na komórki wątrobowe jest między innymi wzrost aktywności transaminazy asparaginianowej (AspAt) i alaninowej (AlAt). Aktywność tych enzymów uważana jest za markery czynnościowe, pozwalające na wykrycie spożywania alkoholu w ostatnim czasie, czyli tzw. *relapse markers* [Laposata, 1997]. Ze względu na niski koszt i łatwą dostępność, wykonuje się je rutynowo u osób, u których podejrzewa się alkoholową chorobę wątroby. W prezentowanym badaniu wzrost aktywności AspAt powyżej wartości referencyjnej (> 35 U/l) stwierdzono u 65,55%, a AlAt (>45 U/l) u 66,55% badanych.

W grupie badanej średnia aktywność AspAt była wyraźnie podwyższona. Wynosiła $84,06 \pm 95,43$ U/l i zawierała się w przedziale od 12 do 643 U/l. Była ona istotnie wyższa u chorych hospitalizowanych z powodu zespołu abstynencyjnego, czyli uzależnionych od alkoholu, niż u pacjentów z ostrym zatruciem, wśród których znajdowały się także osoby nieuzależnione, pijące incydentalnie ($91,57 \pm 78,18$ vs $77,67 \pm 107,80$ U/l, $p=0,0001$). Wyniki uzyskane w obu podgrupach były znacznie wyższe niż w badaniach Alatalo i wsp. przeprowadzonym wśród osób dużo pijących, tzw. *heavy drinkers*, spożywających średnio 110 gramów alkoholu na dobę przez okres 4 tygodni, u których średnia aktywność tego enzymu wynosiła 63 ± 51 U/l [Alatalo i wsp., 2009]. Inni autorzy przeprowadzający badania w populacji polskiej uzyskali jednak podobne wyniki [Chodorowski i wsp., 2004; Gawlikowski i wsp., 2004].

Średnia aktywność AlAt była również wyraźnie podwyższona ($70,07 \pm 81,46$ U/l) w całej grupie badanej i porównywalna do uzyskanej w analizach innych autorów [Alatalo i wsp., 2009; Chodorowski i wsp., 2004; Gawlikowski i wsp., 2004]. U pacjentów hospitalizowanych z powodu objawów abstynencyjnych aktywność tego enzymu była znamienne wyższa niż u osób z ostrym zatruciem ($73,48 \pm 65,28$ vs $67,17 \pm 93,15$ U/l), podobnie jak w przypadku AspAt. Jednorazowy epizod intensywnego spożycia etanolu nie powoduje wzrostu aktywności transaminaz,

co może tłumaczyć istotnie niższą aktywność tych enzymów w grupie chorych z ostrym zatruciem alkoholem [Devgun et al., 1995].

Wzrost aktywności transaminaz sugeruje uszkodzenie hepatocytów. Aktywność tych enzymów może mieścić się w normie na wstępnym etapie alkoholowego uszkodzenia wątroby, pomimo toczącego się już procesu zapalnego, oraz w jej schyłku, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby [Alatalo i wsp., 2009]. Aktywność transaminaz obniża się znacząco i zazwyczaj powraca do normy po 4 tygodniach abstynencji [Rosman and Lieber, 1990]. W alkoholowym zapaleniu wątroby aktywność AspAt typowo wzrasta dwu do sześciokrotnie, ale rzadko przekracza 500 U/l [Uchida et al., 1983]. Wyższe wartości sugerują inną niż alkoholowa etiologię lub obecność dodatkowego procesu chorobowego [Czech i Hartleb, 2007]. Oznaczanie aktywności tych enzymów nie ma wartości prognostycznej [Alatalo i wsp., 2009]. Należy także pamiętać, że mogą one zostać uwolnione również w następstwie uszkodzenia innych tkanek, np. mięśni szkieletowych, trzustki czy mięśnia sercowego. Podwyższoną aktywność transaminaz obserwuje się także u otyłych, a niektórzy badacze uważają, że AlAt lepiej koreluje z otyłością niż nadużywaniem etanolu [Shah, 1988]. Wzrost aktywności obu tych enzymów odnotowano u 35,40% pacjentów z ostrym zatruciem etanolem, w tym u 60,23% chorych uzależnionych od alkoholu i u 2,48% nieuzależnionych. Analiza statystyczna wykazała, że u osób uzależnionych wzrost tej aktywności miał miejsce istotnie częściej.

Uważa się, że transaminazy jako biomarkery nadużywania alkoholu charakteryzują się dość znaczną czułością i mniejszą swoistością [Magarian et al., 1992]. Podejmując próbę oceny przydatności oceny aktywności tych enzymów w detekcji uzależnienia od alkoholu u chorych z ostrą intoksykacją, stwierdzono, że ich czułość wynosiła 93%, a swoistość 66%.

Alkohol etylowy wywiera bezpośrednie działanie toksyczne na mięśnie szkieletowe. U pacjentów zatrutych etanolem oraz z objawami abstynencyjnymi dochodzi do uszkodzenia miocytów także w innych mechanizmach – w wyniku ucisku u osób nieprzytomnych, w następstwie pobudzenia ruchowego, urazów, drgawek czy zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej [Majewska i wsp., 2012]. Rabdomioliza skutkuje uwolnieniem z wnętrza komórek wielu substancji, między innymi jonów potasu i mioglobiny, które mogą stać się przyczyną gwałtownie przebiegających,

groźnych dla życia zaburzeń [Antoon and Chakraborti, 2011]. Szybko narastająca kaliemia może spowodować zaburzenia rytmu serca, do nagłego zatrzymania krążenia włącznie. Mioglobina może przyczynić się do rozwoju ostrej niewydolności nerek [Haas et al., 2003].

Do oceny uszkodzenia mięśni szkieletowych u chorych z zatruciem etanolem bądź objawami alkoholowego zespołu abstynencyjnego, służyć może oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej (CPK) [Majewska i wsp., 2012]. W prezentowanym badaniu przeprowadzono analizę wartości tego parametru. Średnia aktywność CPK w surowicy w całej populacji badanej była podwyższona i wynosiła $472,39 \pm 2369,31$ U/l. Wartość ta przekraczała aktywność przedstawioną w pracy Gawlikowskiego i wsp., w której wynosiła $313,69 \pm 356,62$ U/l [Gawlikowski i wsp., 2004]. Na wzrost średniej wpłynęła prawdopodobnie ponad sto osiemdziesięciokrotne przekroczenie górnej granicy normy aktywności tego enzymu u jednego z chorych ($37266,00$ U/l), u którego doszło do masywnego rozpadu mięśni szkieletowych. Podwyższoną aktywność CPK stwierdzono u 27,33% chorych z ostrym zatruciem etanolem i u 44,93% z objawami zespołu abstynencyjnego.

Za marker nadużywania alkoholu uważana jest także średnia objętość krwinki czerwonej (MCV), stanowiąca jeden z parametrów rutynowo oznaczanej morfologii krwi [Kazemi-Shirazi et al., 2008; Savage and Lindenbaum, 1986, Wu et al., 1974]. Zwiększoną MCV stwierdza się u 65% osób nadużywających alkohol, a tylko u 4% populacji ogólnej [Savage et al., 2000]. W przypadkach związanych z nadmiernym spożywaniem etanolu, nie towarzyszy jej niedokrwistość, ani niedobór kwasu foliowego [Savage and Lindenbaum, 1986]. Mechanizm wzrostu tego parametru u osób nadużywających alkohol nie został do końca poznany. Pod uwagę bierze się bezpośrednio toksyczne działanie etanolu i jego metabolitów na krwinkę czerwoną, a także tworzenie adduktów z aldehydem octowym [Latvala et al., 2001; Tyulina et al., 2006]. W alkoholizmie, średnia objętość erytrocytów zwykle zawiera się w przedziale 100-110 fl i jest mniejsza niż w przypadku niedoboru kwasu foliowego czy witaminy B₁₂ [Magarian et al., 1992]. W badanej grupie pacjentów średnia MCV była mniejsza. Wynosiła $90,52 \pm 6,45$ fl i mieściła się w zakresie wartości referencyjnych przyjętych przez laboratorium wykonujące badanie (79-92 fl). Także w pracy Gawlikowskiego i wsp. oraz Chodorowskiego i wsp. średnia wartość tego parametru nie przekraczała górnej granicy normy laboratoryjnej, ale była istotnie wyższa niż u nie

pijącej grupy kontrolnej [Chodorowski i wsp., 2004; Gawlikowski i wsp., 2004]. W prezentowanym badaniu, podwyższone wartości MCV stwierdzono u 42,03% chorych z objawami abstynencyjnymi. W grupie pacjentów z ostrym zatruciem odnotowano je u 32,92% badanych, istotnie statystycznie częściej u osób uzależnionych niż u nieuzależnionych. Uważa się, że makrocytoza jest mało swoistym wskaźnikiem nadużywania alkoholu [Czech i Hartleb, 2007]. W prezentowanym badaniu jego swoistość wynosiła 57%, a czułość 79%. W pracy Cushmana i wsp. czułość MCV w rozpoznawaniu nadużywania alkoholu wyniosła tylko 45% [Cushman et al., 1984]. Zastosowanie MCV jako wskaźnika przewlekłego spożycia etanolu jest dość ograniczone, istnieje bowiem wiele innych przyczyn powodujących wzrost objętości erytrocytów, m.in. palenie papierosów, niedoczynność tarczycy, niektóre leki, a także niedobór kwasu foliowego i witaminy B₁₂ [Geppert i wsp., 2012]. Obserwuje się ją u około 70% osób powyżej 70 roku życia nie pijących alkoholu [Czech i Hartleb, 2007]. Parametr ten reaguje na zmianę intensywności picia oraz na abstynencję ze znacznym, 3-4 miesięcznym, opóźnieniem, co ma związek z długim czasem życia erytrocytów [Stimmel et al., 1983]. Główną zaletą MCV jako wskaźnika przewlekłego spożywania etanolu jest możliwość wykrycia go nawet po kilku miesiącach od zaprzestania konsumpcji alkoholu.

