

**Jerzy Samochowiec, Karol Fabiańczyk, Ilona Czopek,  
Rodryg Reszczyński, Justyna Pelka-Wysiecka, Jan Horodnicki**

Katedra i Klinika Psychiatrii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

## **OCENA SKUTECZNOŚCI NIFEDYPINY W UTRZYMANIU DŁUGOTRWALEJ ABSTYNENCJI U OSÓB Z ZESPOŁEM ZALEŻNOŚCI ALKOHOŁOWEJ (BADANIA W PODWÓJNIE ŚLEPEJ PRÓBIE)**

### **WSTĘP**

Przez długi czas leczenie awersyjne i programy psychosocjalne były jedynymi metodami w leczeniu zespołu zależności alkoholowej (ZZA). W ostatnich latach poszukuje się leków, które zmniejszałyby odczuwanie „głodu” alkoholowego.

Wiadomo, że alkohol zaburza prawidłowe funkcjonowanie wielu systemów neuroprzebieżnikowych w o.u.n., dlatego podjęto szereg prób zastosowania różnych leków (np. bromokryptyny, fluoksetyny), które wykazały łagodzący wpływ tych leków na „głód alkoholowy” [2,3,13].

Punktem wyjścia do prezentowanych badań były następujące obserwacje:

1. Przewlekłe alkoholizowanie się związane jest ze stopniowo narastającym stężeniem jonów  $Ca^{++}$  w synaptosomach neuronów, prawdopodobnie na skutek zwiększenia liczby kanałów wapniowych. Wskazują na to badania ze znakowanymi pochodnymi DHP w ośrodkowym układzie nerwowym [6,7,21]. Zjawisko to może być odpowiedzialne za objawy wzmożonej pobudliwości behawioralnej charakterystyczne dla zespołu abstynencyjnego [12].

2. Donoszono, że dihydropirydyny (DHP) i inni antagoniści kanałów wapniowych (AKW) łagodzą u zwierząt objawy zespołu abstynencyjnego w stopniu porównywalnym do benzodiazepin [15]: hamują drgawki w zespole abstynencyjnym [1,16,23,29] i zmniejszają reakcje lękowe [11].

3. Wpływ przewlekłego alkoholizowania na ekspresję genów [4,8,18,20] powodować może neuroadaptacyjne zmiany w obrębie kanałów wapniowych zależnych od napięcia (VOC), wraz ze zmianami adaptacyjnymi kanałów jonowych NMDA receptorów, chlorokowych kanałów aktywowanych przez GABA.

4. DHP opóźniają powstawanie tolerancji na etanol [30]. Inny antagonist kanału wapniowego – werapamil, powoduje zależny od dawki spadek ilości wypijanego etanolu u zwierząt uzależnionych [24] przy jednoczesnym zwiększeniu konsumpcji wody w teście wolnego wyboru [10]. Jest to więc działanie swoiste, a nie efekt anorektyczny, jak w przypadku opisywanego spadku spożywanego alkoholu po zastosowaniu inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny np. fluoksetyny [13].

5. Dopamina jest jednym z neuroprzekaźników odgrywających szczególną rolę w regulacji aktywności ruchowej, emocji i tzw. wzmocnieniu pozytywnym (układ nagrody), a więc procesów istotnych dla mechanizmu uzależnienia [11,20].

Długotrwałe alkoholizowanie powoduje nadwrażliwość receptorów dopaminergicznych  $D_1$  [25] i  $D_2$  [12, 22], co hamowane jest przez AKW tj. diltiazem i werapamil [11]. Ponadto AKW wpływają na siłę działania antagonistów i agonistów receptorów DA, co wskazuje na bezpośrednią interakcję tych leków z receptorami dopaminowymi [12].

6. Perez-Reyes i wsp. [za 7] opisali występujące u ludzi zjawisko antagonizowania działania etanolu przez przyjmowanie na 1,5 godziny przed piciem 10-20 mg nifedypiny.

Powyżej opisane mechanizmy dały nadzieję na zastosowanie antagonistów kanałów wapniowych jako leków zapobiegającym nawrotom picia etanolu przez hamowanie wzmacniającego (euforyzującego) działania etanolu.

## GRUPY BADANE I METODY

Celem pracy było zbadanie wpływu nifedypiny (Cordafen® Polfa) na utrzymanie długotrwałej abstynencji u osób z uzależnieniem od alkoholu. Badania przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo.

Do badań zakwalifikowano pacjentów spełniających kryteria uzależnienia od alkoholu wg. DSM IV i nie chorujących na poważniejsze schorzenia nerek, serca, wątroby, zaburzenia endokrynologiczne, bez zaburzeń psychiatrycznych, co stwierdzano na podstawie badań internistycznego, neurologicznego, psychiatrycznego, z uwzględnieniem także wyników badań laboratoryjnych.

Zgodę na badania wyraziła Komisja Etyczna Pomorskiej Akademii Medycznej.

Wszystkim pacjentom wyjaśniono cel i zasadność badań oraz uzyskano od nich pisemną zgodę na uczestnictwo w 6-cio miesięcznym programie, do którego byli włączani po uprzedniej detoksykacji szpitalnej lub po skierowaniu i zweryfikowaniu skierowania przez Poradnię Odwykową.

Pacjentów różnicowano na typy alkoholizmu wg. Cloningera i Loescha (14), oraz własnych skal klinicznych WGU (wskaźnik głębokości uzależnienia) i WWO (wskaźnik wystąpienia objawu)[27].

