

Marcin Ziółkowski, Janusz Rybakowski

Znaczenie naltreksonu w leczeniu uzależnienia alkoholowego*

Katedra i Klinika Psychiatrii AM w Bydgoszczy
Klinika Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu

Wstęp

Farmakologiczny mechanizm działania naltreksonu polega na jego antagonicznym wpływie na receptory opioidowe w ośrodkowym układzie nerwowym. Wyróżnia się trzy podstawowe typy receptorów opioidowych: mu, delta i kappa. Receptory mu i delta (endogenne ligandy: betaendorfiny i enkefaliny) związane są z układem nagrody, na który wpływają pobudzająco poprzez aktywację mezo limbicznego układu dopaminowego; wzmożenie aktywności receptorów kappa manifestuje się objawami dysforii, co jest prawdopodobnie związane ze spadkiem uwalniania dopaminy (9).

Alkohol etylowy może oddziaływać na układ nagrody w ośrodkowym układzie nerwowym poprzez wpływ na układ opioidowy. Trzy hipotezy wskazują na związek między układem opioidowym a rozwojem uzależnienia alkoholowego:

1. hipoteza opioidowego przesytu (*opioid surfeit hypothesis*) – nadużywanie alkoholu spowodowane jest wrodzoną nadaktywnością endogennego systemu opioidowego,

2. hipoteza opioidowego zrównoważenia (*opioid compensation hypothesis*) – u osób z wrodzoną niedoczynnością układu opioidowego nadużywanie alkoholu kompensuje dysfunkcje endogennego układu opioidowego,

3. hipoteza reakcji opioidowej (*opioid response hypothesis*) zakłada, że bezpośrednio po spożyciu alkoholu dochodzi do wzrostu endogennej aktywności opioidowej, co wzmacnia efekty picia alkoholu, a w swej konsekwencji prowadzi do picia go w coraz większych ilościach (24).

Naltrekson jako antagonist receptorów opioidowych wiąże się kompetencyjnie z receptorem opioidowym mu, w mniejszym stopniu blokuje również receptory opioidowe delta i kappa (20, 24). Lek ma długi okres półtrwania (72 godziny), dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego i w związku z tym u osób uzależnionych od alkoholu stosowany jest doustnie, w jednorazowej dawce 50 mg na dobę.

* Pracę wykonano w ramach projektu badawczego nr 4PO5DO1412 finansowanego lub dofinansowanego przez Komitet Badań Naukowych w latach 1997–2000.

Według O'Briena i wsp. (13) objawy niepożądane w czasie stosowania leku u osób uzależnionych od alkoholu obejmują: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności i wymioty), bóle głowy, wzrost libido (u mężczyzn), wzrost poziomu lęku oraz podniecenie psychoruchowe. Wieloośrodkowe badanie prowadzone przez Croopa i wsp. (6) przeprowadzone u osób uzależnionych od alkoholu, w którym 570 badanych otrzymywało naltrekson w dawce 50 mg na dobę przez 12 tygodni, a 295 badanych było w grupie referencyjnej wykazały, że najczęstszymi objawami niepożądanymi zgłaszanymi przez osoby leczone naltreksonem były nudności (9,8% badanych) oraz bóle głowy (6,6% badanych). Z powodu objawów niepożądanych naltrekson zaprzestało zażywać 15% osób badanych (najczęściej z powodu wymiotów). Badania biochemiczne czynności wątroby (bilirubina, transaminazy) nie wykazały różnic między grupą referencyjną a chorymi otrzymującymi naltrekson.

1. Wpływ podawania naltreksonu na spożycie alkoholu – badania eksperymentalne

Badania prowadzone w warunkach laboratoryjnych wykazały, że szczury zwiększają spożycie alkoholu wtedy, jeśli dojdzie u nich do pobudzenia układu opioidowego, np. po podaniu małych dawek morfiny lub w następstwie działania stresu. W obu tych modelach eksperymentalnych podanie naltreksonu powodowało istotne zmniejszenie przyjmowania przez zwierzęta alkoholu (21, 26). W badaniach prowadzonych na szczurach stwierdzono również, że zdolność naltreksonu do hamowania przyjmowania alkoholu zależna jest od dawki leku oraz że nie dochodzi do wytworzenia się tolerancji na działanie leku (8). Wpływ hamujący naltreksonu na picie alkoholu przez szczury jest większy wtedy, gdy uprzednio utrzymują one przez pewien okres czasu abstynencję od alkoholu (22). W badaniach prowadzonych na małpach rezusach wykazano, że stosowanie naltreksonu zmniejszało istotnie (o ok. 50%) picie przez nie alkoholu (2).