Innym parametrem, rutynowo oznaczanym w morfologii krwi obwodowej, uważanym za wskaźnik nadużywania alkoholu jest liczba płytek [Lindenbaum and Hargrove, 1968]. Średnia liczba trombocytów w całej populacji badanej zawierała się w normie laboratoryjnej ($219,43 \pm 83,05$ G/l) i była porównywalna z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy [Chodorowski i wsp., 2004; Gawlikowski i wsp., 2004]. Jednocześnie stwierdzono istotnie mniejszą liczbę tych elementów morfotycznych krwi u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu abstynencyjnego niż u osób z ostrą intoksykacją. Wynikać to może między innymi z niejednorodności populacji chorych zatrutych etanolem, w której znajdowały się zarówno osoby uzależnione, jak pijące incydentalnie. Trombocytopenię stwierdzono u 11,18% chorych z ostrą intoksykacją, istotnie statystycznie częściej u osób uzależnionych niż u nieuzależnionych, gdyż nie odnotowano jej u żadnego chorego nieuzależnionego. Chodorowski i wsp. również stwierdzili istotnie mniejszą liczbę trombocytów u chorych uzależnionych z ostrym zatruciem etanolem, niż u nieuzależnionych [Chodorowski i wsp., 2004]. Analiza statystyczna wykazała,

że dla grupy badanej, wskazywanie uzależnienia od alkoholu przez trombocytopenię charakteryzowało się 100% czułością, ale tylko 51% swoistością. Trombocyty szybko reagują na zmianę intensywności picia. Liczba płytek wzrasta już po 2-3 dniach abstynencji i zwykle osiąga wartość maksymalną w ciągu 1 do 14 dni od zaprzestania picia. Obserwuje się także efekt *rebound*, doprowadzający do przemijającej nadpłytkowości, sięgającej 900 G/l [Lindenbaum and Hargrove, 1968].

Metanol stanowi zanieczyszczenie wielu napojów alkoholowych [Zuba i wsp., 1997]. Po wypiciu wysokiej dawki tych produktów, jego stężenie we krwi może wynieść do 0,5 mg/dl, a w przypadku przewlekłego nadużywania alkoholu przekracza 10 mg/l [Geppert i wsp., 2012]. Ze względu na to, iż podwyższone stężenie metanolu utrzymuje się także po całkowitej eliminacji etanolu, uważa się, że oznaczenie metanolu we krwi może być wskaźnikiem niedawnej konsumpcji alkoholu etylowego oraz jego nadużywania [Zuba i wsp., 2002]. W grupie badanej, metanol w takim stężeniu stwierdzono we krwi 16,39% chorych, w tym u 16,15% pacjentów z ostrym zatruciem etanolem i 16,67% z objawami odstawiennymi. Wykryto go znamienne częściej we krwi chorych uzależnionych z ostrą intoksykacją niż u nieuzależnionych, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi przez Zubę i wsp. [Zuba i wsp., 2002]. Analiza statystyczna wykazała, że metanol jako marker uzależnienia od alkoholu u badanych chorych z ostrym zatruciem charakteryzował się 81% czułością i 50% swoistością. Uzyskane wyniki potwierdziły doniesienia innych autorów, że metanol jest dość czułym markerem nadużywania etanolu [Musshoff and Dalrup, 1998; Zuba i wsp., 2002]. Jednocześnie zaobserwowano, że stężenie alkoholu etylowego we krwi pacjentów, u których wykryto metanol w stężeniu przekraczającym 10mg/l, było istotnie wyższe niż u tych, u których metanolu nie stwierdzono.

6. WNIOSKI

1. U chorych z ostrym zatruciem etanolem istnieje zależność pomiędzy stężeniem alkoholu etylowego we krwi a nasileniem zaburzeń świadomości w klasyfikacji Matthew-Lawson. Nie obserwuje się jednak zależności pomiędzy występowaniem ostrej niewydolności oddechowej a stężeniem etanolu we krwi.
2. Uzależnienie od alkoholu jest częstą przyczyną ostrego zatrucia tym ksenobiotykiem i chociaż obraz kliniczny ostrej intoksykacji etanolem u pacjentów uzależnionych i nieuzależnionych nie różni się, to alkoholemie stwierdzane u chorych z uzależnieniem są istotnie wyższe.
3. Nie ma zależności pomiędzy stężeniem etanolu we krwi a nasileniem alkoholowego zespołu abstynencyjnego. U większości chorych w chwili przyjmowania do szpitala obserwuje się średniego stopnia objawy odstawienne w skali NOWA, wynikające głównie z pobudzenia współczulnego układu nerwowego, z najsilniej wyrażonym drżeniem, potliwością, tachykardią i pobudzeniem ruchowym.
4. Spośród badań laboratoryjnych rutynowo wykonywanych u osób z ostrym zatruciem etanolem, parametrami najbardziej przydatnymi do detekcji osób uzależnionych od alkoholu są pomiar liczby płytek krwi oraz aktywności AspAt i AlAt.

7. STRESZCZENIE

Alkohol jest najczęściej używaną substancją psychoaktywną. Aktualnie na świecie spożywa go około 2 miliardów ludzi, a konsekwencje zdrowotne jego nadużywania ponosi ponad 76 milionów. Szacuje się, że liczba osób uzależnionych od alkoholu w Polsce wynosi około 2% populacji, czyli ok. 800 tys. osób, a pijący szkodliwie to 5-7% populacji, czyli od 2 do 2,5 miliona Polaków. Konsekwencje zdrowotne nadużywania etanolu są częstą przyczyną interwencji medycznych, z którymi zmierzyć się muszą lekarze niemal wszystkich specjalności.

Celem badania była ocena objawów klinicznych ostrej intoksykacji alkoholem etylowym oraz ich zależności od jego stężenia we krwi. Szczególną uwagę zwrócono na występowanie ostrej niewydolności oddechowej, która stanowi stan bezpośredniego zagrożenia życia. Badanie miało dać odpowiedź, jak często u podłoża ostrej intoksykacji etanolem leży uzależnienie oraz jaki jest jego wpływ na objawy kliniczne ostrego zatrucia oraz wartość towarzyszącego mu stężenia alkoholu we krwi. Celem badania była także ocena symptomatologii zespołu odstawiennego oraz wartości stężenia etanolu we krwi, przy którym objawy te występowały. Poza stężeniem etanolu we krwi, ocenie poddano także wybrane parametry gospodarki wodno-elektrolitowej, stężenie glukozy, liczbę płytek, MCV, aktywności AspAt i AlAt, a także stężenie metanolu we krwi.

Analizie retrospektywnej poddano historie choroby 1719 pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Toksykologii Szpitala Miejskiego im. Franciszka Raszei w Poznaniu, w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 2010 roku. Do badania zakwalifikowano 299 pacjentów, w tym 161 leczonych z powodu ostrego zatrucia alkoholem etylowym i 138 osób z powodu alkoholowego zespołu abstynencyjnego. Chorych podzielono na dwie grupy – pacjentów z ostrym zatruciem alkoholem etylowym i pacjentów z alkoholowym zespołem abstynencyjnym. Przeanalizowano wyniki badania podmiotowego, przedmiotowego, badań laboratoryjnych oraz konsultacji specjalistycznych zawartych w historiach choroby. W obu grupach zbadano płeć i wiek chorych.

Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, że u chorych z ostrym zatruciem etanolem istnieje zależność pomiędzy stężeniem alkoholu etylowego we krwi a nasileniem zaburzeń świadomości. Im wyższa alkoholemia, tym głębszy stopień śpiączki w tej skali Matthew-Lawson. Wykazano, że na podstawie wartości stężenia

etanolu we krwi nie można przewidzieć stopnia ciężkości ostrego zatrucia etanolem. U chorych przytomnych, w zerowym stopniu śpiączki, alkoholemie mogą zawierać się w bardzo szerokim przedziale, sięgając stężeń teoretycznie śmiertelnych.

Ostra niewydolność oddechowa może rozwinąć się u chorych w II, III i IV stopniu śpiączki w klasyfikacji Matthew-Lawson, zarówno u osób uzależnionych jak i nieuzależnionych od alkoholu. Stwierdzono brak zależności pomiędzy występowaniem ostrej niewydolności oddechowej a wartością alkoholemii. Wykazano natomiast zależność pomiędzy występowaniem tego zaburzenia a głębokością śpiączki w klasyfikacji Matthew-Lawson.

Stwierdzono, że obraz kliniczny ostrej intoksykacji etanolem u pacjentów uzależnionych i nieuzależnionych od niego jest taki sam, ale alkoholemie stwierdzane u chorych z uzależnieniem są istotnie wyższe. Wykazano, że nie ma zależności pomiędzy stężeniem etanolu we krwi a nasileniem objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego. U większości chorych w chwili przyjmowania do szpitala obserwuje się średni stopień nasilenia objawów odstawiennych w skali NOWA, z najsilniej wyrażonym drżeniem, potliwością, tachykardią i pobudzeniem ruchowym.

Najbardziej przydatnym parametrem do detekcji osób uzależnionych od alkoholu spośród pacjentów z ostrym zatruciem etanolem jest pomiar liczby płytek krwi oraz aktywności AspAt i AlAt.

Zagrożenie życia chorych z ostrym zatruciem etanolem lub alkoholowym zespołem abstynencyjnym wynikać może także z zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, z których najczęstszym jest hipokaliemia. Występowanie hipoglikemii wydaje się nie mieć istotnego znaczenia.

8. SUMMARY

Alcohol is the most widely used psychoactive substance. Statistical data indicate that currently about 2 billion people in the world consume it, and more than 76 million people bear the health consequences of its abuse. It is estimated that the number of people addicted to alcohol in Poland amounts to 2% of the population, or about 800 thousand people and harmful drinkers are 5-7%, i.e. from 2 to 2.5 million Poles. Health consequences of ethanol abuse are a common cause of medical interventions, which doctors of almost all specialties have to face.