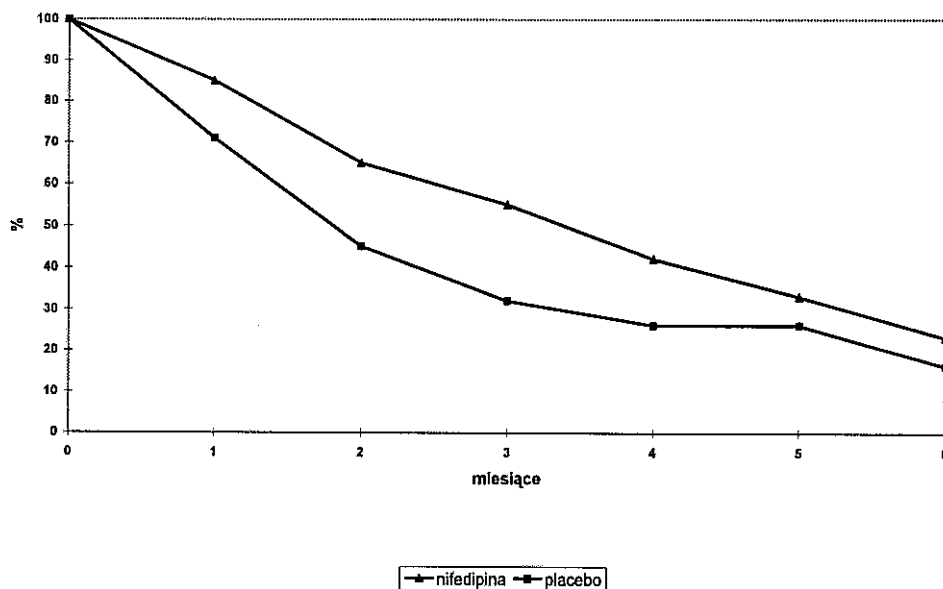
TABELA 1

Porównanie obu grup pacjentów przed rozpoczęciem badań

Oznaczenia	Nifedypina	Placebo
1. Liczebność	35	30
2. Kobiety	4	9
3. Wiek	39,5±7,1	39,1±8,2
4. Wgu	1,45±0,41	1,46±0,36
5. Wwo	0,52±0,1	0,55±0,15
6. Lęk-HAS	14,5±15	13,4±13,8
7. Depresja-MADS	10,5±10,2	11,1±8,6
8. Loesch I	21	23
9. Loesch II	10	5
10. Loesch III	2	0
11. Loesch IV	1	2
12. Cloninger 1	14	10
13. Cloninger 2	21	20
14. DTES–suma	19,4±7,4	20±5,7

RYCINA 1

Porównanie liczebności pacjentów w obu grupach w kolejnych miesiącach obserwacji



Pacjenci byli przydzielani losowo do jednej z dwóch grup: otrzymującej w podwójnie ślepej próbie nifedypinę (Cordafen® prod. Polfa Starogard Gd.) w dawce 60mg/d. lub otrzymującej placebo.

Badania kontrolne odbywały się co 4 tygodnie przez 6 kolejnych miesięcy.

W badaniach oceniano rutynowo wyniki laboratoryjne, RR, EKG, przeprowadzono badania fizykalne.

W czasie wizyt pacjent sam dokonywał oceny jakości życia - skalą MOS-36 (Medical Outcomes Study - 36 Item Short Form Health Survey) [17].

Ponadto oceniano:

1. Lęk (skala Hamiltona [28]),
2. Depresję (skala Montgomery-Asberg [19]),
3. Nadużywanie alkoholu (skala DTES -Drug Taking Evaluation Scale [9]),
4. Objawy niepożądane (inwentarzem objawów ubocznych i powikłań polekowych Danysza [5]).

Badania statystyczne prowadzono za pomocą testu  $\chi^2$  i testu mediany.

W wynikach uwzględniono ubywanie pacjentów w stosunku do początków obserwacji wg wzoru:

$$\text{stan zdrowia obserwowany MOS} = \frac{\text{MOS w danym miesiącu}}{\text{MOS w chwili rozpoczęcia obserwacji}} \times \frac{\text{liczba pacjentów na początku} - \text{liczba pacjentów ubywających}}{\text{liczba pacjentów w chwili rozpoczęcia obserwacji}}$$

Poprawka ta opiera się na obserwacji, że stan zdrowia pacjentów pozostających w programie jest stały, niezależnie od liczby i rozkładu ubywających pacjentów w kolejnych miesiącach obserwacji.

Porównywane grupy nie różniły się znamienne statystycznie pod względem wieku, nasilenia depresji i lęku oraz w ocenie ilości wypijanego alkoholu.

## WYNIKI

Cykl badań prowadzonych od marca 1994r. rozpoczęło 73 pacjentów z czego 8 zrezygnowało jeszcze w trakcie hospitalizacji. Ostatecznie w badaniach uczestniczyło 65 pacjentów. Opis kliniczny tej grupy (lęk, depresja, picie alkoholu, typologie alkoholizmu) przedstawiono w tabeli 1.

Porównywane grupy nie różniły się znamienne statystycznie pod względem wieku, nasilenia depresji i lęku oraz w ocenie ilości wypijanego alkoholu.

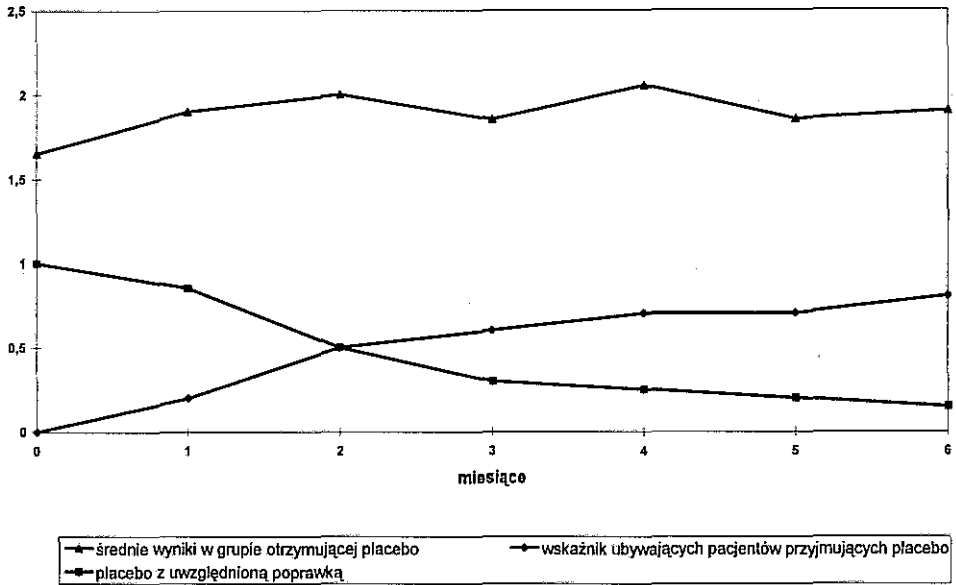
Nie było istotnych różnic między tymi grupami także w samoocenie jakości życia skalą MOS 36. Obie badane grupy utworzone losowo i były dość jednorodne.

Stwierdzono (ryc.1), że rozkłady pacjentów ubywających w kolejnych miesiącach obserwacji istotnie różnią się w teście  $\chi^2$  ( $p < 0,001$ ).

