



## **Praca pogładowa**

### *Interakcje leków przeciwbólowych stosowanych samodzielnie przez ratownika medycznego z alkoholem*

Autor: Wojciech Krzyżak

Promotor: dr hab. n. farm. Paweł Paśko

#### **INFORMACJE O ARTYKULE:**

##### *Historia:*

Data akceptacji Promotora:

Data recenzji:

Data publikacji:

##### *Słowa kluczowe:*

Alkohol

Interakcje

Farmakokinetyka

Leki przeciwbólowe

#### **STRESZCZENIE:**

Zespoły Ratownictwa Medycznego często spotykają się z wezwaniami do nietrzeźwych pacjentów. Poniższa praca ma na celu przybliżenie problematyki istotnych interakcji pomiędzy alkoholem a lekami przeciwbólowymi dostępnymi do samodzielnego stosowania przez ratownika medycznego. Pomimo ogromnej dostępności napojów zawierających etanol jak i paracetamolu czy NLPZ-ów, wielu pacjentów nie jest świadomych ryzyka płynącego z wpływu takich połączeń na organizm. Niniejszy artykuł zawiera przegląd badań na temat interakcji alkoholu z lekami takimi jak: paracetamol, kwas acetylosalicylowy, ketoprofen, ibuprofen, metamizol, morfina i fentanyl.

## **Wstęp**

Alkohol etylowy wchodzi w szereg interakcji farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych z wieloma grupami leków [1]. Interakcja farmakokinetyczna polega na zmianie, zwiększeniu bądź obniżeniu stężenia substancji leczniczej lub alkoholu we krwi. Interakcje farmakodynamiczne natomiast mogą prowadzić do potęgowania lub osłabiania działania różnych leków, które zostały przyjęte w tym samym czasie [2]. Dodatkowym problemem może być wpływ leków na metabolizm alkoholu i jego działanie na organizm.

## **Alkohol – metabolizm i wpływ na ludzki organizm**

Stężenie alkoholu we krwi uwarunkowane jest jego biodostępnością, która zależna jest od kilku czynników [2]:

- płci,
- masy ciała,
- rodzaju oraz tempa spożywanego alkoholu,

- spożytych pokarmów,
- efektywności szlaków metabolicznych.

Po wypiciu etanol jest wchłaniany w żołądku oraz w jelicie cienkim. Już na tym etapie organizm zaczyna przetwarzać wypity alkohol za pomocą znajdującej się tam dehydrogenazy alkoholowej (ADH). Około 90-98 % spożytego etanolu podlega metabolizmowi w wątrobie, mała część może być wydalana z moczem, potem lub drogą oddechową [3]. Enzymy odpowiedzialne za metabolizm alkoholu możemy podzielić na dwie grupy utleniające oraz nieutleniające. Do utleniających możemy zaliczyć: dehydrogenazę alkoholową, cytochrom P450 2E1 (CYP2E1) oraz katalazę. W niektórych narządach, jak na przykład w sercu bądź mózgu, metabolizm alkoholu zachodzi na drodze nieoksydacyjnej [2]. Spowodowane jest to brakiem enzymów wymienionych powyżej. W efekcie przemian metabolicznych wypity alkohol zamieniany jest w aldehyd octowy, który odpowiada za wiele ogólnoustrojowych skutków działania alkoholu jak na przykład nudności, uderzenia gorąca czy ból

głowy. Aldehyd octowy, przy niższych jego stężeniach powstaje za pośrednictwem dehydrogenazy alkoholowej oraz dzięki aktywności cytochromu P450, który zwiększa swoją rolę wraz ze wzrostem stężenia alkoholu (np. u alkoholików) [3].