The aim of the study was to evaluate the clinical symptoms of acute ethanol intoxication, and their dependence on its concentration in the blood. Particular attention was paid to the occurrence of acute respiratory failure, which is a life threatening condition. The study aims to give the answer to how often it is addiction that lays at the root of acute ethanol intoxication and what is its impact on the clinical symptoms of acute poisoning and the value of the accompanying alcohol blood concentration (BAC). The aim of the study was to assess symptomatology of alcohol withdrawal syndrome and the blood ethanol concentration at which these effects occur. The analysis of selected electrolytes, glucose, PLT, MCV, ALT, AST, as well as ethanol and methanol presence in the blood was carried out to find markers of alcohol addiction among patients with acute ethanol intoxication.

Retrospective analysis of 1,719 case histories of patients hospitalized in the Department of Toxicology of Raszeja Hospital in Poznan, in the period from 1st of January to 31th of December 2010. The study enrolled 299 patients, including 161 treated for acute ethanol intoxication and 138 patients treated for alcohol withdrawal syndrome. Patients were divided into two groups, first, with acute intoxication with ethanol, and the second – patients with alcoholic abstinence syndrome. Medical history, physical examination, laboratory tests and specialist consultations were analyzed. Both groups were analyzed according to gender and age of the patients.

The results of the study show that in patients with acute ethanol intoxication there is a correlation between the ethanol blood concentration and severity of poisoning. The higher alcoholemia, the deeper the degree of coma in the Matthew Lawson scale. It has been shown that the severity of acute ethanol poisoning could not be predicted based on the value of alcohol blood concentration. In conscious patients (in the 0 degree

of coma), there is a whole range of alcoholemias, which reach concentrations that can be theoretically lethal.

Acute respiratory failure may develop in patients in the II, III and IV degree of coma in the classification of Matthew-Lawson, in both addicts and non addicts. The lack of correlation between the incidence of acute respiratory failure and the value of alcoholemia has been observed. There is, however, a relationship between the occurrence of this disorder and the depth of coma in the classification of Matthew-Lawson.

The addiction is a common cause of acute ethanol poisoning. The clinical picture of acute ethanol intoxication in both addicts and non addicts is the same, but the alcohol blood concentrations observed in patients with addiction are significantly higher.

There is no correlation between the alcohol blood concentration and the severity of alcohol withdrawal. The majority of patients at the time of admission to hospital manifest average severity of withdrawal symptoms in NOWA scale, mainly resulting from sympathetic stimulation with the strongest expressed symptoms: tremor, sweating, tachycardia, and motor restlessness.

The most useful parameter for the detection of alcohol dependence among ethanol intoxicated patients is the measurement of the platelet count, AST and ALT.

The most common electrolyte disturbances in patients with acute ethanol intoxication or alcohol withdrawal syndrome is hypokalemia. The occurrence of hypoglycemia appears to have no practical importance.

9. PIŚMIENICTWO

1. Abraham E., Shoemaker W.C., McCartney S.F.: Cardiorespiratory patterns in severe delirium tremens. *Arch. Intern. Med.*, 1985, 145, 1057-1059.
2. Adachi M., Brenner D.A.: Clinical syndromes of alcoholic liver disease. *Dig. Dis.*, 2005, 23, 255-263.
3. Adnet F., Baud F.: Relation between Glasgow Coma Scale and aspiration pneumonia. *Lancet*, 1996, 348, 123-124.
4. Adolph L.: Klinisch-chemische Tests in der Diagnostik des Alkoholismus. *MMW Munch. Med. Wochenschr.*, 1983, 125, 886-888.
5. Alatalo P., Koivisto H., Puukka K., Hietala J., Anttila P., Bloigu R., Niemela O.: Biomarkers of liver status in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers. *Alcohol Alcohol.*, 2009, 44(2), 199-203.
6. Antoon J.W., Chakraborti C.: Corticosteroids in the treatment of alcohol-induced rhabdomyolysis. *Mayo Clin. Proc.*, 2011, 86(10), 1005-1007.
7. Avogaro A., Valerio A., Miola M., Crepaldi C., Pavan P., Tiengo A., del Prato S.: Ethanol impairs insulin-mediated glucose uptake by an indirect mechanism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81(6), 2285-2290.
8. Babor T., de La Fuente R.J., Saunders J., Grant M. : AUDIT. The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for use in primary health care, World Health Organization, Geneva 1989.
9. Ballard H.S.: The hematological complications of alcoholism. *Alcohol. Health Res. World.*, 1997, 21, 42-52.
10. Bergmeyer H.U., Horder M., Rej R.: Approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 2. IFCC method for aspartate aminotransferase. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1986a, 24, 497-510.
11. Bergmeyer H.U., Horder M., Rej R.: International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Scientific Committee, Analytical Section: approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC method for alanine aminotransferase (L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase, EC 2.6.1.2). *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1986b, 24, 481-495.

12. Berild D., Hasselbalch H.: Survival after a blood alcohol of 1127 mg/dl. *Lancet*, 1981, 2, 363-364.
13. Bisaga A., Laposata M., Xie S., Evans S.M.: Comparison of serum fatty acid ethyl esters and urinary 5-hydroxytryptophol as biochemical markers of recent ethanol consumption. *Alcohol Alcohol.*, 2005, 40(3), 214-218.
14. Bitunjac K., Saraga M.: Alcohol intoxication in pediatric age: ten-year retrospective study. *Croat. Med. J.*, 2009, 50, 151-156.
15. Bode C., Bode J.C.: Effect of alcohol consumption on the gut. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2003, 17(4), 575-592.
16. Bogdanik T. *Alkohol etylowy*. W: *Toksykologia kliniczna*. Bogdanik T. (red.), PZWL, Warszawa 1988.
17. Bosilkovska M., Walder B., Besson M. Daali Y., Desmeules J.: Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications. *Drugs*, 2012, 72, 1645- 69.
18. Bouthoorn S.H., van der Ploeg T., van Erkel N.E., van der Lely N.: Alcohol intoxication among Dutch adolescents: acute medical complications in the years 2000-2010. *Clin. Pediatr. (Phila)*, 2011, 50(3), 244-51.
19. Bratek A., Beil J., Jarzabek K., Banach M., Krysta K., Krupka-Matuszczyk I.: Association of early drinking onset with subsequent alcohol abuse. *Psychiatr. Danub.*, 2013, 25 (supl. 2), 99-101.
20. Brock C., Nielsen L.M., Lelic D., Drewes A.M.: Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.*, 2013, 19(42), 7231-7240.
21. Brown M.E., Anton R.F., Malcolm R., Ballenger J.C.: Alcohol detoxification and withdrawal seizures: clinical support for a kindling hypothesis. *Biol. Psychiatry*, 1988, 23, 507-514.
22. Brown T.M., Harvey A.M.: Spontaneous hypoglycemia in "smoke" drinkers. *JAMA*, 1941, 117, 12-15.
23. Burd L., Blair J., Dropps K.: Prenatal alcohol exposure, blood alcohol concentrations and alcohol elimination rates for the mother, fetus and newborn. *J. Perinatol.*, 2012, 32(9), 652 -659.
24. Carson S., Hammar N., Grill V., Kaprio J.: Alcohol consumption and the incidence of type 2 diabetes: a 20 year follow-up of the Finish twin cohort study. *Diabetes Care*, 2003, 26(10), 2785-2790.

25. Ceylan-Isik A.F., McBride S.M., Ren J.: Sex difference in alcoholism: Who is at great risk for development of alcoholic complication? *Life Sci.*, 2010, 87, 133-138.
26. Cherpitel C.J., Ye Y.: Trends in alcohol- and drug-related emergency department and primary care visits: data from four U.S. National Surveys (1995-2010). *J. Stud. Alcohol Drugs*, 2012, 73(3), 454-458.
27. Chodorowski Z., Hauser R., Dąbkowska A., Sein Anand J. Śmiertelne zatrucie etanolem u osób uzależnionych od alkoholu etylowego. *Przegl. Lek.*, 2000a, 57, 561-562.
28. Chodorowski Z., Sein Anand J., Ciechanowicz R., Szarmach A., Wnuk K.: Ostre zatrucia etanolem i lekami u osób uzależnionych od alkoholu. *Przegl. Lek.*, 2000b, 57, 558-560.
29. Chodorowski Z., Sein Anand J., Kujawska H., Wiśniewski M., Ciechanowicz R.: Wybrane aspekty kliniczne ostrego zatrucia alkoholem etylowym. *Przegl. Lek.*, 2004, 61(4), 314-316.
30. Christiansen T.F.: Heparin and blood sampling for pH, blood gas and direct potentiometric electrolyte analysis. Radiometer Publication, Copenhagen 1986.
31. Chrostek Maj J., Kamenczak A., Bock R., Polewka A., Krawczyk E.: Ocena czynników socjodemograficznych u osób uzależnionych od alkoholu wielokrotnie leczonych w oddziale detoksykacji. *Przegl. Lek.*, 2005, 62, 361-364.
32. Cohen E.J., Klatsky A.L., Armstrong M.A.: Alcohol use and supraventricular arrhythmia. *Am. J. Cardiol.*, 1988, 62, 971-973.
33. Conigrave K.M., Degenhardt L.J., Whithfield J.B., Saunders J.B., Helander A., Tabakoff B.: WHO/ISBRA Study Group. CDT, GGT, and AST as markers of alcohol use: the WHO/ISBRA collaborative project. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2002, 26, 332-339.
34. Copenhagen Radiometer Medical Aps. Capillary sampling. In the whole - blood sampling handbook, 2003.
35. Coté G.A., Yadav D., Slivka A., Hawes R.H., Anderson M.A., Burton F.R., Brand R.E., Banks P.A., Lewis M.D., Disario J.A., Gardner T.B., Gelrud A., Amann S.T., Baillie J., Money M.E., O'Connell M., Whitcomb D.C., Sherman S.: Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 9, 266-273.