Rozkład pacjentów przyjmujących nifedypinę był liniowy, podczas gdy krzywa obrazująca ubywanie pacjentów otrzymujących placebo przyjmowała postać wykładniczą, dążącą do pewnej wartości asymptotycznej. Największe różnice między krzywymi zaobserwowano w 2 i 3 miesiącu, podczas gdy w 5 miesiącu krzywe te zbliżyły się do siebie.

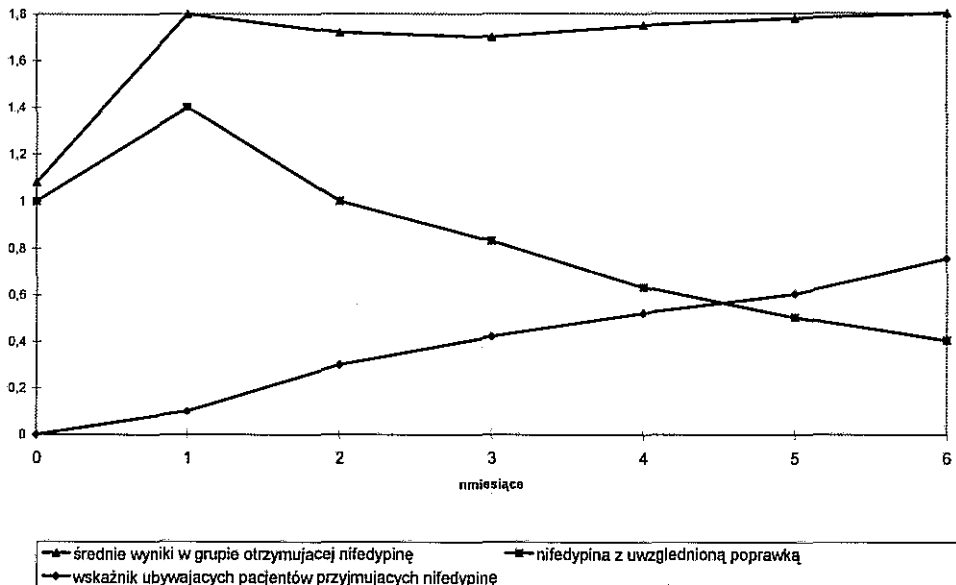
RYCINA 2

Zdrowie psychiczne u pacjentów przyjmujących placebo



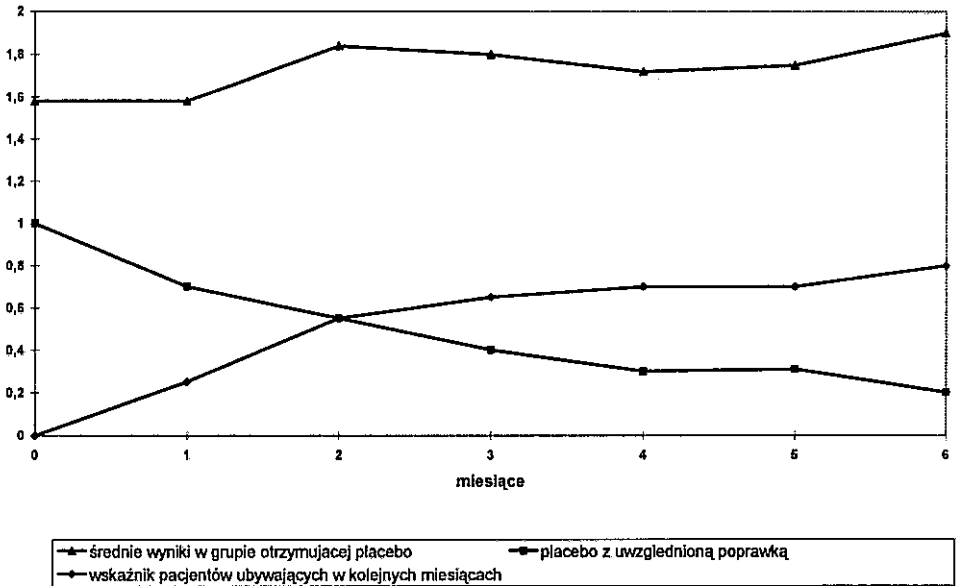
RYCINA 3