W przypadku ADH aldehyd octowy ulega dalszej oksydacji przez dehydrogenazę aldehydową (ALDH) do kwasu octowego. Do każdej z tych przemian niezbędna jest cząsteczka  $\text{NAD}^+$  (utleniona forma dinukleotydu nikotynamidoadeninowego), która następnie redukuje się do NADH (forma zredukowana  $\text{NAD}^+$ ). Zmiana proporcji tych cząsteczek prowadzi do zachwiania wielu różnych procesów odbywających się w komórce. Brak  $\text{NAD}^+$  wykorzystanego do metabolizowania alkoholu będzie odczuwalny dla organizmu, ponieważ będzie dochodzić do gromadzenia się mleczanów i acetylo-koenzymu A oraz zmniejszenia aktywności cyklu kwasów trójkarboksylowych. Nagromadzenie wyżej wymienionych cząsteczek będzie impulsem do powstawania kwasów tłuszczowych oraz ich odkładania, co w efekcie będzie prowadziło do stłuszczenia wątroby. Innym niepożądanym następstwem będzie intensyfikacja kwasicy metabolicznej [3].

MEOS (Microsomal Ethanol Oxidizing System) - wątrobowy kompleks cytochromu P-450 CYP2E1, jego aktywność zwiększa się proporcjonalnie do ilości spożywanych napojów alkoholowych. Wynika to z wyczerpania się szlaków metabolicznych zależnych od ADH. Podobnie jak przy udziale ADH etanol jest metabolizowany przez MEOS do aldehydu octowego, a następnie do kwasu octowego. Mechanizm ten jest szybszy niż w przypadku dehydrogenazy, przez co w krótszym czasie następuje szybki wzrost poziomu toksycznego aldehydu octowego. Właśnie dlatego osoby często pijące wykazują zwiększoną tolerancję oraz odczuwają większy dyskomfort spowodowany kacem. Ten szlak metaboliczny prowadzi do zwiększenia stężenia  $\text{NADP}^+$  (estrów fosforanowych dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego), przez co zmniejsza się ilość NADPH (forma zredukowana  $\text{NADP}^+$ ). Przemiany te wykorzystywać będą ATP (adenozyno-5'trifosforan), co prowadzi do wzrostu zapotrzebowania energetycznego. Aktywność tego enzymu wzrasta wraz ze wzrostem spożycia alkoholu, co prowadzi do zwiększenia współczynnika oczyszczania substratów oraz aktywacji toksycznych dla naszego organizmu związków. Współczynnik ten

może również spadać w wyniku działania leków konkurujących z alkoholem o metabolizm [3].

Ostatnim enzymem utleniającym alkohol jest katalaza, jednakże jej rola w tym procesie jest bardzo ograniczona. Znaczenie tego szlaku w całościowym metabolizmie alkoholu jest znikome [3].

## **Interakcje alkoholu z paracetamolem**

Interakcje zachodzące pomiędzy tymi substancjami pozostają obiektem wielu badań oraz sporów. Liczne opisy przypadków [5][6] wskazują na poważne, a nawet śmiertelne uszkodzenia wątroby u alkoholików, zażywających przekraczające maksymalne dobowe dawki tego leku. Jednakże inne badania wykazują brak związków pomiędzy alkoholem i paracetamolem [8][9]. Przez brak jednoznacznych wyników dotyczących stosowania paracetamolu u osób przewlekłe pijących należy ograniczyć podaż tego leku ze względu na potencjalną, zwiększoną hepatotoksyczność. Osoby pijące okazjonalnie nie powinny być narażone na dodatkowe ryzyko związane z łączeniem tych substancji [1].

Mechanizm interakcji pomiędzy paracetamolem a alkoholem jest złożony. Paracetamol, podobnie jak alkohol, jest metabolizowany przez wątrobę przy udziale cytochromu P450 CYP2E1. Ten izoenzym, indukowany przez długotrwałe spożycie etanolu, może prowadzić do produkcji toksycznych metabolitów, takich jak N-acetylo-p-benzochinoimina (NAPQI). Przy niewystarczającej ilości glutationu, odpowiedzialnego za neutralizowanie szkodliwych produktów przemian alkoholu, metabolit ten powoduje uszkodzenie wątroby [3]. Niedobór glukozy również może wpływać na zwiększenie szkodliwości przyjmowania paracetamolu. Dzieje się tak z powodu przejścia metabolizmu ze szlaku glukuronidacyjnego do utleniania mikrosomalnego. W wielu badaniach nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem toksycznych metabolitów a alkoholizmem. Jednakże pacjenci nadużywający napojów wysokoprocentowych mogą być szczególnie narażeni na toksyczność tej interakcji w czasie ich odstawienia. Podczas równoczesnego spożywania omawianych substancji będą one rywalizować o metabolizm, a nawet go hamować. Mechanizm ten może chronić osoby pijące sporadycznie przed uszkodzeniami, które mogą wywołać omówione powyżej metabolity [4].