36. Cushman P., Jacobson G., Barboriak J.J., Anderson A.J. Biochemical markers of alcoholism: sensitivity problem. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1984,8(3), 253-257.
37. Cutshall B.: The Saunders-Sutton syndrome: an analysis of delirium tremens. *Q. J. Stud. Alcohol.*, 1965, 26, 423-448.
38. Cywik B., Chrostek L., Krawiec A., Supronowicz Z., Koput A., Szmitkowski M.: Lipid-bound salic acid in alcoholics participates in increased level of total sialic acid. *Alcohol.*, 2010, 44(5), 457-462.
39. Czech E., Hartleb M. Tradycyjne i nowe wskaźniki biologiczne spożywania alkoholu w ilościach szkodliwych dla zdrowia. *Alkoholizm i Narkomania*, 2007, 20(1), 103-118.
40. Daeppen J.B., Smith T.L., Schuckit M.A.: Influence of age and body mass index on gamma-glutamyltransferase activity: a 15-year follow up evaluation in a community sample. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1998, 22, 941-944.
41. Dawson D.A., Grant B.F., Li T.K.: Quantifying the risks associated with exceeding recommended drinking limits. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2005, 29(5), 902-908.
42. de Witte P.: Imbalance between neuroexcitatory and neuroinhibitory amino acids causing craving for ethanol. *Addict. Behav.*, 2004, 29, 1325-1339.
43. Dembele K., Nguyen K.H., Hernandez T.A., Nyomba B.L.: Effects of ethanol on pancreatic beta-cell death: interaction with glucose and fatty acids. *Cell Biol. Toxicol.*, 2009, 25(2), 141-152.
44. Devaud L.L., Matthews D.B., Morrow A.L.: Gender impacts behavioral and neurochemical adaptations in ethanol-dependent rats. *Pharmacol. Bioch., Beh.*, 1999, 64, 841-849.
45. Devgun M.S., Dunbar J.A., Hagart J., Martin B.T., Ogston S.A.: Effects of acute and varying amounts of alcohol consumption on alkaline phosphatase, aspartate transaminase, and gamma-glutamyltransferase. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1985, 9, 235-237.
46. Ebrahim S.H., Gfroerer J.: Pregnancy-related substance use in the United States during 1996-1998. *Obstet. Gynecol.*, 2003, 101, 374-379.
47. ECCLS. European Committee on Clinical Laboratory Standards. Determination of the catalytic activity concentration in serum of L-aspartate aminotransferase (EC 2.6.1.1; ASAT) *Klin. Chem. Mitt.*, 1989, 20, 198-204.

48. Elholm B., Larsen K., Hornnes N., Zierau F., Becker U.: Alcohol withdrawal syndrome: symptom-triggered versus fixed-schedule treatment in an outpatient setting. *Alcohol Alcohol.*, 2011, 46(3), 318-23.
49. Elisaf M., Liberopoulos E., Bairaktari E., Siamopoulos K.: Hypokalaemia in alcoholic patients. *Drug Alcohol. Rev.*, 2002, 21, 73-76.
50. Ellenhorn M.J., Barceloux D.G.: *Medical Toxicology – Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. Elsevier Science Publishing, New York 1988.
51. Ernst A.A., Jones K., Nick T.G., Sanchez J.: Ethanol ingestion and related hypoglycemia in a pediatric and adolescent emergency department population. *Acad. Emerg. Med.*, 1996, 3, 46-49.
52. Etherington J.M.: Emergency management of acute alcohol problems. Part 1: Uncomplicated withdrawal. *Can. Fam. Physician.*, 1996; 42, 2186-2190.
53. Fang J.L. Vaca C.E.: Detection of DNA adducts of acetaldehyde in peripheral white blood cells of alcohol abusers. *Carcinogenesis*, 1997, 18, 627-632.
54. Feller L., Chandran R., Khammissa R.A., Meyorov R., Lemmer J.: Alcohol and oral squamous cell carcinoma. *SADJ*, 2013, 68, 176-180.
55. Fields J., Turk A., Durkin M.: Increased gastrointestinal symptoms in chronic alcoholics. *Am. J. Gastroenterol.*, 1994, 89, 382-386.
56. Follesa P., Biggio F., Talani G., Murru L., Serra M., Sanna E., Biggio G.: Neurosteroids, GABA_A receptors, and ethanol dependence. *Psychopharmacology (Berl.)*, 2006, 186(3), 267-280.
57. Frenkiel N., Singer D.L., Arky R.: Carbohydrate metabolism of patients with clinical alcohol hypoglycemia and experimental reproduction of syndrome with pure ethanol. *J. Clin. Invest.*, 1963, 42, 1112-1114.
58. Freund G., Anderson K.J.: Glutamate receptors in the frontal cortex of alcoholics. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1996, 20, 1165-72.
59. Fuchs C.S., Stampfer M.J., Colditz G.A., Giovannucci E.,L., Manson J.E., Kawachi I., Hunter D.J., Hankinson S.E., Hennekens C.H., Rosner B.: Alcohol consumption and mortality among women. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 1245-1250.
60. Fudała J.: *Kobiety i alkohol*, Parpamedia, Warszawa 2007.

61. Fukunaga T., Sillanaukee P., Eriksson C.J.: Occurrence of blood acetaldehyde in women during ethanol intoxication: preliminary findings. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1993, 17, 1198-1200.
62. Fulton J.A., Greller H.A., Hoffman R.S.: GCS and AVPU: the alphabet soup doesn't spell "C-O-M-A" in toxicology. *Ann. Emerg. Med.*, 2005, 45(2), 224-225.
63. Gawlikowski T., Piekoszewski W., Gomółka E., Król A.: Aldehydemia w ostrym zatruciu etanolem u pacjentów uzależnionych od alkoholu. *Przegl. Lek.*, 2004, 61(4), 229-234.
64. Geppert B., Teżyk A., Żaba C.: Markery biochemiczne stosowane w ocenie ostrej i przewlekłej konsumpcji etanolu. *Przegl. Lek.*, 2012, 69(10), 1163-1167.
65. Ghosh P., Hale E.A., Lakshman M.R.: Plasma sialic-acid index of apolipoprotein J (SIJ): a new alcohol intake marker. *Alcohol.*, 2001, 25, 173-179.
66. Gmel G., Bissery A., Gammeter R., Givel J.C., Calmes J.M., Yersin B., Daepfen J.B.: Alcohol-attributable injuries in admissions to a swiss emergency room – an analysis of the link between volume of drinking, drinking patterns, and preattendance drinking. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2006, 30(3), 501-9.
67. Gossop M., Keaney F., Stewart D., Marshall E.J., Strang J.: A Short Alcohol Withdrawal Scale (SAWS): development and psychoproperties. *Addict. Biol.*, 2002, 7(1), 37-43.
68. Grant K.A., Lovinger D.M.: Cellular and behavioral neurobiology of alcohol: receptor-mediated neuronal processes. *Clin. Neurosci.*, 1995, 3, 155-164.
69. Grobin A.C., Matthews D.B., Devaud L.L., Morrow A.L.: The role of GABA(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol. *Psychopharmacology (Berl.)*, 1998, 139, 2-19.
70. Groszek B., Wiernikowski A. Proces diagnostyczny w toksykologii klinicznej. W: Pach J. (red.) *Zarys toksykologii klinicznej*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2009.
71. Grover S., Sharma A., Kate N., Mattoo S.K., Basu D., Chakrabarti S., Malhotra S., Avasthi A.: Symptom profile and outcome of delirium associated with alcohol withdrawal syndrome: a study from India. *Am. J. Addict.*, 2013, 22(5), 503-509.

72. Gruner O., Bilzer N.: Involvement of chronic alcoholics in road traffic. *Blutalkohol*, 1985, 22, 209-223.
73. Gustavsson L.: Phosphatidylethanol formation: Specific effects of ethanol mediated via phospholipase D. *Alcohol Alcohol.*, 1995, 30, 391-406.
74. Haas C.E., Magram Y., Mishra A.: Rhabdomyolysis and acute renal failure following an ethanol and diphenhydramine overdose. *Ann. Pharmacother.*, 2003, 37(4), 538-42.
75. Habrat B., Steinbarth-Chmielewska K., Baran-Furga K.: Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania związane z przyjmowaniem substancji psychoaktywnych. W: Pużyński S., Rybakowski J. Wciórka J. (red.) *Psychiatria. Podstawy psychiatrii. Tom 2.* Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2011.
76. Habrat B.: *Organizm w niebezpieczeństwie*, Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych, Warszawa 1994.
77. Hamel M.B., Goldman L., Teno J., Lynn J., Davis R.B., Harrell F.E, Connors A.F., Califf R., Kussin P., Bellamy P.: Identification of comatose patients at high risk for death or severe disability. Support investigators. Understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments. *JAMA*, 1995, 273(23), 1842-1848.
78. Hazelett S.E., Liebelt R.A., Brown W.J., Androulakis V., Jarjoura D., Truitt E.B.: Evaluation of acetaldehyde-modified hemoglobin and other markers of chronic heavy alcohol use: effects of gender and hemoglobin concentration. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1998, 22, 1813-1819.
79. Heermans E.H.: Booze and blood: the effects of acute and chronic alcohol abuse on hematopoietic system. *Clin. Lab. Sci.*, 1998, 11, 229-232.
80. Helander A., Tabakoff B.: Biochemical markers of alcohol use and abuse: experiences from the Pilot Study of the WHO/ISBRA Collaborative Project on state and trait markers of alcohol. *Society for Biomedical Research on Alcoholism. Alcohol Alcohol.*, 1997, 32, 133-144.
81. Henderson J., Gray R., Brocklehurst P.: Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. *BJOG*, 2007, 114:243.