Zdrowie psychiczne w samoocenie pacjentów przyjmujących nifedypinę



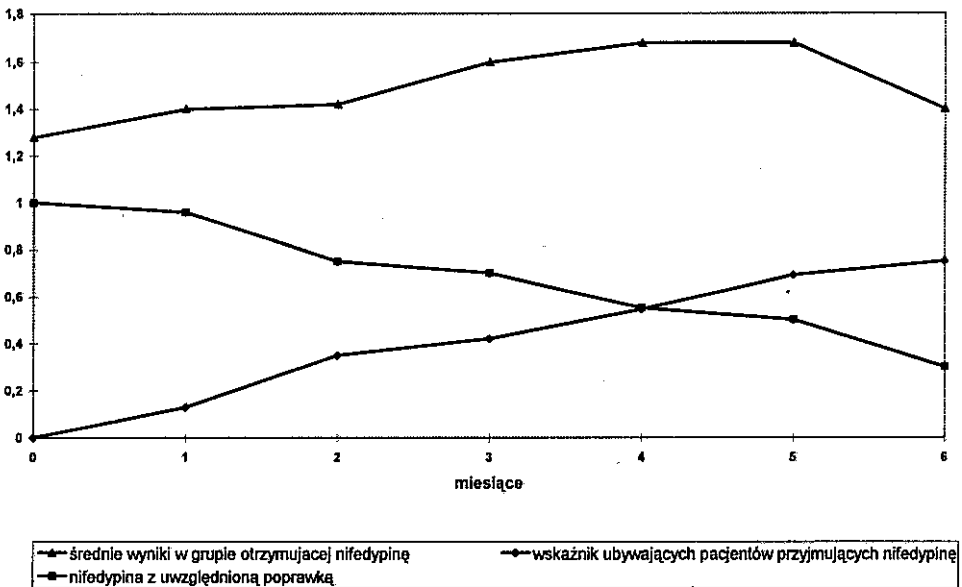
**RYCINA 4**

**Funkcjonowanie społeczne pacjentów otrzymujących placebo**



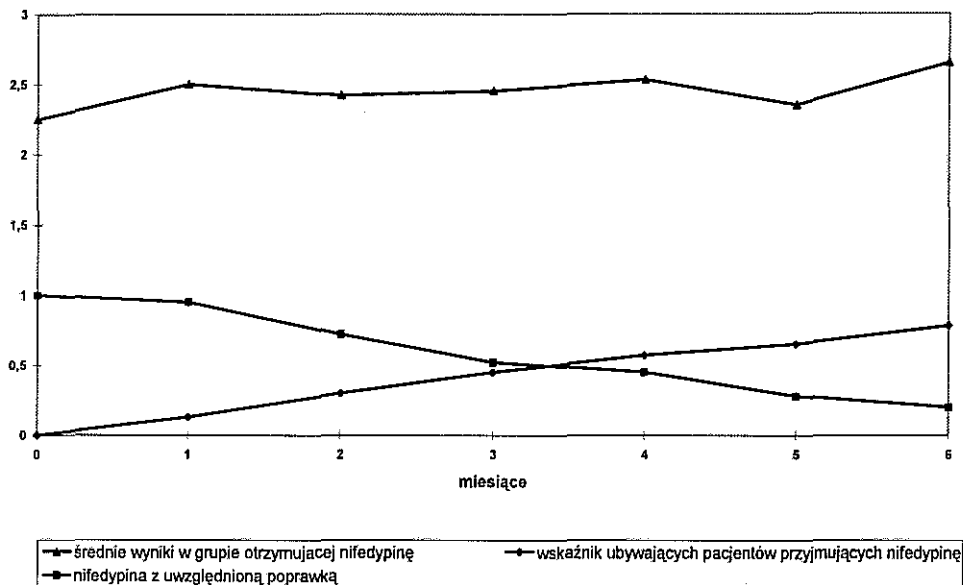
**RYCINA 5**

**Funkcjonowanie społeczne pacjentów otrzymujących nifedypinę**



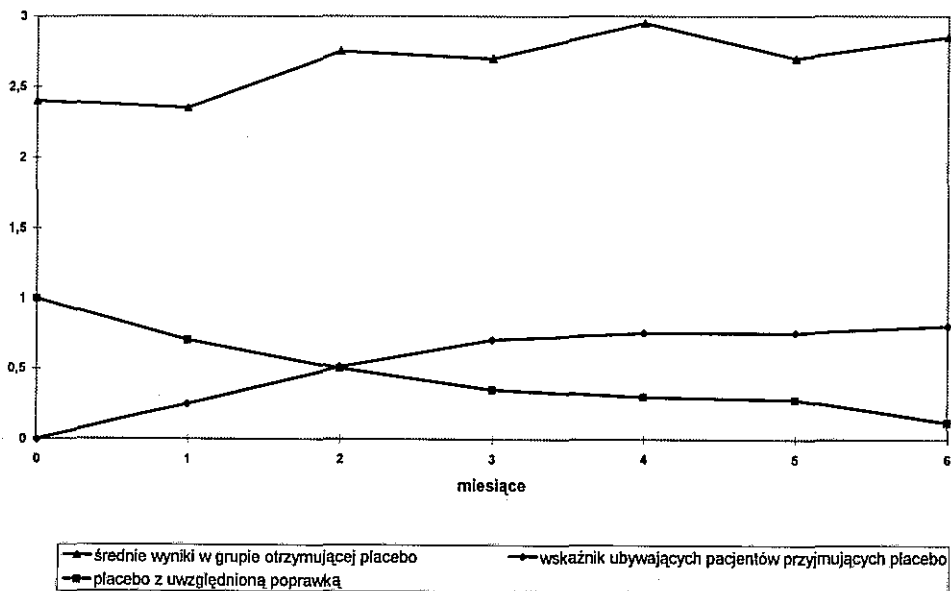
RYCINA 6

Stan somatyczny pacjentów otrzymujących nifedypinę



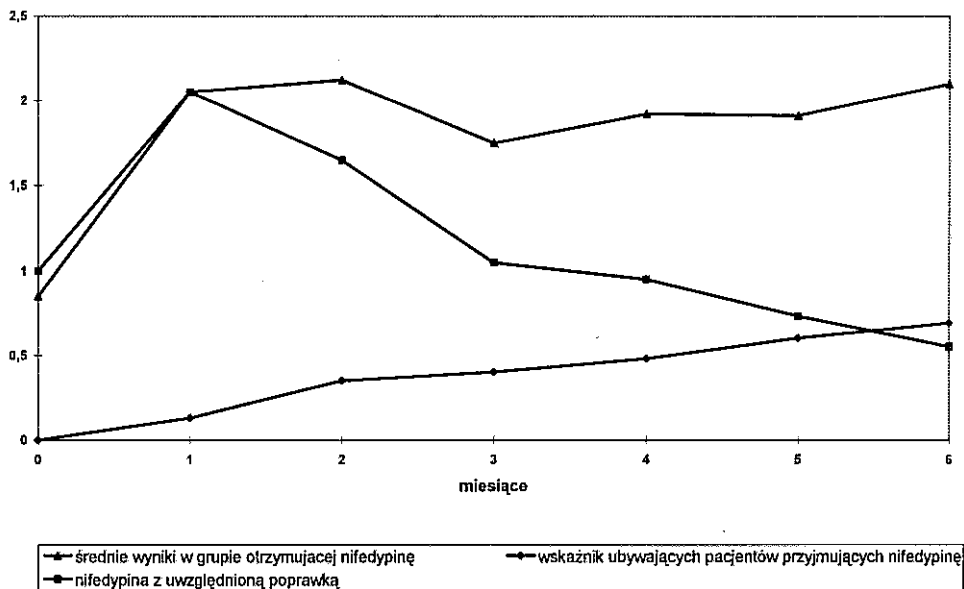
RYCINA 7