Istnieją badania potwierdzające hepatotoksyczność paracetamolu w połączeniu z alkoholem [5][6][7]. Opisano kilka przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby spowodowanego przyjęciem wyżej wymienionego leku w dawkach

od 10 do 50 gramów w przeciągu od 24 do 72 godzin przed spożyciem alkoholu. U jednego z pacjentów rozwinęły się objawy encefalopatii wątrobowej, które doprowadziły do jego śmierci. Analizując przyczyny jego zgonu ujawniono typowy toksyczny efekt zażycia paracetamolu [5]. U dwóch kolejnych pacjentów rozwinęły się objawy ciężkiej niewydolności nerek [5]. Inny przypadek ukazuje również ciężkie uszkodzenie wątroby u osoby pijącej trzy lampki wina dziennie, która zaprzestała picia alkoholu podczas przyjmowania paracetamolu [6]. Badania przeprowadzone w Danii w roku 2002 wykazały 209 przypadków uszkodzenia wątroby z przedawkowania paracetamolu. 57 pacjentów z tej grupy byli to alkoholicy, natomiast 47 pacjentów posiadało objawy ostrego zatrucia alkoholem. Na podstawie tych badań stwierdzono, iż przedawkowanie paracetamolu u osób przewlekle pijących może stanowić zagrożenie dla życia i zdrowia pacjenta, natomiast ostre zatrucie alkoholem nie miało większego wpływu na przebieg kliniczny leczenia zatrucia paracetamolem [7].

Znane są wyniki badań wskazujących na brak poważniejszych interakcji pomiędzy omawianymi substancjami. W tym badaniu pacjenci zostali podzieleni na cztery kategorie, od niepijących do alkoholików. Podczas analizy ponad 500 przypadków niewydolności wątroby indukowanej paracetamolem wykazano brak związku pomiędzy spożyciem alkoholu a ciężkością uszkodzenia wątroby [8]. W innym randomizowanym badaniu [9] nie wykazano różnic pomiędzy wpływem na funkcję wątroby w grupie pacjentów będących pod wpływem alkoholu i przyjmującymi 1 gram paracetamolu cztery razy dziennie przez dwa dni oraz grupą przyjmującą placebo. Badania te wykazały, że przyjmowanie paracetamolu przez osoby nietrzeźwe w dawkach terapeutycznych nie ma wpływu na uszkodzenia wątroby [9].

Wykazano również, że terapeutyczna dawka paracetamolu może w nieznacznym stopniu wpływać na wzrost stężenia alkoholu we krwi [10] [11].

Poważne powikłania stosowania obu omawianych substancji u alkoholików mogą stanowić duży problem. Jednakże, pomimo ogromnego zasięgu stosowania etanolu oraz paracetamolu, można uznać, że nie jest to zagrożenie występujące na dużą skalę [1]. Szczególną ostrożność przy stosowaniu paracetamolu należy zachować u pacjentów przyznających się do regularnego nadużywania alkoholu [1].

## **Interakcje alkoholu z kwasem acetylosalicylowym**

U większości zdrowych osób jednoczesne przyjęcie kwasu acetylosalicylowego (ASA) z alkoholem nie niesie ze sobą poważniejszych konsekwencji. Jednakże połączenie to może powodować nieznaczny wzrost utraty krwi w przewodzie pokarmowym spowodowany przez samo przyjęcie aspiryny [12]. Większy problem pojawia się u alkoholików regularnie przyjmujących ASA.

