

Efecto de la inhibición de la síntesis de angiotensina II en el consumo de alcohol

Mauricio Guivernau¹, Julio Pallavicini².

Effect of angiotensin II synthesis inhibition on alcohol consumption

Background: Central renin-angiotensin system modulates alcohol intake and inhibition of angiotensin converting enzyme reduces ethanol consumption in rats, and may be potentially useful in the treatment of alcoholism. **Aim:** To study the effect of captopril on alcohol intake, both in humans and animals. **Material and methods:** In a double-blind, placebo-controlled clinical study, 15 alcoholics who met DSM-IV criteria were randomized to receive captopril 100 mg/day or placebo for 12 weeks. In the experimental study, daily consumption of ethanol (10% v/v), water and solid food was assessed in 12 male Wistar rats before and after the intraperitoneal administration of captopril 50 mg/kg/day. **Results:** In alcoholics, mean weekly standard alcoholic drink consumption was not different during captopril treatment or placebo. However, both groups had a significantly lower intake than during baseline. Days of abstinence increased and days of drunkenness decreased in the group receiving captopril, when compared with baseline but not with placebo. Craving was significantly reduced by captopril when compared with placebo. In rats, captopril reduced not only alcohol consumption but also water and food intake. **Conclusions:** Captopril decreases alcohol intake in rats and this effect is not specific for ethanol. Captopril did not alter alcohol consumption in alcoholics when compared with placebo but reduced craving (Rev Méd Chile 2008; 136: 968-75).

(Key-words: Angiotensin II; Captopril; Ethanol)

Recibido el 2 de octubre, 2007. Aceptado el 18 de abril, 2008.

¹Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile. ²Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile.

El desarrollo logrado por la psiquiatría biológica en los últimos años se ha traducido en un mejor conocimiento de los mecanismos neurobiológicos a través de los cuales el alcohol actúa en

el sistema nervioso central. En efecto, la dependencia, tolerancia y apetito compulsivo o *craving* por alcohol, fenómenos claves en la etiopatogenia, tratamiento y pronóstico de esta enfermedad, derivan de complejas interacciones entre diversos neurotransmisores centrales. Las alteraciones inducidas por el etanol en los receptores GABA parecen participar en el aumento de tolerancia inducido por el etanol; el aumento de actividad de los receptores NMDA contribuiría a los signos de abstinencia que caracterizan la dependencia física al alcohol. En cambio, el sistema dopaminérgico

Correspondencia a: Dr. Mauricio Guivernau. Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Independencia 1027, Casilla 70.000, Santiago 7, Chile. Fax: (56-2) 7372783; Fono: (56-2) 9786056. E mail: mguivern@med.uchile.cl

mesolímbico se asociaría con el reforzamiento positivo o placer que induce el etanol. Por otra parte, la regulación del apetito por alcohol es un proceso complejo que involucra la interacción de diversos neurotransmisores, los cuales participarían en el *craving* compulsivo por esta droga¹.

El sistema renina-angiotensina central parece ser uno de los moduladores del consumo de alcohol²; en efecto, estudios experimentales muestran que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I en II, tales como el captopril³, enalapril⁴ y el abutapril⁵ disminuyen la ingestión de etanol y que la inyección directa de captopril en el órgano fornical de estos animales produce una reducción de su consumo⁶. Sin embargo, algunos trabajos clínicos comunican que estos fármacos no modifican el consumo de etanol en alcohólicos⁷.

En atención a que el *craving* por alcohol⁸ es un factor clave en precipitar la recaída de estos enfermos⁹ y un problema frecuente para la rehabilitación de los alcohólicos, su potencial manipulación farmacológica con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina podría inducir una disminución del apetito por alcohol, previniendo la recaída en alcohólicos tratados. Estos fármacos podrían ser potencialmente útiles en el tratamiento de la adicción alcohólica en humanos, particularmente debido a su escasa toxicidad y amplio margen terapéutico, confirmado por su vasta utilización en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares¹⁰. Por otra parte, se ha sugerido que el valor predictivo de los modelos animales en la investigación del alcoholismo parece ser limitada, enfatizando la necesidad de evaluar los efectos de nuevos medicamentos en humanos para determinar su real valor clínico. Con el fin de aportar nuevos antecedentes, en este estudio comparativo investigamos el efecto del captopril en el consumo de alcohol tanto en dependientes alcohólicos como en animales de experimentación.