82. Hietala J., Koivisto H., Anttila P., Niemela O.: Comparison of the combined marker GGT-CDT and the conventional laboratory markers of alcohol abuse in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers. *Alcohol Alcohol.*, 2006, 41, 528-533.
83. Horder M., Elser R.C., Gerhardt W., Mathieu M., Sampson E.J.: IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 7. IFCC method for creatine kinase (ATP, EC 2.7.3.2). *J. Int. Fed. Clin. Chem.*, 1989, 1, 130-139.
84. Howard A.A., Arnsten J.H., Gourevitch M.N.: Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 40(3), 211-224.
85. PARPA. Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych. http://www.parpa.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=157&Itemid=16 (dostęp 24.02.2013).
86. Huang Z., Sjöholm A.: Ethanol acutely stimulates islet blood flow, amplifies insulin secretion, and induces hypoglycemia via nitric oxide and vagally mediated mechanisms. *Endocrinology*, 2008, 149(1), 232-236.
87. Hultberg B., Isaksson A., Berglund M., Alling C.: Serum beta-hexosaminidase isoenzyme: a sensitive marker for alcohol abuse. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1991, 15, 549-552.
88. Iacovoni A., De Maria R., Gavazzi A.: Alcoholic cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*, 2010, 11, 884-892.
89. ICD-10. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja Dziesiąta, Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Kraków 1994.
90. IES. Zasady przeprowadzania pomiarów stężenia alkoholu oraz opiniowania w sprawach trzeźwości. Zalecenia opracowane przez Instytut Ekspertyz Sądowych zatwierdzone przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Medycyny Sądowej i Kryminologii w dniu 26 listopada 2004 roku, „Prokuratura i Prawo” 2005, nr 4.
91. Iffland R., Kaschade W., Hessen D., Mehne P.: Evaluation of high methanol level in concomitant alcohol analyses. *Beitr. Gerichtl. Med.*, 1984, 42, 31-36.
92. Iffland R., Schmidt V., Schmidtman U., Norpoth T.: Acetone and isopropanol concentration of blood in relation to acute and chronic alcoholism. *Blutalkohol*, 1988, 25, 80-96.

93. Jarocka J., Jakubów P., Kulikowska A., Łukasik-Głębocka M., Wojewódzka-Żeleznikowicz M., Borysiewicz A., Ładny J.R., Czaban S.L.: Powikłania ze strony układu oddechowego w przebiegu ostrych zatruc. *Post. Nauk Med.*, 2010, 9, 723-728.
94. Jodynis-Liebert J.: Toksyczność rozpuszczalników. W: Seńczuk W. (red.) *Toksykologia współczesna*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
95. Jones A.W., Holmgren P.: Comparison of blood-ethanol concentration in deaths attributed to acute alcohol poisoning and chronic alcoholism. *J. Forensic. Sci.*, 2003, 48(4), 874-879.
96. Kallas P., Sellers E.: Blood glucose in intoxicated chronic alcoholics. *Can. Med. Assoc. J.*, 1975, 112, 590-592.
97. Kamińska H., Agnieszka Z.B., Gawlik A., Małecka-Tendera E.: Acute alcohol intoxication among children and adolescents admitted to the Department of Pediatrics, Pediatric Endocrinology and Diabetes, Medical University of Silesia, Katowice during 2000-2010-preliminary study. *Przegl. Lek.*, 2012, 69(10), 777-780.
98. Kang L., Sebastian B.M., Pritchard M.T., Pratt B.T., Previs S.F., Nagy L.E.: Chronic ethanol-induced insulin resistance is associated with macrophage infiltration into adipose tissue and altered expression of adipocytokines. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2007, (9), 1581-1588.
99. Kaysen G., North R.H.: The effects of alcohol on blood pressure and electrolytes. *Med. Clin. North Am.*, 1984, 68, 221-246.
100. Kazemi-Shirazi L., Veloso M.P., Frommlet F., Steindl-Munda P., Wrba F., Zehetmayer S., Marsic C., Ferenci P.: Differentiation of nonalcoholic from alcoholic steatohepatitis: are routine laboratory markers useful? *Wien. Klin. Wochenschr.*, 2008, 120, 25-30.
101. Keith M.E., Walsh N.A., Darling P.B., Hanninen S.A., Thirugnanam S., Leong-Poi H., Barr A., Sole M.J.: B-vitamin deficiency in hospitalized patients with heart failure. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2009, 109, 1406-1410.
102. Kelly C.A., Upex A., Bateman D.N.: Comparison of consciousness level assessment in the poisoned patient using the Alert/Verbal/Painful/Unresponsive Scale and the Glasgow Coma Scale. *Ann. Emerg. Med.*, 2004, 44(2), 108-113
103. Klatsky A.L.: Alcohol and cardiovascular health. *Integr. Comp. Biol.*, 2004, 44, 324-328.

104. Kloner R.A., Rezkalla S.H.: To drink or not to drink? That is the question. *Circulation*, 2007, 116(11), 1306-1317.
105. Kłopočka M., Budzyński J., Świątkowski M., Ziółkowski M.: Wpływ 4-tygodniowej abstynencji na obraz makro- i mikroskopowy błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz na wyniki pH-metrii przełykowej i żołądkowej u mężczyzn uzależnionych od alkoholu. *Alkoholizm i Narkomania*, 2003, 16, 87-99.
106. Kohler C.G., Ances B.M., Coleman A.R., Ragland J.D., Lazarev M., Gur R.C.: Marchiava-Bignami disease: literature review and case report. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.*, 2000, 13(1), 67-76.
107. Kokot F. Gospodarka wodno-elektrolitowa. W: Kokot T. Gospodarka wodno-elektrolitowa i kwasowo-zasadowa w stanach fizjologii i patologii. Warszawa PZWL 2005.
108. Koliaki C., Katsilambros N.: Dietary sodium, potassium, and alcohol: key players in the pathophysiology, prevention, and treatment of human hypertension. *Nutr. Rev.*, 2013, 71, 402-411.
109. Kołaciński Z., Kruszewska-Jeske S.: Ostre zatrucie alkoholem etylowym o wyjątkowo wysokim poziomie alkoholu we krwi. *Studia i materiały Monograficzne IMP w Łodzi*, 1983, 2, 73-76.
110. Kopelman M.D. Thomson A.D., Guerrini I., Marshall E.J.: The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol Alcohol.*, 2009, 44(2), 148-154.
111. Krebs H.A.: The effects of ethanol on the metabolic activities of the liver. *Adv. Enzyme Regul.*, 1968, 6, 467-480. Krebs H.A., Freedland R.A., Hems R., Stubbs M.: Inhibition of hepatic gluconeogenesis by ethanol. *Biochem. J.*, 1969, 112, 117-124.
112. Kroch S., Kamenczak A., Chrostek Maj J., Polewka A.: Obraz zaburzeń somatycznych i psychicznych u osób uzależnionych od alkoholu leczonych w oddziale detoksykacji. *Przegl. Lek.*, 2004, 61(4), 300-302.
113. Kroch S., Radomska M., Krzyżanowska-Kierepka E., Szkolnicka B., Kamenczak A., Rakus A.: Rozpoznanie uzależnienia alkoholowego przy pomocy kwestionariuszy CAGE i SAAST w wybranych populacjach terapeutycznych. *Przegl. Lek.*, 2001, 58, 263-266.

114. Kuendig H., Hasselberg M., Gmel G., Daeppen J.B., Laflamme L.: Acute and usual drinking among emergency trauma patients: a study on alcohol consumption and injury patterns. *Inj. Prev.*, 2009, 15(4), 270-274.
115. Kumar S., Porcu P., Werner D.F., Matthews D.B., Diaz-Granados J.L., Helfand R.S., Morrow A.L.: The role of GABA(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol: a decade of progress. *Psychopharmacology (Berl.)*, 2009, 205(4), 529-64.
116. Kunst A., Dreager B., Ziegenhorn J.: Carbohydrates W: Bergmeyer H. (red.) *Methods of Enzymatic Analysis*. Academic Press, New York 1984.
117. Kuzelova M., Hararova A., Ondriasova E., Wawruch M., Riedel R., Benedekova M., Kovacs L., Plakova S.: Alcohol intoxication requiring hospital admission in children and adolescents: retrospective analysis at the University Children's Hospital in the Slovak Republic. *Clin. Toxicol. (Phila)*, 2009, 47(6), 556-61.
118. Lamminpaa A.: Alcohol intoxication in childhood and adolescence. *Alcohol Alcohol.*, 1995, 30, 5-12.
119. Laposata M.: Fatty acid ethyl esters: short-term and long-term serum markers of ethanol intake. *Clin. Chem.*, 1997, 43, 1527-1534.
120. Latvala J., Parkkila S., Melkko J., Niemela O.: Acetaldehyde adducts in blood and bone marrow of patients with ethanol-induced erythrocyte abnormalities. *Mol. Med.*, 2001, 7, 401-405.
121. Latvala J., Parkkila S., Niemela O.: Excess alcohol consumption is common in patients with cytopenia: studies in blood and bone marrow cells. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2004, 28, 619-624.
122. Lee J.H., Jang M.K., Lee J.Y., Kim S.M., Kim K.H., Park J.Y., Lee J.H., Kim H.Y., Yoo J.Y.: Clinical predictors for delirium tremens in alcohol dependence. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005, 20(12), 1833-1837.
123. Lepola U.: Alcohol and depression in panic disorder. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1994, 89 (s377), 33-35.
124. Leung A.K.: Ethyl alcohol ingestion in children. A 15-year review. *Clin. Pediatr. (Phila)*, 1986, 25, 617-619.
125. Liamis G.L., Milionis H.J., Rizos E.C., Siamopoulos K., Elisaf M.: Mechanisms of hyponatraemia in alcohol patients. *Alcohol Alcohol.*, 2000, 35(6), 612-616.