W badaniach Goulstona oraz Cooka wykazano, że średnia dzienna utrata krwi z przewodu pokarmowego u zdrowych mężczyzn wyniosła ok. 0,4 ml. Po przyjęciu 2,1 g aspiryny strata ta wyniosła już 3,2 ml oraz 5,3 ml po przyjęciu takiej samej dawki ASA wraz ze 180 ml 32% alkoholu [12]. Badania epidemiologiczne prowadzone wśród pacjentów przyjętych do szpitali z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego wskazały zależność pomiędzy krwawieniem z przewodu pokarmowego a spożyciem aspiryny oraz połączeniem jej z alkoholem, który powodował znaczny efekt synergistyczny [13].

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego u osób przyjmujących aspirynę w dawkach większych niż 325 mg, spożywających do 20 drinków tygodniowo, nie było wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej, natomiast u osób przekraczających tę granicę ryzyko takie było wysokie [14]. Badania endoskopowe wykazały, że połączenie omawianych substancji ma szkodliwy wpływ na błonę śluzową żołądka. Badania wykazały, że wysokie dobowe spożycie wina (około 500 ml) zwiększało ryzyko krwawienia nawet przy niskich dawkach leku. Spożycie mniejszych ilości wina (około 200 ml dziennie) zmniejszało to ryzyko [15].

Analiza różnicy potencjału śluzówki jako miary jej uszkodzenia pokazały, że aspiryna wraz z alkoholem powoduje dodatkowe jej uszkodzenia [16].

Należy uznać, że toksyczność takiego połączenia jest zależna od ilości spożywanego alkoholu oraz przyjmowanych dawek aspiryny [17]. Interakcja ta polega na naruszeniu ochronnej bariery śluzowej, złuszczeniu się komórek oraz uszkodzeniu naczyń kapilarnych. Aspiryna powoduje wydłużenie czasu krwawienia, które może być jeszcze bardziej zwiększone przez alkohol [18].

Dodatkowo aspiryna może wpływać na poziom alkoholu we krwi. Podczas badania, w którym wzięło udział 28 osób, podana została aspiryna w dawce 600 mg lub placebo, a następnie po 30 minutach badani wypili napoje zawierające

21,6 g alkoholu. Poziom alkoholu we krwi po godzinie, u osób, które przyjęły aspirynę, był wyższy o 31% u mężczyzn oraz o 32% u kobiet [11]. Zwiększony poziom alkoholu we krwi w obecności aspiryny wynika z zahamowania przez nią utleniania alkoholu przez ADH w błonie śluzowej żołądka, przez co więcej etanolu zostaje wchłonięte do krwiobiegu [19].

## **Interakcje alkoholu z pozostałymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi stosowanymi w zespołach ratownictwa medycznego**

Przyjmowanie leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych wraz z alkoholem może zwiększać ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. W badaniu na zdrowych pacjentach wykazano, że spożycie alkoholu wraz z 2,4 g ibuprofenu w przeciągu 24 godzin spowodowało nieistotny wzrost uszkodzenia ściany żołądka [20]. Badanie z udziałem 1224 pacjentów, przyjętych do szpitala z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz 2945 pacjentów w grupie kontrolnej, wykazało, że spożywanie alkoholu było związane z trzykrotnym wzrostem częstości występowania takiego krwawienia. W badaniu tym wykazano, że równoczesne przyjmowanie ibuprofenu przy spożywaniu przynajmniej jednego napoju alkoholowego tygodniowo podnosi ryzyko takiego krwawienia [14]. Appel i Neutel przeprowadzili badanie które wykazało, że stosowanie NLPZ (naproksenu oraz ibuprofenu), dostępnych bez recepty, jak i z przepisu lekarza, u osób, które w przeszłości nadużywały alkoholu, spowodowało większy niż zakładano wzrost ryzyka niekorzystnego działania tych leków na układ pokarmowy. Zarówno stosowanie NLPZ-ów jak i wysokie spożycie alkoholu znacznie zwiększają ryzyko poważnych powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Dlatego też przy użyciu leków z tej grupy u alkoholików należy zachować ostrożność [21]. W USA FDA (Food and Drug Administration) nakazała konieczność umieszczania informacji ostrzegawczych na ulotce leków zawierających ketoprofen, ibuprofen oraz naproksen, informujących o ryzyku spowodowanym łączeniem tych leków z alkoholem oraz o konieczności konsultacji z lekarzem [22].