MATERIAL Y MÉTODO

Pacientes. Este estudio doble ciego y controlado con un placebo se realizó en 15 pacientes alcohólicos ambulatorios admitidos para su tratamiento de rehabilitación en la Clínica Psiquiátrica Universita-

ria de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Todos ellos cumplían con los criterios del DSM-IV para la dependencia alcohólica y presentaban dependencia exclusiva al etanol, descartándose aquellos sujetos que sufrían en forma concomitante de otro tipo de farmacodependencia. Los pacientes fueron previamente evaluados respecto a la presencia de algún desorden médico o psiquiátrico adicional, estabilidad de su entorno social y severidad de su adicción. Esta última se determinó utilizando diversas mediciones que habitualmente se aplican en este tipo de estudios, a saber, número de tragos alcohólicos estándar ingeridos al día, días de abstinencia y embriaguez a la semana y grado de intensidad del *craving* por alcohol que ellos evidenciaron. La descripción detallada de estas mediciones aparece en el párrafo siguiente. Antes de comenzar el estudio, los sujetos seleccionados fueron informados en detalle de la naturaleza de la investigación de acuerdo a protocolos institucionales para estos casos. Los participantes dieron su consentimiento por escrito, aprobando la información entregada respecto al diseño, procedimientos y condiciones del estudio a realizar; el protocolo de esta investigación fue aprobado por el comité de ética de la institución.

Diseño del estudio clínico. Durante las dos primeras semanas, período basal sin tratamiento farmacológico y previa instrucción de una ficha de monitoreo a utilizar, los pacientes anotaron su ingestión diaria de bebidas alcohólicas la cual fue expresada como tragos alcohólicos estándar (TAS), correspondiendo 1 TAS a 13,6 g de etanol absoluto. Esta forma de automonitoreo retrospectivo es acertadamente confiable y ha sido validado previamente por otros estudios clínicos⁷. Los pacientes también midieron la intensidad de su *craving* por alcohol, es decir, su sensación de búsqueda compulsiva y sostenida por esta droga. Para ello, se les instruyó acerca del uso de la escala diseñada por Fraser et al¹¹ que establece distintos rangos de cero a cuatro, correspondiendo el 0 = apetito o *craving* ausente; 1 = apetito escaso; 2 = apetito moderado; 3 = apetito intenso y 4 = apetito muy intenso y compulsivo (incapacidad de abstenerse). Quince sujetos con edades entre 28 y 55 años cumplieron con los criterios de inclusión previamente definidos. Estos pacientes

fueron distribuidos al azar en un modelo doble ciego y divididos en dos grupos: tratamiento con captopril 100 mg/día o placebo. A todos los sujetos se les solicitó ingerir un comprimido diario y continuar con este esquema durante los tres meses que duró el estudio. La cantidad de alcohol consumida y el rango del *craving* experimentado fueron monitoreados diariamente por los pacientes con la ayuda y presencia de algún familiar de acuerdo al procedimiento previamente descrito. El consumo de etanol fue cuantificado semanalmente en términos de número de TAS y número de días de abstinencia y embriaguez. Cada 15 días, los autores del estudio entrevistaron a los sujetos acerca de cualquier reacción adversa al tratamiento y evaluaron su estado psiquiátrico. En forma conjunta, se realizaron también exámenes clínicos y de laboratorio, incluyendo hematología, función hepática y renal. Es importante señalar que en este estudio se decidió no utilizar durante el tiempo que duró la investigación ningún tipo de psicoterapia en estos dependientes alcohólicos con el fin de interpretar los resultados en función exclusiva del efecto del captopril, descartando de esta forma la participación de dicha variable más subjetiva y difícilmente medible, lo cual podría haber dificultado una interpretación más acotada de los resultados atribuibles a la acción intrínseca del fármaco en estudio.