126. Lieber C.S.: Medical disorders of alcoholism. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333 (16), 1058-1065.
127. Lindenbaum J., Hargrove R.L.: Thrombocytopenia in alcoholics. *Ann. Intern. Med.*, 1968, 68, 526-532.
128. Lindenbaum J.: Haematologic complications of alcohol abuse. *Semin. Liver Dis.*, 1987, 7, 169-181.
129. Lutz U.C., Batra A.: Diagnostic and therapy of alcohol withdrawal syndrome: focus on delirium tremens and withdrawal seizure. *Psychiatr. Prax.*, 2010, 37(6), 271-278.
130. Łukasik-Głębocka M., Drużdż A., Ból K.: Zatrucia. W: Drużdż A. (red.) *Neurologia w medycynie ratunkowej*, Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2011.
131. Madden J.S.: Alcohol and depression. *Br. J. Hosp. Med.*, 1993, 50, 261-264.
132. Magarian G.J., Lucas L.M. Kumar K., L.: Clinical significance in alcoholic patients of commonly encountered laboratory tests results. *West. J. Med.*, 1992, 156(3), 287-294.
133. Magdalan J., Antończyk A., Kochman K.: Ciężkie rozmyślne zatrucie alkoholem etylowym – opis przypadku. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2003, 12(5), 685-687.
134. Mainerova B., Prasko J., Latalova K., Axmann K., Cerna M., Horacek R., Bradacova R.: *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ., Palacky Olomouc Czech Repub.*, 2013, biomed.papers.upol.cz/corproof.php?tartkey=bio-000000-0642#Uw3CvYUquaik (dostęp 26.02.2014).
135. Majewska M., Tchórz M., Szponar J., Radoniewicz-Chagowska A., Kołodziej M.: Severe rhabdomyolysis syndrome in the course of alcohol withdrawal syndrome and hyponatremia. *Przegl. Lek.*, 2012, 69(8), 599-602.
136. Malone D., Friedman T.: Drunken patients in the general hospital: their care and management. *Postgrad. Med. J.*, 2005, 81(953), 161-166.
137. Marek Z., Kłys M.: *Opiniowanie sądowo-lekarskie i toksykologiczne*. Kantor Wydawniczy Zakamycze. Kraków 1998.
138. Marques P.R., Tippetts A.S., Yegles M.: Ethylglucuronide in hair is a top predictor of impaired driving recidivism, alcohol dependence, and a key marker of the highest BAC interlock tests. *Traffic Inj. Prev.*, 2014, 15(4), 361-369.

139. Matthew H., Lawson A.A.H.: Treatment of Common Acute Poisonings. Churchill Livingstone, Edinburgh London New York 1975.
140. Mayo-Smith M.F., Beecher L.H., Fischer T.L., Gorelick D.A., Guillaume J.L., Hill A., Jara G., Kasser C., Melbourne J.: Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. Arch. Intern. Med., 2004, 164(13), 1405-1412.
141. Mayo-Smith M.F.: Pharmacological management of alcohol withdrawal. JAMA, 1997, 278, 144-151.
142. Mc Kee M., Britton A. The positive relationship between alcohol and heart disease in eastern Europe: potential physiological mechanisms. J. R. Soc. Med. 1988,91,402-407.
143. McKenna C.J., Codd M.B., McCann H.A., Sugrue D.D.: Alcohol consumption and idiopathic dilated cardiomyopathy: a case control study. Am. Heart J., 1998,135, 833-837.
144. Mergener K., Baillie J.: Chronic pancreatitis. Lancet, 1997, 350, 1379-1385.
145. Metcalfe P., Sobers M., Dewey M.: The Windsor Clinic Alcohol Withdrawal Assessment Scale (WCAWAS): Investigation of factors associated with complicated withdrawals. Alcohol Alcohol., 1995, 30, 367-372.
146. Metodyka oznaczania jakościowego i ilościowego alkoholu etylowego w płynach ustrojowych człowieka metodą chromatografii gazowej head-space, nr HJ/W-60/IV/08, wyd. 23.12.2008 r.
147. MMWR. Alcohol Use and Binge Drinking Among Women of Childbearing Age — United States, 2006–2010
http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6128a4.htm?s_cid=mm6128a4_e (dostęp 19.07.2012).
148. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. Alcohol Use and Binge Drinking Among Women of Childbearing Age – United States, 2006-2010. www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6128.pdf (dostęp 24.02.2013).
149. Monforte R., Estruch R., Valls-Solé J., Nicolás J., Villalta J., Urbano-Marquez A.: Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol. Arch. Neurol., 1995, 52(1), 45-51.
150. Morawski J., Świątkiewicz G.: Polska wersja testu uzależnienia od alkoholu CAGE. Probl. Alk., 1985, 35, 9-18.

151. Morgan M.Y., Camilo M.E., Luck W., Sherlock S., Hoffbrand A.V.: Macrocytosis in alcohol-related liver disease: its value for screening. *Clin. Lab. Haematol.*, 1981, 3, 35-44.
152. Morse R.M., Flavin D.K.: The definition of alcoholism. The Joint Committee of the National Council on Alcoholism and Drug Dependence and the American Society of Addiction Medicine to study the definition and criteria for the diagnosis of alcoholism. *JAMA*, 1992, 268, 1012-1014.
153. Moskalewicz J., Wieczorek Ł.: Dostępność, konsumpcja alkoholu i konsekwencje picia – trzy dekady doświadczeń. *Alkoholizm i Narkomania*, 2009, 22(4), 305-337.
154. Moure-Rodriguez L., Caamano-Isorna F., Doallo S., Juan-Salvadores P., Corral M., Rodriguez-Holguin S., Cadaveira F.: Heavy drinking and alcohol-related injuries in college students. *Gac. Sanit.*, 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24725631> (dostęp 25.04.2014).
155. Moussavian S.N., Becker R.C., Piepmeyer J.L., Mezey E., Bozian R.C.: Serum gamma-glutamyl transpeptidase and chronic alcoholism. Influence of alcohol ingestion and liver disease. *Dig. Dis. Sci.*, 1985, 30, 211-214.
156. Movva R., Figueredo V.M.: Alcohol and the heart: to abstain or not to abstain? *Int. J. Cardiol.*, 2013, 164, 267-276.
157. Musshoff F., Dalrup T.: Determination of biological markers of alcohol abuse. *J. Chromatography B*, 1998, 713, 245–264.
158. Musshoff F.: Chromatographic methods for the determination of markers of chronic and acute alcohol consumption. *J. Chromatography B*, 2002, 781, 457-480.
159. Nicholson M.E., Wang M., Airhihenbuwa C.O., Mahoney B.S., Christina R., Maney D.W.: Variability in behavioral impairment involved in the rising and falling BAC curve. *J. Stud. Alcohol.*, 1992, 53, 349-356.
160. Niemela O.: Biomarkers in alcoholism. *Clin. Chim. Acta*, 2007, 377, 39-49.
161. Norma PN-EN ISO/IEC 15189:2003. Laboratoria medyczne – specyficzne wymagania dotyczące jakości i kompetencji.
162. Okłota M., Niemcunowicz-Janica A., Załuski J., Wardaszka Z., Ptaszyńska-Sarosiek I.: Ostre śmiertelne zatrucia etanolem w latach 1984-2004 w materiałach własnych Zakładu Medycyny Sądowej w Białymstoku. *Arch. Med. Sąd. Krym.*, 2009, LIX, 183-189.

163. Pach D., Hubalewska A., Huszno B., Kamenczak A., Szerszeń-Motyka J., Baran J.: Trudności w rozpoznaniu encefalopatii wątrobowej u osób uzależnionych od alkoholu. *Przegl. Lek.*, 2004, 61(4), 222-228.
164. Pach D., Szurkowska M., Szafraniec K., Targosz D., Sulek M., Kamenczak A., Huszno B.: Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w ostrych zatruciach ksenobiotykami. *Przegl. Lek.*, 2007, 64(4-5), 243-247.
165. Pach J., Gawlikowski T., Motyka E i wsp. Ostre zatrucia substancjami psychoaktywnymi wśród uzależnionych dorosłych mieszkańców Krakowa. *Przegl. Lek.* 1997,54,392-396.
166. Pach J., Kowal A., Filipecka E., Kroch S. Alkohol jako przyczyna hospitalizacji w Klinice Toksykologii Collegium Medicum UJ i Oddziału detoksykacji Szpitala Specjalistycznego im. J. Babińskiego w Krakowie. *Przegl. Lek.* 2001,58,258-262.
167. Pach J., Szkolnicka B., Targosz D., Radomska M. Substancje uzależniające w materiale Kliniki Toksykologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w latach 1997-1999. *Przegl. Lek.*, 2000, 57, 519-524.
168. Pach J., Wiernikowski A.: *Klinika ostrych zatruc*, Akademia Medyczna, Kraków, 1989.
169. Painter A., Williams A.D., Burd L.: Fetal alcohol spectrum disorders – implications for child neurology, part 2: diagnosis and management. *J. Child Neurol.*, 2012a, 27, 356-362.
170. Painter A., Williams A.D., Burd L.: Fetal alcohol spectrum disorders – implications for child neurology, part 1: prenatal exposure and dosimetry. *J. Child Neurol.*, 2012b, 27, 258-263.
171. Palmstierna T.: A model for predicting alcohol withdrawal delirium. *Psych. Serv.* 2001, 52(6), 820-823.
172. PARPA.
http://www.parpa.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=155&Itemid=16 (dostęp 21.03.2013).
173. PARPA. *Kobiety i alkohol*, 2008.
http://www.parpa.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=45&Itemid=8 (dostęp 26.03.2014).