Leki z tej grupy mogą mieć również wpływ na poziom alkoholu i, co za tym idzie, koordynację. Jednakże badania Barrona i wsp., przeprowadzone z użyciem ibuprofenu w dawce 800 mg, nie dały istotnych wyników na temat zmiany poziomu alkoholu we krwi u zdrowych pacjentów [23]. Również przy użyciu metamizolu

w dawce 1 g lub placebo z alkoholem 1 g/kg nie wykazano istotnego wpływu na zmianę stężenia alkoholu we krwi [10]. ChPL (Charakterystyka Produktu Leczniczego) leku Pylalgin podaje jednak ostrzeżenie przed łączeniem go z alkoholem z powodu możliwych zmian farmakokinetyki obu substancji [24].

NLPZ w połączeniu z alkoholem mogą mieć również wpływ na stan nerek. Znane są przypadki rozwinięcia się ostrej niewydolności nerek u zdrowej pacjentki, która wieczorem przyjęła 400 mg ibuprofenu, następnie rano taką samą dawkę, po czym w ciągu dnia wypła 375 ml rumu, później znów zażyła jeszcze dwie takie same dawki leku [25]. Inne podobne przypadki odnotowano u młodych kobiet. Jedna z nich zażyła ibuprofen w dawce 1,2 g rano, po tym jak dzień wcześniej spożyła duże ilości alkoholu [26], druga z kobiet zażyła 600 mg ketoprofenu w czasie picia alkoholu [27]. Uważa się, że uszkodzenie nerek mogło rozwinąć się w wyniku odwodnienia oraz działania NLPZ-ów.

## **Interakcje alkoholu z lekami opioidowymi stosowanymi w zespołach ratownictwa medycznego**

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą nasilać depresyjne działanie alkoholu na OUN. Podaż leków z tej grupy u osoby pod wpływem alkoholu może nieść za sobą wiele negatywnych skutków, takich jak: senność, trudności w koncentracji, zawroty głowy. W cięższych przypadkach może dojść do znacznego spadku ciśnienia tętniczego, omdlenia, zaburzeń oddechowych, śpiączki lub nawet śmierci [28] [29]. Zarówno morfina, jak i fentanyl, które ratownik medyczny może wykorzystać samodzielnie, mogą nasilać działanie alkoholu na OUN [30][31].

Thaulow i wsp. przeprowadzili badanie mające na celu wykazanie istnienia interakcji farmakokinetycznych pomiędzy alkoholem a heroina, która w wyniku metabolizmu zostaje zamieniona w morfinę. Wzięto w nim pod uwagę 1583 przypadków (autopsja sądowa), z których wszystkie zawierały dowody na obecność heroiny we krwi lub w moczu. Następnie podzielono je na dwie grupy, z zawartością etanolu we krwi powyżej 0,4% (314 przypadków) oraz bez alkoholu we krwi (1160 przypadków). Badanie to wykazało zahamowanie przez alkohol dwóch etapów metabolizmu heroiny: hydrolizy 6-monoacetylmorfiny (6-MAM) do morfiny oraz glukuronidacji morfiny do M3G(morfino-3-glukuronid) i M6G(morfino-6-glukuronid). Może to prowadzić do wzrostu stężenia metabolitów morfiny we krwi i zwiększonego ryzyka jej