Stan somatyczny pacjentów otrzymujących placebo



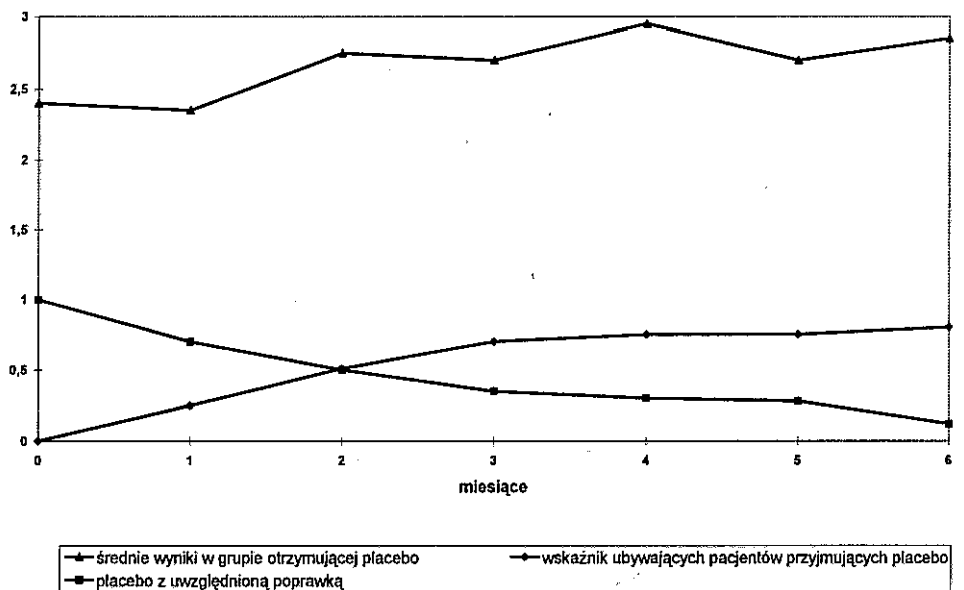
### RYCINA 8

#### Poziom funkcjonowania z uwagi na stan somatyczny u pacjentów otrzymujących nifedypinę



### RYCINA 9

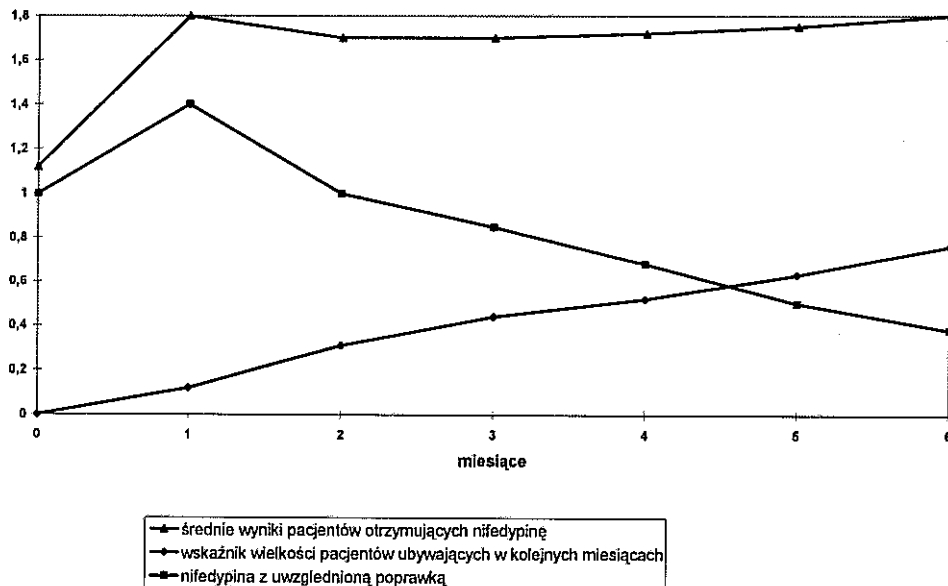
#### Poziom funkcjonowania z uwagi na stan somatyczny u pacjentów otrzymujących placebo





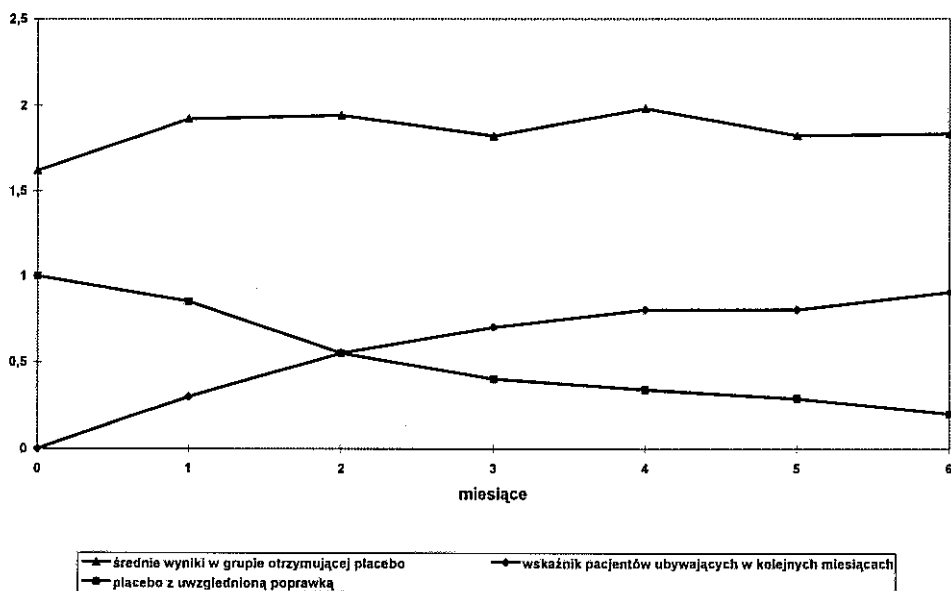
RYCINA 10

Poziom funkcjonowania z uwagi na czynniki emocjonalne u pacjentów przyjmujących nifedypinę