174. Pasternak K., Kiełczykowska M.: Alkoholizm i narkomania a makro- i mikropierwiastki w badaniach doświadczalnych i klinicznych. *Alkoholizm i Narkomania* 2003, 16(1-2), 25-37.
175. Patel V.B., Why H.J., Richardson P.J., Preedy V.R.: The effects of alcohol on the heart. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.*, 1997, 16(1), 15-43.
176. Pawłowicz U., Wasilewska A., Olański W., Stefanowicz M.: Epidemiological study of acute poisoning in children: a 5-year retrospective study in the Paediatric University Hospital in Białystok, Poland. *Emerg. Med. J.*, 2013, 30(9), 712-716.
177. Peyser H.: Stress and alcohol. W: Goldberger L., Breznitz S. *Handbook of stress*, Free Press, New York 1982.
178. Piano M.R., Schwertz D.W.: Alcoholic heart disease: a review. *Heart Lung*, 1994, 23, 3-17.
179. Piano M.R.: Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest*, 2002, 121, 1638-1650.
180. Pittman B., Gueorguieva R., Krupitsky E., Rudenko A.A., Flannery B., Krystal J.H.: Multidimensionality of the Alcohol Withdrawal Symptom Checklist: a factor analysis of the Alcohol Withdrawal Symptom Checklist and CIWA-Ar. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2007, 31(4), 612-618.
181. Pitzele H.Z., Tolia V.M.: Twenty per hour: altered mental state due to ethanol abuse and withdrawal. *Emerg. Med. Clin. North. Am.*, 2010, 28(3), 683-705.
182. Platz W.E., Oberlaender F.A., Seidel M.L.: The phenomenology of perceptual hallucinations in alcohol-induced delirium tremens. *Psychopathology*, 1995, 28, 247-255.
183. Pronko P.S., Velichko M.G., Moroz A.R., Rubanovich N.N.: Low-molecular-weight metabolites relevant to ethanol metabolism: correlation with alcohol withdrawal severity and utility for identification of alcoholics. *Alcohol Alcohol.*, 1997, 32, 761-768.
184. Ragland G.: Electrolyte abnormalities in the alcoholic patient. *Emerg. Med. Clin. North Am.*, 1990, 8(4), 761-773.
185. Rehm J., Rehm M.X., Shield K.D., Gmel G., Gual A.: Alcohol consumption, alcohol dependence and related harms in Spain, and the effect of treatment-based interventions on alcohol dependence. *Adicciones*, 2013, 25(1), 11-18.

186. Rehm J., Samokhvalov A.V., Shield K.D.: Global burden of alcoholic liver diseases. *J. Hepatol.*, 2013, 59(1), 160-168.
187. Roche A.M., Freeman T., Skinner N.: From data to evidence, to action: findings from a systematic review of hospital screening studies for high risk alcohol consumption. *Drug Alcohol Depend.*, 2006, 9,83(1), 1-14.
188. Rödel W., Wölm G.: *Chromatografia gazowa*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1992.
189. Rosa A., Demiati M., Cartz L., Mizon J.P.: Marchiafava-Bignami disease, syndrome of interhemispheric disconnection, and right-handed agraphia in a left-hander. *Arch. Neurol.*, 1991, 48(9), 986.
190. Rosenbloom M., Sullivan E.V., Pfefferbaum A.: Using magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging to assess brain damage in alcoholics. *Alcohol. Res. Health*, 2003, 27(2), 146-152.
191. Rosman A.S., Lieber C.S.: Biochemical markers of alcohol consumption. *Alcohol. Health Res. World*, 1990, 14, 208-213.
192. Rosman A.S.: Utility and evaluation of biochemical markers of alcohol consumption. *J. Subst. Abuse*, 1992, 4, 277-297.
193. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23.03.2006 roku w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych (Dz. U. 06.61.435).
194. Safdar K., Schiff E.R.: Alcohol and hepatitis C. *Semin. Liver Dis.*, 2004, 24, 305-315.
195. Salaspuro M.: Conventional and coming laboratory markers of alcoholism and heavy drinking. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1986, 10, 5-12.
196. Sanap M., Chapman M.J., Severe ethanol poisoning: a case report and brief review. *Crit. Care resusc.*, 2003, 5, 106-108.
197. Sang-Hyuk L., Cheol Y., Doo-Geun C., Kyung-Im B., Seok-Woo K., Jae-Hwan K., In-Soo J., Sung-Jae P., Sam-Ryon J., Yun-Jae L., Sang-Young S., Jung-Myung C.: Mallory-Weiss syndrome: retrospective review of ten years' experience. *Gastrointestinal Gastroscopy*, 2006, 63, AB132.

198. Sano F., Ohira T., Kitamura A., Imano H., Cui R., Kiyama M., Okada T., Yamagishi K., Sankai T., Tanigawa T., Kario K., Iso H.: Heavy alcohol consumption and risk of atrial fibrillation. *Circ. J.*, 2014 (www.jstage.jst.go.jp/article/circj/advpub/0/advpub_CJ-13-1387/_article dostęp: 23.02.2014).
199. Sanz M., Arias C.V., Trenchs Sainz de la Maza V., Curcoy B.A., Matali C.J., Luaces C.C.: Acute ethanol intoxication in a pediatric emergency department. *Ann. Pediatr. (Barc)*, 2009, 70(2), 132-6.
200. Sarstedt. Materiały informacyjne, 2008.
201. Savage D., Lindenbaum J.: Anemia in alcoholics. *Medicine (Baltimore)*, 1986, 65, 322-338.
202. Savage D.G., Ogundipe A., Allen R.H., Stabler S.P., Lindenbaum J.: Etiology and diagnostic evaluation of macrocytosis. *Am. J. Med. Sci.*, 2000, 319, 343-352.
203. Schefold J.C., Strom C., Kruger A., Ploner C.J., Hasper D.: The Glasgow Coma Score is a predictor of good outcome in cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation*, 2009, 80(6), 658-661.
204. Schoberl S., Nickel P., Schmutzer G., Siekmeyer W., Kiess W.: Acute ethanol intoxication among children and adolescents. A retrospective analysis of 173 patients admitted to a university children hospital. *Klin. Pediatr.*, 2008, 220(4), 253-258.
205. Schuckit M.A., Tipp J.E., Reich T., Hesselbrock V.M., Bucholz K.K.: The histories of withdrawal convulsions and delirium tremens in 1648 alcohol dependent subjects. *Addiction*, 1995, 90, 1335-1347.
206. Scoccianti C., Lauby-Secretan B., Bello P.Y., Chajes V., Romieu I.: Female breast cancer and alcohol consumption. A review of the literature. *Am. J. Prev. Med.*, 2014, 46, 16-25.
207. Scoccianti C., Straif K., Romieu I.: Recent evidence on alcohol and cancer epidemiology. *Future oncol.*, 2013, 9, 1315-1322.
208. Selzer M.L.: The Michigan alcoholism screening test: the quest for a new diagnostic instrument. *Am. J. Psychiatry*, 1971, 127, 1653-1658.
209. Shah J.H.: Alcohol decreases insulin sensitivity in healthy subjects. *Alcohol Alcohol.*, 1988, 23, 103-109.

210. Shaw G.K., Waller S., Latham C.J., Dunn G., Thomson A.D.: The detoxification experience of alcoholic in-patients and predictors of outcome. *Alcohol Alcohol.*, 1998, 33(3), 291-303.
211. Shaw J.M., Kolesar G.S., Sellers E.M., Kaplan H.L., Sandor P.: Development of optimal treatment tactics for alcohol withdrawal. Assessment and effectiveness of supportive care. *J. Clin. Psychopharmacology*, 1981, 1, 382-385.
212. Sidhu J.S., Floyd R.L.: Alcohol use among women of childbearing age – United States, 1991-1999. *JAMA*, 2002, 287, 2069-2072.
213. Sieradzki J.: Cukrzyca i zespół metaboliczny. W: Szczeklik A. (red.) *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2005.
214. Sivasithamparam J., Visk C.A., Cohen E.E. King A.C.: Modifiable risk behaviors in patients with head and neck cancer. *Cancer*, 2013, 119, 2419-2426.
215. Skotnicka-Klonowicz G., Grochocińska P., Kuziemska A.: Zatrucie alkoholem jako problem medyczny w oddziale klinicznym medycyny ratunkowej dla dzieci. *Zdr. Publ.*, 2011, 121(1), 12-15.
216. Smoger S.H., Looney S.W., Blondell R.D., Wieland L.S., Sexton L., Rhodes S.B., Swift R.M.: Hospital Use of Ethanol Survey (HUES): preliminary results. *J. Addict. Dis.*, 2002, 21(2), 65-73.
217. Sorbi D., Boynton J., Lindor K.D.: The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94, 1018-1022.
218. Starmark J.E., Heath A.: Severity grading in self-poisoning. *Hum. Toxicol.*, 1988, 7(6), 551-555.
219. Stasiukyniene V.: Blood plasma potassium, sodium and magnesium levels in chronic alcoholism during alcohol withdrawal. *Medicina (Kaunas)*, 2002, 38(9), 892-5.
220. Stehman C.R., Mycyk M.B.: A rational approach to the treatment of alcohol withdrawal in the ED. *Am. J. Emerg. Med.*, 2013, 31(4), 734-42.
221. Steward S., Jones D., Day C.P.: Alcoholic liver disease: new insights into mechanisms and preventative strategies. *Trends Mol. Med.*, 2001, 7, 408-413.