przedawkowania [32]. Również alkoholicy są narażeni na zahamowanie glukuronidacji morfiny. Przeprowadzono także badania z udziałem pacjentach uzależnionych od opioidów [33]. Wzięło w nich udział 8 zdrowych ochotników oraz 8 pacjentów w trakcie leczenia uzależnienia. Podano im etanol w dawce 0,8 grama na kilogram masy ciała. Stężenie alkoholu w wydychanym powietrzu było znacząco wyższe w grupie kontrolnej złożonej ze zdrowych pacjentów. Ciśnienie parcjalne CO<sub>2</sub> wzrosło znacznie bardziej w grupie uzależnionych pacjentów, w czasie od 100 do 140 minut. Badanie to wykazało, że u osób uzależnionych od opioidów wpływ alkoholu na OUN był niższy, prawdopodobnie z powodu zwiększonej tolerancji alkoholu. Jednak pomimo tego wykazano znaczący wpływ na ośrodek oddechowy [33].

Przyspieszenie uwalniania morfiny może pojawić się w wypadku przyjmowania tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Znaleziony został związek pomiędzy przyspieszeniem uwalniania substancji wraz ze wzrostem spożycia alkoholu [2].

FDA również zleciło badania na temat potencjalnego ryzyka łączenia opioidów z alkoholem. W badaniu skrzyżowanym wzięło udział 32 zdrowych mężczyzn, którym podawano 40% alkohol wraz z morfina w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 100 mg lub jej roztworowi w dawce 20 mg. Nie wykazano jednak wpływu jednorazowej podaży etanolu i morfiny na farmakokinetykę tych postaci leków [29].

Podczas stosowania morfiny czy fentanylu u osób nietrzeźwych należy pamiętać o nasilonym działaniu tych substancji na ośrodkowy układ nerwowy.

## Podsumowanie

W pracy zostały przedstawione interakcje farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne pomiędzy alkoholem etylowym i lekami przeciwbólowymi dostępnymi do samodzielnego stosowania przez ratownika medycznego. Wpływ tych połączeń na organizm zależy głównie od ilości i częstotliwości przyjmowania przez pacjenta napojów wysokoprocentowych. Należy mieć na uwadze fakt że pacjenci uzależnieni od alkoholu, nawet po zaprzestaniu jego spożywania, nadal należą do grupy zagrożonych ewentualnymi szkodliwymi dla zdrowia efektami łączenia omówionych substancji.

## Piśmiennictwo

[1] Baxter K. (red.), Stockley's Drug Interactions, Pharmaceutical Press, 2008.

[2] Tuszyński PK. (red.), Zeszyty Apteczne: Istotne interakcje leków z żywnością i alkoholem, Wydawnictwo Opieka.farm, 2019

[3] Pach J. (red.), Zarys toksykologii klinicznej, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2009

[4] Whitcomb DC., Block GD., Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use, Journal of the American Medical Association, 1994, 272.

[5] McClain CJ., Kromhout JP., Peterson FJ., Potential of acetaminophen hepatotoxicity by alcohol, Journal of the American Medical Association, 1980, 244.

[6] Slattery JT., Nelson SD., Thummel KE., The complex interactions between ethanol and acetaminophen, Clinical Pharmacology & Therapeutics, 1996, 60.

[7] Schiødt FV., Lee WM., Bondesen S., Ott P., Christensen E., Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose, Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16.

[8] Makin A., Williams R., Paracetamol hepatotoxicity and alcohol consumption in deliberate and accidental overdose, QJM, 2000, 93.

[9] Dart RC., Kuffner EK., Rumack BH., Treatment of pain or fever with paracetamol (acetaminophen) in the alcoholic patient: a systematic review, American Journal of Therapeutics, 2000, 7.

[10] Melander O., Liden A., Melander A., Pharmacokinetic interactions of alcohol and acetylsalicylic acid, European Journal of Clinical Pharmacology, 1995, 48.

[11] Sharma SC., Feely J., The influence of aspirin and paracetamol on blood concentrations of alcohol in young adults, British Journal of Clinical Pharmacology, 1996, 41

[12] Goulston K., Cooke AR., Alcohol, aspirin, and gastrointestinal bleeding, British Medical Journal, 1968, 4.