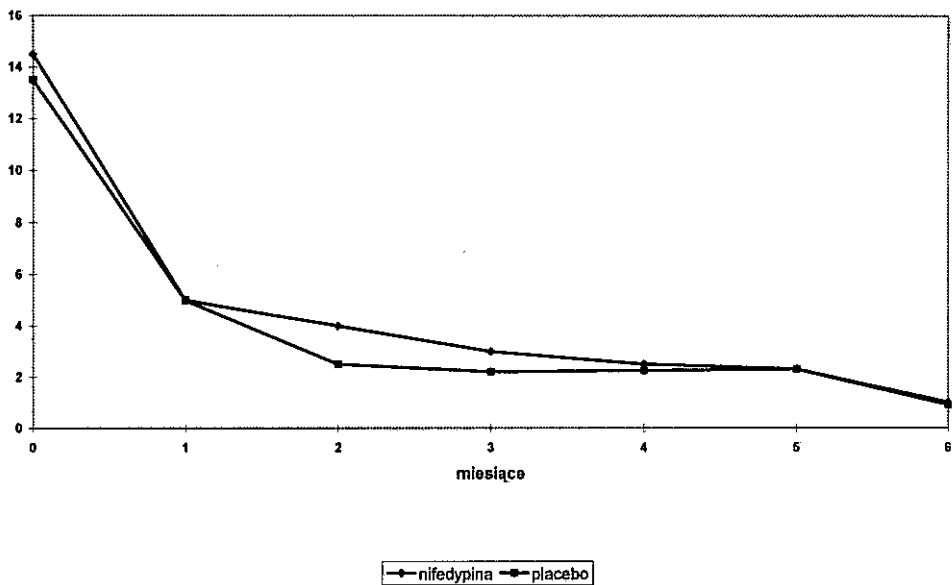
RYCINA 11

Poziom funkcjonowania z uwagi na czynniki emocjonalne u pacjentów otrzymujących placebo



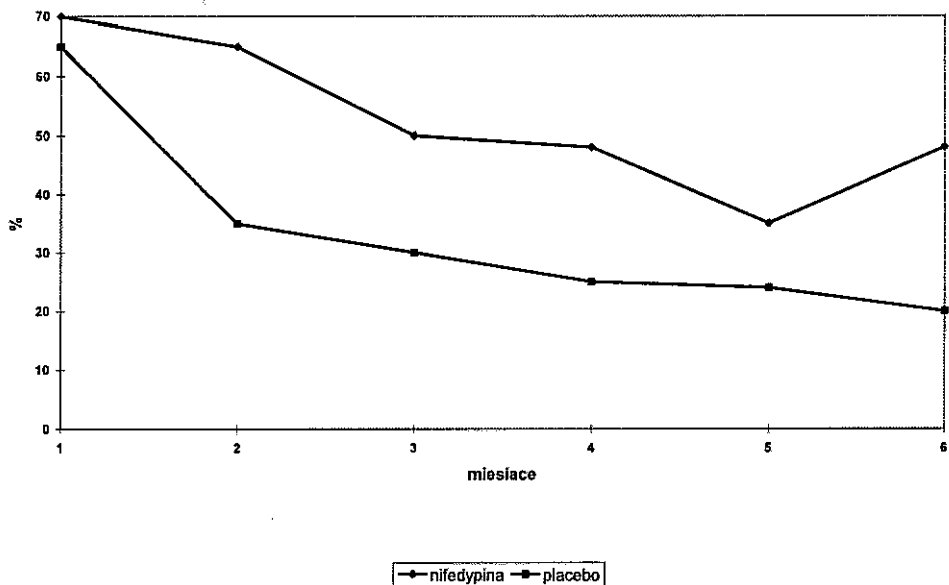
### RYCINA 12

Poziom lęku mierzonego skalą Hamiltona w obu podgrupach lekowych



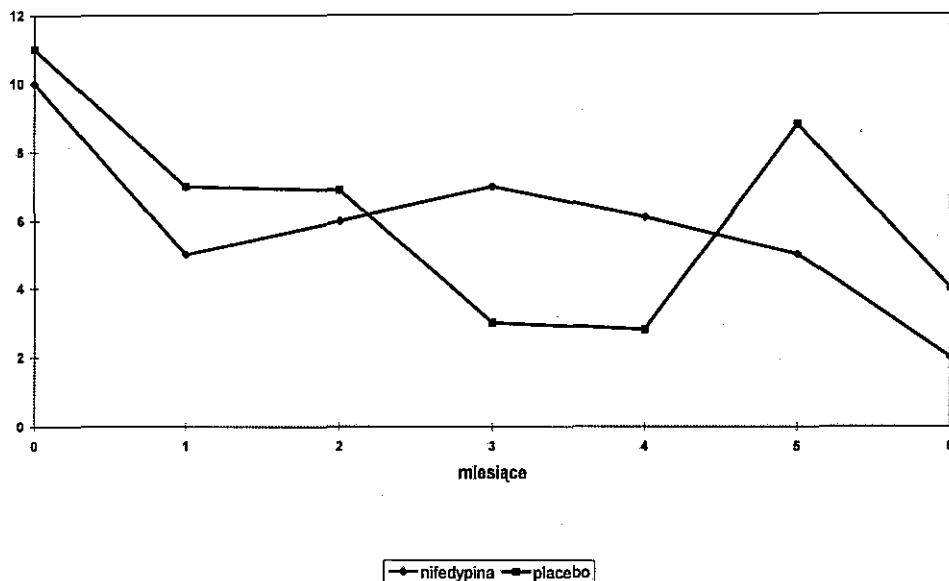
### RYCINA 13

Odsetek pacjentów z obu grup lekowych, utrzymujących abstynencję w kolejnych miesiącach programu



### RYCINA 14

#### Poziom depresji mierzony skalą MADS



Analizowano stan zdrowia pacjentów mierzony za pomocą kwestionariusza zdrowia MOS 36 interpretując zarówno wyniki „surowe” jak i przeliczone przy uwzględnieniu zaproponowanej przez nas poprawki dotyczącej liczebność pacjentów odpadających w kolejnych miesiącach programu.

Wyniki przed uwzględnieniem poprawki wykazały poprawę funkcjonowania społecznego i emocjonalnego w pierwszym miesiącu w obu grupach.

Nie było znamiennych różnic między grupami lekowymi w następnych miesiącach obserwacji z uwagi na skalę MOS, której wyniki utrzymywały się na stałym, wysokim poziomie.

Natomiast po uwzględnieniu poprawki z uwagi na liczbę odpadających pacjentów okazało się, że wyniki kolejnych podskal MOS wykazują tendencję malejącą, przy czym wykresy obrazujące wyniki podskal dla grupy otrzymującej nifedypinę mają kształt liniowy, podczas gdy wyniki grupy otrzymującej placebo układają się w sposób hiperboliczny.

Punkty przecięcia krzywych obrazujących wszystkie podskale MOS z krzywymi wskazującymi ubywanie pacjentów z programu w kolejnych miesiącach obserwacji istotnie różniły się, tj. 2 miesiąc dla grupy placebo i 3 miesiąc dla grupy otrzymującej nifedypinę.