Animales de experimentación. Se utilizaron 30 ratas Wistar machos de un peso entre 260 y 320 g al comienzo del estudio. Los animales fueron alojados en jaulas individuales en una sala regulada a una temperatura de 22°C en un ciclo de 12 horas luz/oscuridad. Las ratas tuvieron libre acce-

so a agua destilada, a una solución de etanol 10%, v/v, y alimento sólido ad libitum a través de una dieta balanceada. Después de un mes bajo estas condiciones, las ratas que exhibieron una ingestión regular de alcohol fueron seleccionadas para los experimentos.

Diseño del estudio experimental. Después de un período basal de tres días, la mitad de las ratas recibieron intraperitonealmente 50 mg/kg/día de captopril durante 15 días consecutivos; el resto de los animales recibieron una solución salina al 0,9%. Después de un período de post-tratamiento de una semana, ambos grupos fueron intercambiados de tal forma que el grupo salino recibió captopril y el grupo captopril recibió la solución salina. La cantidad de alcohol, agua y alimento consumida fue medida diariamente durante los períodos basal, tratamiento y post-tratamiento de acuerdo a procedimientos previamente descritos¹². Las mediciones del agua y alimento ingeridos se incluyeron con el fin de poder dilucidar si la acción del captopril en el consumo de etanol es específico sobre este último o es secundario a efectos en el apetito por calorías o agua. Los valores de los resultados obtenidos fueron expresados en términos de 100 gramos de peso corporal de los animales.

Estadística. Los resultados se expresaron como el promedio ± error estándar (E.E.) del promedio de las mediciones. La significación estadística de las diferencias se analizó por el test *t* de Student y cuando fue pertinente por ANOVA o por test post hoc Neuman-Keuls. Valores de *p* <0,05 fueron considerados estadísticamente significativos.

Tabla 1. Efecto de la administración de captopril versus placebo en el consumo de alcohol en dependientes alcohólicos

	Basal	Placebo	Captopril
TAS/semana	9,9 ± 1,9	3,7 ± 0,2*	0,9 ± 0,3* (NS)
Días abstinencia /semana	0,9 ± 0,2	4,7 ± 0,2*	6,6 ± 0,3* (NS)
Días embriaguez/semana	5,3 ± 0,6	1,5 ± 0,1*	0,4 ± 0,2* (NS)

Los valores se expresan como el promedio ± E.E.; dosis del captopril = 100 mg/día; n = 15; TAS = Tragos alcohólicos estándar; **p* <0,001 para las comparaciones con los valores basales; NS = No significativo para las comparaciones entre placebo y captopril.

RESULTADOS

Efecto del captopril en el consumo de alcohol en alcohólicos. En estos pacientes, la cantidad de tragos alcohólicos estándar (TAS) ingeridos a la semana no fue diferente cuando se compararon los resultados de los grupos que recibieron tratamiento con captopril 100 mg/día o su placebo; un patrón similar se observó cuando se midieron los días de abstinencia y de embriaguez. Sin embargo, los tres parámetros antes señalados fueron significativamente menores cuando se compararon con los valores de ingestión basal de alcohol; la secuencia del tratamiento (captopril o placebo primero) no influyó en el consumo de alcohol. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 1. En efecto, el número de TAS por semana durante el primer y segundo período de tratamiento fue menor comparado con los valores basales. En atención a que no se detectaron diferencias en este parámetro entre ambos períodos de tratamiento, independientemente si recibieron captopril o placebo primero, se desprende que la disminución del consumo de alcohol antes señalada no dependió de la secuencia del tratamiento.

Efecto del captopril en el craving por alcohol. En relación con el *craving* o deseo compulsivo por el alcohol medido en estos pacientes por la escala de Fraser, se observó que sus valores fueron significativamente reducidos por el tratamiento con captopril cuando se compararon con los valores basales y el placebo. Los resultados se muestran en la Figura 1.