[13] Needham CD., Kyle J., Jones PF., Johnston SJ., Kerridge DF., Aspirin and alcohol in gastrointestinal haemorrhage, Gut, 1971, 12.

[14] Kaufman DW., Kelly JP., Wiholm BE., The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen and various levels of alcohol consumption, The American Journal of Gastroenterology, 1999, 94.

[15] Lanás A., Serrano P., Bajador E., Effect of red wine and low dose aspirin on the risk of upper gastrointestinal bleeding. A case-control study, The American Gastroenterological Association, 2000, 118.

- [16] Murray HS., Strottman MP., Cooke AR., Effect of several drugs on gastric potential difference in man, *British Medical Journal*, 1974, 5.
- [17] Pfau PR., Lichenstein GR., NASIDs and alcohol: never the twain shall mix?, *The American Journal of Gastroenterology*, 1999, 94.
- [18] Rosove MH., Harwig SS., Confirmation that ethanol potentiates aspirin-induced prolongation of the bleeding time, *Thrombosis Research*, 1983, 31.
- [19] Roine R., Gentry RT., Hernandez-Munoz R., Baraona E., Lieber CS., Aspirin increases blood alcohol concentrations in humans after ingestion of ethanol, *Journal of the American Medical Association*, 1983, 264.
- [20] Lanza FL., Royer GL Jr., Nelson RS., Rack MF., Seckman CC., Ethanol, aspirin, ibuprofen and the gastroduodenal mucos: an endoscopic assessment, *The American Journal of Gastroenterology*, 1985, 80.
- [21] Neutel CI., Appel WC., The effect of alcohol abuse on the risk of NSAIDs- related gastrointestinal events, *Annals of Epidemiology*, 2000, 10.
- [22] Food and Drugs Administration, FDA announces new alcohol warnings for pain relievers and fever reducer,
- [23] Barron SE., Perry JR., Ferslew KE., The effect of ibuprofen on ethanol concentration and elimination rate, *Journal of Forensic Sciences*, 1992, 37.
- [24] , ChLP, Pyralgin, Polpharma.
- [25] Elsasser GN., Lopez L., Evans E., Barone EJ., Reversible acute renal failure associated with ibuprofen ingestion and binge drinking, *The Journal of Family Practice*, 1988, 27.
- [26] Johnson GR., Wen SF., Syndrome of flank pain and acute renal failure after binge drinking and nonsteroidal anti-inflammatory drug ingestion, *Journal of the American Society of Nephrology*, 1995, 5.
- [27] Glazin M., Burtay S., Burnet P., Dussol B., Necrose tubulaire apres prise d'anti-inflammatoire non steroïdien et intoxication ethylique aigue, *Nephrologie*, 1997, 18.
- [28] Perez-Mana C., Papaseit E., Fonesca F., Drug interactions with new synthetic opioids, *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9.
- [29] Anderson GD., Chan LN., Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol), *Clinical Pharmacokinetics*, 2014, 53.
- [30] , ChPL, Morphini Sulfas, WZF.
- [31] , ChPL, Fentanyl, WZF.
- [32] Thaulow CH., Høiseth G., Andersen JM., Handal M., Møeland J., Pharmacokinetic interactions between ethanol and heroin: A study on post-mortem cases, *Forensic Science International*, 2014, 242.
- [33] Lees R., Williams T., Henderson G., Hickman M., Lingford-Hughes A., Interaction between alcohol and opioids in opioid-dependent subjects, *European Neuropsychopharmacology*, 2010, 20.

## **Interactions of analgesics used independently by a paramedic with alcohol**

An emergency medical team has to manage the calls for inebriated patients. The present bachelor's thesis seeks to broaden the issue of significant alcohol interaction with pain medications available to medical rescuers for use. Despite the huge availability of beverages containing ethanol, a large number of patients are unaware of the risk associated with the impact of combinations of alcoholic beverages and paracetamol or NSAIDs on one's body. This paper presents a review of existing studies regarding alcohol interaction with medicines such as paracetamol, acetylsalicylic acid, ketoprofen, ibuprofen, metamizole, morphine, and fentanyl.