2. Podawanie naltreksonu osobom niezależnym od alkoholu

Badania prowadzone u osób niezależnych od alkoholu, którym na krótko przed spożyciem alkoholu podawano naltrekson (50 mg) wykazały, że dochodziło u nich do zmiany obrazu upojenia alkoholowego (24, 25). Zmiana ta polegała z jednej strony na zmniejszeniu „pozytywnych” objawów upojenia alkoholowego, z drugiej zaś strony na nasileniu nieprzyjemnych symptomów intoksykacji alkoholowej, takich jak np. spowolnienie myślenia i uczucie ociężałości (24, 25). Osoby badane preferowały picie alkoholu po zażyciu placebo, a nie po uprzednim zażyciu naltreksonu (24). Autorzy badań wnioskują, że terapeutyczne działanie naltreksonu u osób uzależnionych od alkoholu związane jest zarówno z hamowaniem głodu alkoholowego, jak

i zmniejszeniem wzmacniającego działania alkoholu powodującego kontynuowanie picia poprzez potęgowanie niektórych nieprzyjemnych objawów upojenia alkoholowego (24).

W badaniach przeprowadzonych przez Davidson i wsp. (7) stwierdzono, że osoby niezależne od alkoholu a zażywające naltrekson później wypijały pierwszą oraz drugą porcję alkoholu, a stężenie etanolu na koniec badania było u nich niższe w porównaniu z osobami zażywającymi placebo. Okazało się również, że osoby zażywające naltrekson przed picciem alkoholu silniej odczuwały uczucie zmęczenia oraz częściej miały nudności. Autorzy badań sugerują, że działanie lecznicze naltreksonu u osób uzależnionych od alkoholu polega na blokowaniu zewnątrzpochodnych „wyzwalaczy” do picia – innymi słowy, naltrekson zmniejsza siłę odczuwania głodu alkoholowego (7).

King i wsp. (10) badali u osób niezależnych od alkoholu efekty działania alkoholu, w zależności od tego czy badanym podawano naltrekson, czy placebo. Wyróżnili oni dwie grupy badanych: osoby o wysokim ryzyku rozwinięcia się u nich uzależnienia (ojciec uzależniony od alkoholu) oraz osoby o niskim ryzyku rozwinięcia się uzależnienia (brak krewnych I i II stopnia uzależnionych od alkoholu). Przed spożyciem alkoholu badanym podawano 50 mg naltreksonu lub placebo w próbie podwójnie ślepej. Okazało się, że po zażyciu naltreksonu u osób o wysokim ryzyku rozwinięcia się uzależnienia w chwili maksymalnego nasilenia alkoholemii dochodzi do zmniejszenia odczuwania „pozytywnych” efektów wywołanych działaniem alkoholu, natomiast u osób z grupy niskiego ryzyka w chwili osiągnięcia przez nie najwyższego poziomu alkoholu we krwi zaobserwowano nasilenie odczucia pozytywnej stymulacji związanej z picciem alkoholu (10).

3. Badania u osób uzależnionych od alkoholu

Pierwsze badania nad zastosowaniem naltreksonu do leczenia osób uzależnionych od alkoholu prowadzono przede wszystkim w USA, głównie w dwóch ośrodkach: Addiction Treatment Center University of Pennsylvania (Joseph R. Volpicelli) i Substance Treatment Unit, University of Yale (Stephanie S. O'Malley).

A. Badania prowadzone w University of Pennsylvania

W 1990 r. Volpicelli i wsp. (27) po raz pierwszy opisali korzystne działanie naltreksonu w leczeniu osób uzależnionych od alkoholu. W 1992 r. badacze z Filadelfii przedstawili wyniki pierwszego kontrolowanego badania nad stosowaniem naltreksonu u mężczyzn z uzależnieniem alkoholowym (28). Badaniami objęto 70 mężczyzn, którym podawano naltrekson 50 mg lub placebo w podwójnie ślepej próbie przez okres 3 miesięcy. Oprócz leczenia farmakologicznego pacjenci byli poddawani intensywnym oddziaływaniom psychoter-

peutycznym: w pierwszym miesiącu terapii przez 6 godzin dziennie, a w następnych miesiącach leczenia sesje terapeutyczne odbywały się 2 razy w tygodniu. Badani otrzymujący naltrekson słabiej odczuwali głód alkoholowy, mieli mniej nawrotów picia oraz mniejszą ilość dni, w czasie których pili alkohol. Nie stwierdzono aby naltrekson wpływał na wskaźniki psychologiczne, mierzone skalą Symptom Checklist (SCL-90).