Do dalszej analizy wybrano 5 spośród 8 podskal MOS, które naszym zdaniem najlepiej charakteryzują stan pacjentów w długotrwałe utrzymujących abstynencję: postrzeganie stanu somatycznego i funkcjonowania ze względu na stan zdrowia psychicznego, funkcjonowania społecznego i emocjonalnego (ryc. 2-11).

Stwierdzono, że postrzeganie swojego stanu zdrowia z uwagi na ww. czynniki jest w pierwszych 3 miesiącach istotnie gorsze w grupie otrzymującej placebo, co obrazują punkty przecięcia krzywych zmodyfikowanego MOS i liczby odpadających pacjentów w tej grupie.

Uwzględniając odsetki pacjentów z obu badanych grup (lekowa i placebo), u których zaobserwowano co najmniej 50% poprawę w 1 skali DTES (ilość i sposób nadużywania alkoholu) zaobserwowano statystycznie istotne różnice rozkładu obu krzywych. Odsetek pacjentów z grupy otrzymującej placebo znamiennie szybciej malał, co oznacza, że w tej grupie pacjenci szybciej wracali do picia (ryc. 13).

Poziom lęku w obu grupach lękowych nie różnił się znamiennie. Zaobserwowano istotny spadek lęku w pierwszym miesiącu leczenia w porównaniu z poziomem wyjściowym (ryc. 12)

Średnie nasilenie depresji malało istotnie w pierwszych 4 tygodniach, podczas gdy w późniejszych miesiącach w grupie pacjentów otrzymujących nifedypinę utrzymywał się na stałym poziomie obniżonego nastroju, natomiast w grupie w której podawano placebo obserwowano wahania nastroju (ryc 14).

Pacjenci w grupie placebo (przy uwzględnieniu pacjentów odpadających) w 1 i 2 miesiącu wykazywali zmiany samopoczucia mierzonego skalą MADS, podczas gdy w 3 i 4 miesiącu krzywe te odwróciły się na niekorzyść grupy otrzymującej nifedypinę.

## OMÓWIENIE WYNIKÓW

Nawroty picia w pierwszych 3 miesiącach leczenia wystąpiły u osób przyjmujących nifedypinę w 45% przypadków, natomiast u przyjmujących placebo w 55%.

Pacjenci, którzy przyjmowali placebo istotnie szybciej rezygnowali z leczenia w pierwszych 3 miesiącach, w porównaniu z pacjentami otrzymujący nifedypinę. Możemy stwierdzić, że dynamika tego procesu różni się dla obu grup i jest to różnica istotna statystycznie. Powstaje pytanie czym ta różnica może być spowodowana?

Odpowiedzi na to pytanie dostarcza analiza krzywych obrazująca stan zdrowia wg. MOS po uwzględnieniu poprawki na liczbę ubywających pacjentów.

Wynika z niej, że pacjenci z grupy placebo w pierwszych 3 miesiącach postrzegali swój stan zdrowia, i co za tym idzie: poziom funkcjonowania gorzej niż pacjenci w grupie nifedypiny. Samoocena pacjentów leczonych nifedypiną, oceniana za pomocą MOS, była istotnie lepsza do 4 miesiąca. Pamiętając o tym, że podskale MOS uwzględnione w analizie (tj. stan somatyczny, poziom funkcjonowania z uwagi na stan somatyczny, poziom funkcjonowania społecznego i emocjonalnego oraz poczucie zdrowia psychicznego) w sposób pośredni szacują odczuwanie „głodu” alkoholowego, co może oznaczać, że nifedypina wykazuje działanie hamujące potrzebę picia.

Taki pogląd potwierdzają wyniki uzyskane w pomiarach przy pomocy skali DTES (1 podskala), w których grupa otrzymująca nifedypinę znamiennie liczniej utrzymywała abstynencję.

W dalszych miesiącach obserwowano stopniowy spadek motywacji do uczestniczenia w programie i przyjmowania leków. Pacjenci z grupy placebo odpadali z programu w pierwszych 3 miesiącach szybciej, przy czym w kolejnych miesiącach liczba uczestników w tej grupie ustalała się na stałym poziomie. Pomiar nasilenia depresji mierzone skalą MADRS wykazały, że w grupie nifedypiny utrzymywały się one na pewnym stałym poziomie, znacząco różnym w 3 i 4 miesiącu od tych mierzonych w grupie otrzymującej placebo.

Może to być następstwem działania ubocznego nifedypiny tj.: bólów głowy, kołatania serca, poczucie osłabienia.

W obydwu grupach nie obserwowano żadnych poważniejszych objawów niepożądanych badanych kwestionariuszem Danysza [5].

## WNIOSKI

1. Uzyskane wyniki nie uprawniają do potwierdzenia hipotezy skuteczności nifedypiny w dawce 60 mg/kg w długoterminowej profilaktyce nawrotów picia u osób uzależnionych od alkoholu z uwagi na niewielką liczbę pacjentów, którzy pozostali w programie badań w 5 i 6 miesiącu.

2. Wydaje się, że nifedypina posiada pewne właściwości hamujące „głód alkoholowy”, podobnie jak jest przydatna w znoszeniu objawów abstynencyjnych [26], jednak przedstawione wyniki wymagają kontynuacji badań, celem ustalenia optymalnego czasu leczenia i dawki na większym materiale klinicznym.

Jerzy Samochowiec et al.

### **Efficacy of nifedipine in abstinence maintaining in patients with alcohol dependence syndrome (ADS) - a double blind trial**

#### **Summary**

The aim of the study was to evaluate the effect of nifedipine on maintaining long-term abstinence by patients with ADS, in a double blind trial with placebo. Patients were classified according to the DSM-IV criteria of addiction. Those with either kidney, heart, liver or endocrinological diseases or with psychotic disorders were excluded from the study. 73 male and female patients participated in the six months' program. After detoxification they were randomized into two groups, receiving either placebo or nifedipine in daily doses of 60 mg (in a double blind trial). Control examinations were carried out every four weeks. The patients' quality of life was measured using the self-report MOS-36 Scale (Medical Outcomes Study, a 36-item Short Form Health Survey). Anxiety was assessed by means of the Hamilton Scale, depression - using the Montgomery-Asberg Scale, alcohol abuse - with the DTES (Drug Taking Evaluation Scale), and side effects - by means of a checklist developed by Danysz.

No serious side effects were found using the checklist in either of the groups. Despite similarity of both these groups by many criteria, placebo patients, as compared to those receiving nifedipine, dropped out significantly earlier in the first three months of treatment. In the nifedipine group the patients' self-evaluation of their social and emotional functioning, and of their mental and physical health was significantly higher (in terms of the MOS), up to the 4th month of treatment. After 5 months of treatment there were no differences between the two groups of patients.