222. Stimmel B., Korts D., Jackson G., Gilbert H.S.: Failure of mean red cell volume to serve as a biological marker for alcoholism in narcotic dependence. *Am. J. Med.*, 1983, 74, 369-374.
223. Sullivan J.T., Sykora K., Schneiderman J., Naranjo C.A., Sellers E.M.: Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br. J. Addict.*, 1989, 84, 1353-1357.
224. Sundstrom-Poromaa I., Smith D.H., Gong Q.H., Sabado T.N., Li X., Light A., Wiedmann M., Williams K., Smith S.S.: Hormonally regulated alpha(4)beta(2)delta GABA(A) receptors are a target for alcohol. *Nat. Neurosci.*, 2002, 5, 721-722.
225. Surgeon General's Advisory on Alcohol Use in Pregnancy. www.hhs.gov/surgeongeneral/pressreleases/sg02222005.html. (dostęp 14.12.2011).
226. Sutton T.: Tracts on delirium tremens, on peritonitis, and on some other inflammatory affections, and on the gout. 1813 <https://archive.org/org/details/tractsondelirium00sutt> (dostęp 26.02.2014).
227. Sysmex Corporation. Automated Hematology Analyzer XT-2000 and XT-1800i, Instruction for Use, Kobe, Japan, 10, 2005.
228. Szajewski J., Feldman R., Glińska-Serwin M.: *Leksykon ostrych zatruc.* PZWL, Warszawa 2000.
229. Świdarska A., Sein Anand J.: Wybrane zagadnienia dotyczące ostrych zatruc ksenobiotykami w Polsce w 2010 roku. *Przegl. Lek.*, 2012, 69(8), 409-414.
230. Świerczyńska M., Świerczyński Z., Hryniewicz W., Kuś J., Pierzchała W., Niżankowska-Mogilnicka E., Bochenek G., Jankowska R., Mazurek H., Rowińska-Zakrzewska E., Bestry I.: *Choroby dróg oddechowych.* W: Szczeklik A. (red.) *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2005.
231. Tabokoff B., Cornell N., Hoffman P.L.: Alcohol tolerance. *Ann. Emerg. Med.*, 1986, 15, 1005-1012.
232. Tadros A., Davidov D.M., Coleman J., Davis S.M.: Pediatric visits to United States Emergency Departments for alcohol-related disorders. *J. Emerg. Med.*, 2013, 44(5), 1034-1038.
233. Teasdale G., Jennett B.: Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet* 1974, 2, 81-84.

234. Teli M.R., Day C.P., Burt A.D.: Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet*, 1995, 346, 1562-1563.
235. Tesche R., Brand A., Strohmeyer G.: Induction of hepatic microsomal gamma-glutamyl transferase activity following chronic alcohol consumption. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1977, 75, 718-724.
236. Teste R., Neufeind M., Nishimura M., Strohmeyer G.: Hepatic gamma glutamyltranspeptidase in alcoholic fatty liver: comparison with other liver enzymes in man and rats. *Gut*, 1983, 24, 625-630.
237. Tietz N.W.: *Clinical Guide to Laboratory Test*. W.B. Saunders, Philadelphia 1995.
238. Trevisan L.A., Boutros N., Petrakis I.L., Krystal J.H.: Complications of alcohol withdrawal. *Alcohol. Health. Res. World*, 1998, 22(1), 61-66.
239. Tyulina O.V., Prokopieva V.D., Boldyrev A.A., Johnson P.: Erythrocyte and plasma protein modification in alcoholism: a possible role of acetaldehyde. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006, 1762, 558-563.
240. Tyulina O.V., Prokopieva V.D., Boldyrev A.A., Johnson P.: Erythrocyte and plasma protein modification in alcoholism: a possible role of acetaldehyde. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006, 1762, 558-563.
241. Uchida T., Kao H., Quispe-Sjogren M., Peters R.L.: Alcoholic foamy degeneration – a pattern of acute alcoholic injury of the liver. *Gastroenterology*, 1983, 84, 683-693.
242. van Zyl A.W., Marnewick J.C.: Aetiology of oral cancer. *SADJ*, 2012, 67, 554-556.
243. Victor M., Adams R.A., Collins G.H.: *The Wernicke-Korsakoff syndrome and related disorders due to alcoholism and malnutrition*, F.A. Davis, Philadelphia 1989.
244. Victor M., Adams R.D.: The effect of alcohol on the nervous system. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 1953, 32, 526-73.
245. Victor M., Brausch C.: Role of abstinence in the genesis of alcoholic epilepsy. *Epilepsia*, 1967, 8(1), 1-20.

246. Wackernah R.C., Minnick M.J., Clapp P.: Alcohol use disorder: pathophysiology, effects, and pharmacologic options for treatment. *Subst. Abuse. Rehabil.*, 2014, 5, 1–12. <http://www.dovepress.com/alcohol-use-disorder-pathophysiology-effects-and-pharmacologic-options-peer-reviewed-article-SAR> (dostęp 25.03.2014).
247. Wan Q., Liu Y., Guan Q., Gao L., Lee K.O., Zhao J.: Ethanol feeding impairs insulin-stimulated glucose uptake in isolated rat skeletal muscle: role of Gs alpha and cAMP. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2005, 29, 1450-1456.
248. Wasilewski D., Wojnar M., Grobel I., Wieczorkowska G., Żmigrodzka I., Fudalej S.: Nowowiejska skala nasilenia objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego (skala NOWA). *Alkoholizm i Narkomania*, 2006, 19(1), 11-23.
249. Waszkiewicz N., Szajda S.D., Kępa A., Szulc A., Zwierz K.: Glycoconjugates in the detection of alcohol abuse. *Biochem. Soc. Trans.*, 2011, 39(1), 365-369.
250. Wetterling T., Dibbelt L., Wetterling G., Goder R., Wurst F., Margraf M., Junghanns K.: Ethyl glucuronide (EtG): better than breathalyser or self-reports to detect covert short-term relapses into drinking. *Alcohol Alcohol.*, 2014, 49(1), 51-54.
251. Wetterling T., Kanitz R.D., Besters B., Fischer D., Zerfass B., John U., Spranger H., Driessen M.: A new rating scale for the assessment of the alcohol-withdrawal syndrome (AWS scale). *Alcohol Alcohol.*, 1997, 36(6), 753-760.
252. Węgrzynek I., Żulikowska E., Pach D., Szczepański W.: Stan czynnościowy i morfologiczny wątroby u osób ostro zatrutych alkoholem i przewlekle od niego uzależnionych. *Przegl. Lek.*, 2004, 61(4).
253. WHO Raport /International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br. Heart. J.*, 1980, 44, 672-673.
254. WHO. European Status Raport on Alcohol and Health 2010. WWW.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/128065/e94533.pdf (dostęp 20.05.2011).
255. WHO/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies., Raport. *Br. Heart. J.*, 1980, 44, 672-673.
256. Winek C.L., Wahba W.W., Winek Jr. C.L.: Drug and chemical blood-level data 2001. *Forensic. Sci. Int.*, 2001, 122(2-3), 107-123.

257. Wojewódzka-Żeleznikowicz M., Czaban S.L., Poniatowski B., Ładny J.R.: Zatrucia – epidemiologia, diagnostyka i leczenie w oddziale ratunkowym. *Post. Nauk Med.*, 2009, 6, 480-484.
258. Wright T., Myrick H., Henderson S., Peters H., Malcolm R.: Risk factors for delirium tremens: a retrospective chart review. *Am. J. Addict.*, 2006, 15(3), 213-219.
259. Wu A., Chanarin I., Levi A.J.: Macrocytosis of chronic alcoholism. *Lancet*, 1974, 1(7862), 829-831.
260. Wurst F.M., Thon N., Weinmenn W., Tippets S., Marques P., Hahn J.A., Alling C., Ardottir S., Hartmann S., Lakshman R.: *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2012, 36(2), 251-257.
261. Xie Y.D., Feng B., Gao Y., Wei L.: Characteristics of alcoholic liver disease and predictive factors for mortality of patients with alcoholic cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*, 2013, 12, 594-601.
262. Yen H.H., Chen Y.Y.: Diagnosing Mallory-Weiss in the ED. *Am. J. Emerg. Med.*, 2009, 27(8), 1010.
263. Yost D.A.: Alcohol withdrawal syndrome. *Am. Fam. Physician*, 1996, 54, 657-664.
264. Zaremba M., Franek E., Rydzewski A.: Hiperkaliemia. *Choroby serca i naczyń*, 2006, 3(1), 36-40.
265. Zuba D., Chłobowska Z., Parczewski A.: Identification of alcoholic beverages on the basis of quantitative analysis of impurities. *Z Zag. N. Sąd.*, 1997, 35, 42-58.
266. Zuba D., Gubała W., Piekoszewski W., Pach J., Parczewski A.: Methanol as a marker of alcohol addiction. *Z Zagadnień Nauk Sądowych*, 2002, XLIX, 59-73.
267. Zuba D., Piekoszewski W., Pach J., Winnik L., Parczewski A.: Concentration of ethanol and other volatile compounds in the blood of acutely poisoned alcoholics. *Alcohol.*, 2002, 26, 17-22.

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, iż jestem autorem pracy doktorskiej p.t. „Ocena alkoholonii w ostrych zatruciach etanolem i alkoholowych zespołach abstynencyjnych w zależności od stanu klinicznego i wybranych parametrów biochemicznych”.

Praca ta została przeze mnie napisana samodzielnie, przy wykorzystaniu wykazanej literatury przedmiotu i materiałów źródłowych, stanowi ona pracę oryginalną, nie narusza praw autorskich oraz dóbr osobistych osób trzecich i jest wolna od jakichkolwiek zapożyczeń.

Oświadczam również, że wymieniona praca nie zawiera danych i informacji, które zostały uzyskane w sposób niedozwolony prawem oraz nie była dotychczas przedmiotem żadnej urzędowej procedury związanej z uzyskaniem stopnia naukowego doktora nauk medycznych, a złożona przeze mnie płyta CD zawiera elektroniczny zapis przedstawionej przeze mnie pracy.

Jednocześnie oświadczam, że nieodpłatnie udzielam Uniwersytetowi Medycznemu im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu licencji do korzystania z wyżej wymienionej pracy bez ograniczeń czasowych i terytorialnych w zakresie obrotu nośnikami, na których pracę utrwalono przez: wprowadzenie do obrotu, użyczenie lub najem egzemplarzy w postaci elektronicznej a nadto upoważniam Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu do przechowywania i archiwizowania pracy w zakresie wprowadzania jej do pamięci komputera oraz jej zwielokrotniania i udostępniania w formie elektronicznej i drukowanej.

Imię i nazwisko.....

Data, podpis