W kolejnym artykule Volpicelli i wsp. (29) podają, że naltrekson jest bardziej skuteczny w leczeniu uzależnienia od alkoholu u osób mających krewnych uzależnionych od alkoholu, silnie odczuwających głód alkoholu i osób zgłaszających wiele dolegliwości somatycznych.

W innych badaniach, których rezultaty opublikowano w 1995 r., Volpicelli i wsp. (30) stwierdzili, że osoby uzależnione od alkoholu po jego skosztowaniu w czasie trwania leczenia naltreksonem, rzadziej odczuwały przyjemność z picia, co powodowało, iż piły w mniejszej ilości niż badani otrzymujący placebo.

Analiza danych dotyczących 99 chorych leczonych przez 12 tygodni naltreksonem (50 mg na dobę) lub otrzymujących placebo potwierdziła wyniki wcześniejszych badań (13). Osoby otrzymujące naltrekson w porównaniu z badanymi otrzymującymi placebo słabiej odczuwały głód alkoholu, piły przez mniejszą ilość dni alkohol i rzadziej doszło u nich do nawrotu picia (13). Badacze podkreślają duże znaczenie dla powodzenia terapii odwykowej równoczesnego stosowania u chorych oddziaływań psychoterapeutycznych (13).

W opublikowanym w 1997 r. artykule Volpicelli i wsp. (31) zwracają uwagę, iż lepsze rezultaty leczenia naltreksonem obserwowane są u tych chorych, którzy biorą lek regularnie, a więc efektywność leczenia uzależnienia alkoholowego naltreksonem może być podniesiona przez zwiększenie współpracy chorego (*compliance*).

W opublikowanym również w 1997 roku artykule King i wsp. (11) stwierdzają, że objawy uboczne w czasie leczenia naltreksonem częściej występują u badanych, u których po podaniu naltreksonu stwierdza się wyższe stężenie metabolitu leku: 6β -naltreksolu w moczu.

B. Badania prowadzone w Yale University

Zespół badawczy z Yale University kierowany przez dr O'Malley (14) przedstawił w 1992 roku wyniki badań przeprowadzonych u 97 chorych uzależnionych od alkoholu otrzymujących naltrekson (50 mg na dobę) lub placebo metodą podwójnie ślepej próby. U części badanych osób stosowano psychoterapię wspierającą, a u pozostałych trening „radzenia sobie” (*coping skills therapy*). Wśród osób leczonych psychoterapią wspierającą, osoby otrzymujące naltrekson dłużej utrzymywały abstynencję niż osoby otrzymujące placebo. W grupie osób poddanych treningowi „radzenia sobie”, a otrzymujących naltrekson, po wypiciu niewielkiej ilości alkoholu rzadziej dochodziło do wystąpienia pełnoobjawowego nawrotu picia niż u badanych otrzymujących placebo.

Pochodzące z 1995 roku podsumowanie badań prowadzonych w University of Pennsylvania i Yale University wykazało, że leczenie naltreksonem w porównaniu z leczeniem przy użyciu placebo zmniejsza o 50% nawroty picia, a prawdopodobieństwo wypicia alkoholu było w grupie osób zażywających placebo 1,87 większe niż w grupie badanych leczonych naltreksonem (17). Osoby zażywające placebo miały 2,78 razy większe ryzyko wystąpienia u nich epizodu ciężkiego picia niż osoby zażywające naltrekson, natomiast po skosztowaniu alkoholu ryzyko wystąpienia nawrotu picia było 1,92 razy większe w grupie badanych otrzymujących placebo niż w grupie osób leczonych naltreksonem (17).

W kolejnej pracy O'Malley (15) stwierdził, że lepsze rezultaty leczenia naltreksonem uzyskują chorzy, którzy mocniej odczuwają głód alkoholu oraz mają relatywnie słabiej rozwinięte funkcje poznawcze. W artykule, który ukazał się w 1996 roku, O'Malley i wsp. (16) na podstawie przeprowadzonych przez siebie badań stwierdzili, że osoby uzależnione od alkoholu leczone naltreksonem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo po skosztowaniu alkoholu odczuwają mniejszą pokusę picia i łatwiej im znaleźć powód, aby go nie kontynuować. W innym artykule opublikowanym w 1996 r. O'Malley i wsp. (18) wykazali, że osoby otrzymujące naltrekson piły mniej alkoholu w okresie 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia niż osoby uprzednio otrzymujące placebo.