**Key words:** nifedipine\ alcohol dependence\ alcohol craving

## PIŚMIENNICTWO

1. Bone G.H., Majchrowicz E., Martin P.R., Linnoila M., Nutt D.K.: *A comparison of calcium antagonists and diazepam in reducing ethanol withdrawal tremens*. Psychopharmacology (Berlin), 1989, 99, 386-388.
2. Borg V., Weinholdt T.: *Bromocriptine in the treatment of the alcohol-withdrawal syndrome*. Acta Psychiatr. Scand. 1982, 65, 101-111.
3. Borg V.: *Bromocriptine in the prevention of alcohol abuse*. Acta Psychiatr. Scand. 1983, 68, 100-110.
4. Buck K.J., Harris R.A.: *Neuroadaptive responses to chronic ethanol*. Alc. Clin. Exp. Res. 1991, 15, 460-470.
5. Danysz A.: *Zasady i metody klinicznej oceny leków*. PZWL, Warszawa 1979.
6. Dolin S., Little H., Hudspith M., Pagonis C., Littleton J.: *Increased dihydropyridine sensitive calcium channels in rat may underly ethanol physical dependence*. Neuropharmacol. 1987, 26, 275-279.
7. Habrat B.: *Zastosowanie antagonistów kanałów wapniowych w leczeniu alkoholowych zespołów abstynencyjnych*. Post. Psychiatr. Neurol. 1994, 3, 299 - 303.
8. Harper J.C., Brennan C.H., Littleton J.M.: *Genetic up-regulation of calcium channels in a cellular model of ethanol dependence*. Neuropharmacology, 1989, 28, 1299-1302.
9. Holsten F., Wall H.: *Evaluation of the drug takers*. Acta Psychiatr. Scand. 1980, 62, supl. 284, 29-41.
10. Janovsky D.S.: *Antagonism of alcohol consumption by calcium blockers: potential mechanisms*. W: Abstract of Poland-Israel Symposium on Biological Psychiatry, Zakopane, 1993, 53-54.
11. Kostowski W.: *Perspektywy zastosowania antagonistów kanału wapniowego w leczeniu zależności alkoholowej*. Pol. Tyg. Lek. 1990, 45, 6-7.
12. Kostowski W., Pucilowski O.: *Central action of calcium channel inhibitors: potential therapeutic uses in psychiatry*. New Trends Exper. Clin. Psychiatry, 1989, 5, 187-194.
13. Kostowski W.: *Brain serotonergic system and alcohol dependence: the continuing question*. Abstracts: Poland-Israel Symposium on Biological Psychiatry, Zakopane, 1993, 65-66.
14. Lesch O.M.: *Cut-off points for alcoholism identification for the typology of Lesch*, 1994.
15. Little H.J., Dolin S.J., Halsey M.J.: *Calcium channel antagonists decrease the ethanol withdrawal syndrome*. Life Sci. 1986, 39, 2059 - 2065.

16. Littleton J.M., Little H.J., Whittington M.A.: *Effects of dihydropyridine calcium channel antagonists in ethanol withdrawal; doses required, stereospecificity and actions of Bay K 8644*. Psychopharmacology (Berlin), 1990, 100, 387-392.
17. McHorney C.A., Ware J.E., Raczek A.E.: *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs*. Med.Care. 1993, 31, 247-263.
18. Meyer R.E., Koob G.F., Lewis M.J., Paul S.M.: *Neuropharmacology of ethanol. New approaches*. Birkhauser Boston-Basel-Berlin, 1991, 49-107.
19. Montgomery S.A. Asberg M.: *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Brit J. Psychiatry. 1979, 134, 382-389.
20. Nestler E.J.: *Molecular mechanisms of drug addiction*. J. Neurosci. 1992, 12, 2439-2450.
21. Nutt D.J., Blue P.: *Neuropharmacological and clinical aspects of alcohol withdrawal*. Ann. Med. 1990, 22, 275-281.
22. Puciłowski O., Trzaskowska E., Kostowski W.: *Differential effect of apomorphine induced locomotion, climbing and aggression in rats*. Drug Alc. Depend., 1987, 20, 163-170.
23. Puciłowski O., Kostowski W.: *Increased anxiety during ethanol and diazepam withdrawal in rats. Effects of diltiazem and nicardipine*. Alc. Clin. Exp. Res., 1991, 15, 331-336.
24. Rezvani A.H., Grady D.R., Janovsky D.S.: *Effect of calcium-channel blockers on alcohol consumption in alcohol-drinking monkeys*. Alcohol & Alcoholism., 1991, 26, 161-167.
25. Samochowiec J., Kleinrok Z., Horodnicki J.: *The role of dopamine neurotransmission in the ethanol dependence development and ethanol withdrawal*. Pharmazie, 1995, 50, 567-571.
26. Samochowiec J., Fabiańczyk K., Czopek I., Reszczyński R., Pelka-Wysiecka J., Horodnicki J.M.: *The effects of nifedipine and chlordiazepoxide on alcohol withdrawal syndrome in humans*. W: Books of Abstracts. International Conference on Drugs Alcohol and AIDS in Dehli, 1995, 7-7.
27. Samochowiec J., Horodnicki J.: *Nowa perspektywa oceny głębokości zespołu zależności alkoholowej i alkoholowego zespołu abstynencyjnego*. Psychiatr. Pol. 1995, 29, 139 -150
28. Snaith R.P.: *The clinical anxiety scale: An instrument derived from Hamilton Anxiety Scale*. Brit. J. Psychiat, 1982, 141, 518 - 523.
29. Whittington M.A., Dolin S.J., Patch T.L., Siarey R.J., Buttorworth A.R., Little H.J.: *Chronic dihydropyridine treatment can reverse the behavioural consequences and prevent adaptations to chronic ethanol treatment*. Br. J. Pharmacol. 1991, 103, 1669-1676.
30. Wu P.H., Pham T., Naranjo C.A.: *Nifedipine delays the acquisition of tolerance to ethanol*. Eur. J. Pharmacol. 1987, 139, 233-236.
31. Volpicelli J.: *Naltrexone in the treatment of alcohol dependence*. Arch. Gen. Psychiatry. 1992, 49, 876-880.