Best i wsp. (3) stwierdzili obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego u chorych leczonych przez 12 tygodnie naltreksonem, czego nie obserwowano u osób otrzymujących placebo. Wyniki badań sugerują, że leczenie naltreksonem, oprócz zapobiegania nawrotom picia, może powodować korzystne zmiany w zakresie profilu lipidów u leczonych chorych.

C. Badania nad skutecznością naltreksonu w leczeniu nadużywania alkoholu prowadzone przez inne ośrodki

Bohn i wsp. (4) przeprowadzili badania nad skutecznością naltreksonu jako środka wspomagającego krótkie interwencje (*brief counseling*) u osób nadużywających alkohol (tzw. picie szkodliwie). Okazało się, że osoby zażywające przez 6 tygodni 25 lub 50 mg naltreksonu na dobę piły mniej alkoholu i miały mniejsze zaburzenia aktywności transaminaz, w porównaniu z osobami nie zażywającymi naltreksonu. Nie stwierdzono różnic między rezultatami leczenia dawką 25 mg lub 50 mg.

Kranzler i wsp. (12) u chorych pijących alkohol w sposób „szkodliwy” dokonali oceny skuteczności 4-tygodniowego leczenia naltreksonem w połączeniu z treningiem „radzenia sobie” (*brief coping skills training*). Badanie wykazało, że u osób tych doszło do zmniejszenia spożycia alkoholu, a efekt ten utrzymał się przez okres 3 miesięcy po zaprzestaniu leczenia naltreksonem.

Oslin i wsp. (19) stosowali naltrekson w dawce 50 mg na dobę przez okres 12 tygodni, porównując lek z działaniem placebo u uzależnionych

od alkoholu chorych w wieku powyżej 50 lat. Nie stwierdzono, aby naltrekson był źle tolerowany w tej grupie chorych, gdyż grupy otrzymujące placebo i aktywny lek nie różniły się pod względem częstości zgłaszanych objawów niepożądanych.

W Wielkiej Brytanii badania nad skutecznością naltreksonu w terapii uzależnienia od alkoholu prowadzili Chick i wsp. (5). Stwierdzili oni, że rezultaty leczenia naltreksonem są lepsze u chorych dobrze współpracujących (*compliant*) w procesie leczenia, w porównaniu z chorymi niewspółpracującymi.

We Włoszech w badaniach Alfaro i wsp. (1) prowadzonych w warunkach otwartej próby stwierdzono, że leczenie naltreksonem w porównaniu z disulfiramem skuteczniej zapobiega nawrotom picia alkoholu przez chorych uzależnionych od alkoholu.

Spanägel i Zieglgansberger (23) podsumowując wyniki innych prac sądzą, że naltrekson działa leczniczo u osób uzależnionych od alkoholu poprzez zmniejszenie pozytywnych wzmocnień wywoływanych przez alkohol, tzn. przez zmniejszenie odczuwania głodu alkoholowego.

D. Badania własne

W latach 1993–1997 w ramach grantu II Funduszu Polsko-Amerykańskiego im. Marii Skłodowskiej-Curie (MHZ/HHS-93-125) realizowano w Katedrze i Klinice Psychiatrii AM w Bydgoszczy we współpracy z Addiction Treatment Center University of Pennsylvania w Filadelfii badania zatytułowane: Ocena skuteczności litu, karbamazepiny i naltreksonu w leczeniu mężczyzn uzależnionych od alkoholu. W badaniach metodą podwójnie ślepej próby porównano skuteczność 16-tygodniowego leczenia mężczyzn uzależnionych od alkoholu naltreksonem (40 osób), węglanem litu (39 osób) lub karbamazepiną (40 osób). Okres katamnezy po zakończeniu leczenia farmakologicznego wyniósł osiem miesięcy. Oceny skuteczności terapii dokonano względem dwóch grup kontrolnych, pierwszą z nich stanowiły osoby otrzymujące placebo (41 osoby), a drugą chorzy leczeni jedynie przy użyciu metod psychoterapeutycznych (psychoterapia edukacyjno-poznawcza), niewyrażający zgody na leczenie farmakologiczne (42 osoby).

Wstępne wyniki badań wskazują, że skojarzone leczenie farmakologiczne i psychoterapią było bardziej skuteczne w zapobieganiu nawrotom picia od samego leczenia psychoterapeutycznego zarówno w okresie 16 tygodni farmakoterapii, jak i ośmiu miesięcy następczej katamnezy. Odsetek osób uczestniczących w badaniach farmakologicznych, u których wystąpił nawrót picia w okresie 16 tygodni terapii wyniósł 28% (u badanych leczonych naltreksonem – 23%), zaś w grupie chorych leczonych jedynie przy użyciu metod psychoterapeutycznych aż u 64% doszło do nawrotu picia. W okresie całych 12 miesięcy trwania badań odsetek badanych uczestniczących w programie farmakologicznym, u których doszło do nawrotu picia równał się 59% (u osób

leczonych naltreksonem – 55%), natomiast w grupie badanych leczonych przy użyciu metod psychoterapeutycznych do nawrotu picia doszło u 79% z nich. Stwierdzono również, że poszczególne leki w 16 tygodniach trwania leczenia farmakologicznego różnią się między sobą skutecznością w zapobieganiu wystąpienia nawrotu picia w zależności od cech klinicznych chorych. U żadnej z osób leczonych naltreksonem nie doszło do nawrotu picia, jeśli miały one obniżoną tolerancję alkoholu lub piły alkohol przez mniejszą ilość dni w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia szpitalnego. Tylko u jednej osoby leczonej naltreksonem doszło do nawrotu picia spośród 27 chorych tej grupy regularnie zgłaszających się na wizyty kontrolne lub kontynuujących leczenie psychoterapeutyczne po wypisaniu ich z Kliniki.

Wyniki dotychczasowych badań klinicznych wskazują, że terapia naltreksonem może zapobiegać nawrotom picia u osób uzależnionych od alkoholu, a w razie złamania abstynencji alkoholowej przeciwdziałać rozwinięciu się pełnego nawrotu picia. Warunkiem powodzenia leczenia naltreksonem jest jego łączenie z psychoterapeutycznymi oddziaływaniami odwykowymi.

Wniosek

Leczenie naltreksonem w połączeniu z psychoterapeutycznymi oddziaływaniami odwykowymi powoduje wzrost efektywności leczenia osób uzależnionych od alkoholu.

Piśmiennictwo

1. Alfaro P.G., Calamai S.A., Manrique M. I., Arriero M.A.J., Bernardo G.E.: Naltrexone in a medical psychiatric unit. X World Congress of Psychiatry, Madrid, August, 23–28, 1996, Abstracts, t. 2, 304.
2. Altshuler H.L., Philips P.E., Fenlander D.A.: Alternation of ethanol self-administration by naltrexone. *Life Sci*, 1980, 12, 73–76.
3. Best E.S., O'Connor P., O'Malley S.S.: Improvement in serum cholesterol with naltrexone and abstinence from alcohol. *Alc Clin Exp Res*, 1996, suppl Joint Scientific Meeting of The Research Society on Alcoholism and the International Society for Biomedical Research on Alcoholism, 1996, 78a.
4. Bohn M.J., Kranzler H.R., Beazoglou D.: Naltrexone and brief counseling to reduce heavy drinking. *Am. J. Add.*, 1994, 3, 91–99.
5. Chick J.: UK Multicentre study of naltrexone as adjunctive therapy in the treatment of alcoholism: efficacy results. X World Congress of Psychiatry, Madrid, August, 23–28, 1996, Abstract, t.1, 230.
6. Croop R.S., Faulkner B.E., Labriola F.D.: The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1997, 54, 1130–1135.
7. Davidson D., Swift R., Fitz E.: Naltrexone increases the latency to drink alcohol in social drinkers. *Alc. Clin. Exp. Res.*, 1996, 20, 732–739.
8. Gardell R.L., Hubbell L.Ch., Reid D.L.: Naltrexone persistently reduces rats' intake of a palatable alcoholic beverage. *Alc. Clin. Exp. Res.*, 1996, 20, 3, 584–588.

9. Herz A.: Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology*, 1997, 129, 99–111.
10. King A.C.; Volpicelli J.R., Frazer A., O'Brien C. P.: Effect of naltrexone on subjective alcohol response in subjects at high and low risk for future alcohol dependence. *Psychopharmacology-Berl.* 1997, 129, 15–22
11. King A.C., Volpicelli J.R., Gunduz M., O'Brien C.P., Kreek J.M.: Naltrexone biotransformation and incidence of subjective side effects: a preliminary study. *Alc. Clin. Exp. Res.*, 1997, 21, 906–909.
12. Kranzler H.R., Tennen H., Penta C., Bohn M.J.: Targeted naltrexone treatment of early problem drinkers. *Addict Behav.*, 1997, 22, 431–436.
13. O'Brien C.P., Volpicelli A.L., Volpicelli R.J.: Naltrexone in the treatment of alcoholism: a clinical review. *Alcohol*, 1996, 13, 35–39.
14. O'Malley S.S., Jaffe A.I., Chang G., Schottenfeld R.S., Meyer R.E., Rounsaville B.: Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992, 49, 881–887.
15. O'Malley S.S.: Integration of opioid antagonists and psychosocial therapy in the treatment of narcotic and alcohol dependence. *J. Clin. Psychiatry*, 1995, 56, suppl 7, 30–38.
16. O'Malley S.S., Jaffe A.J., Rode S., Rounsaville J.B.: Experience of a „slip” among alcoholics treated with naltrexone or placebo. *Am. J. Psychiatry*, 1996, 153, 281–283.
17. O'Malley S.S., Croop R.S., Wroblewski J.M., Labriola D.F., Volpicelli R.J.: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence: a combined analysis of two trials. *Psychiatric Annals*, 1995, 21, 681–688.
18. O'Malley S.S., Jaffe A.J., Chang G., Rode S., Schottenfeld R., Meyer E.R., Rounsaville B.: Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1996, 53, 217–224.
19. Oslin D., Liberto J.G., O'Brien J., Krois S.: Tolerability of naltrexone in treating older, alcohol-dependent patients. *Am. J. Addict.*, 1997, 6, 266–270.
20. Portoghese P.S., Sultana M., Takemori A.E.: Design of peptidomimetic delta opioid receptor antagonists using the message-address concept. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1990, 33, 1714–1720.
21. Reid L.D., Czirr S.A., Bersinger C.C.: Morphine and diprenorphine together potentiate intake of alcohol beverages. *Alcohol*, 1987, 4, 161–168.
22. Reid D.L., Gardell R.L., Chattopadhyaya S., Hubbell L.Ch.: Periodic naltrexone and propensity to take alcoholic beverage. *Alc. Clin. Exp. Res.*, 1996, 20, 1329–1334.
23. Spanägel R., Zieglgansberger: Anti-craving compounds for ethanol: new pharmacological tools to study addictive processes. *Trends in Pharmacological Sci*, 1997, 18, 37–65.
24. Swift M.R.: Effect of Naltrexone on Human Alcohol Consumption, *J Clin Psychiatry*, 1995, 56 (suppl 7), 24–29.
25. Swift R.M., Wheliban W., Kuznetsov O., Buongiorno O., Hsuing H.: Naltrexone-induced alternations in human ethanol intoxication. *Am. J. Psychiatry* 1994, 151, 1463–1467.
26. Volpicelli J.R., Davis M.A., Olgin J.E.: Naltrexone blocks the post-shock increase of ethanol consumption. *Life Sci*, 1986, 38, 841–847.
27. Volpicelli J.R., O'Brien C.P., Alterman A.I., Hayashida M.: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence: initial observations. W : Reid L.D. (red.): *Opioids, Bulimia, and Alcohol Abuse & Alcoholism*. New York, Springer, 1990, 195–214.
28. Volpicelli J.R., Alterman A.I., Hayashida M., O'Brien C.P.: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992, 49, 876–880.
29. Volpicelli J.R., Clay K.L., Watson N.T., O'Brien C.P.: Naltrexone in the treatment of alcoholism: predicting response to naltrexone. *J. Clin. Psychiatry*, 1995, 56, suppl; 7, 39–44.
30. Volpicelli J.R., Watson N.T., King A.C., Sherman C.E., O'Brien C.P.: Effect of naltrexone on alcohol „high” in alcoholics. *Am. J. Psychiatry*, 1995, 152, 613–615.
31. Volpicelli J.R., Rhines K.C., Rhines J.S., Volpicelli L.A., Alterman A.I., O'Brien C.P.: Naltrexone and alcohol dependence. Role of subject compliance. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1997, 737–742.