Efecto del captopril en la ingestión de etanol, agua y alimento en ratas. La Tabla 2 muestra los

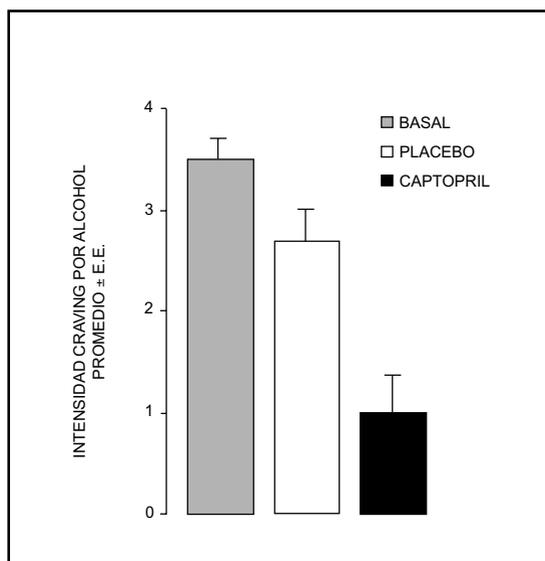


Figura 1. Efecto del captopril y placebo en la intensidad del *craving* por alcohol en dependientes alcohólicos medido por la escala de Fraser (0 = apetito o *craving* ausente; 1 = apetito escaso; 2 = apetito moderado; 3 = apetito intenso y 4 = apetito muy intenso y compulsivo (incapacidad de abstenerse). Los valores corresponden al promedio ± E.E.; dosis del captopril = 100 mg/día; n = 15. p < 0,001 para las comparaciones entre captopril y placebo.

resultados obtenidos en los grupos que recibieron captopril o el vehículo salino en las fases basal y tratamiento. Las ratas tratadas con captopril 50 mg/kg/día, i.p. mostraron una significativa disminución en la ingestión voluntaria de alcohol, no así las que recibieron la solución salina. Por otra parte, el tratamiento con captopril interesante

Tabla 2. Efecto de la administración de captopril o salino en el consumo de alcohol, agua y alimento en ratas

	Basal	Salino	Captopril
Consumo de alcohol (ml)	8,7 ± 0,8	7,2 ± 0,9 N.S.	3,7 ± 0,9*
Consumo de agua (ml)	5,6 ± 0,2	5,8 ± 0,3 N.S.	2,4 ± 0,2*
Consumo de alimento (g)	10,8 ± 0,9	10,2 ± 1,1 N.S.	6,2 ± 0,2*

Los valores se expresan como el promedio ± E.E.; dosis del captopril = 50 mg/kg/día, i.p.; n = 15; *p < 0,01; N.S. = no significativo para las comparaciones con los valores basales. Las mediciones corresponden a los períodos pretratamiento (basal) y tratamiento (salino y captopril); las correspondientes al post-tratamiento se muestran en la sección resultados.

mente también indujo una significativa reducción en el consumo tanto de agua como de alimento sólido. Después de un período de post-tratamiento de una semana, los animales recobraron los valores basales, coincidiendo con la desaparición del efecto del captopril según sus conocidas propiedades farmacocinéticas: consumo de alcohol (ml) = $7,9 \pm 1,1$; consumo de agua (ml) = $6,0 \pm 1,6$ y consumo de alimento (g) = $9,2 \pm 2,1$.

DISCUSIÓN

Este estudio experimental y clínico muestra que el captopril disminuye en ratas no sólo el consumo de etanol, sino que también el de agua y alimento; sin embargo, en dependientes alcohólicos este fármaco redujo el consumo de alcohol cuando se comparó con los valores de ingestión basal, pero no fue significativamente diferente comparado con el producido por el placebo. En relación con el *craving* por alcohol en cambio, éste fue reducido por la administración de captopril cuando se comparó con los valores basales y el placebo.

Nuestros resultados en animales confirman estudios previos¹³; adicionalmente, muestran que el efecto inhibitor del captopril en dosis de 50 mg/kg/día en la ingestión voluntaria de etanol no es específica para el alcohol, pues dicho fármaco también redujo el consumo de agua y alimento. Los mecanismos responsables del efecto de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I en II (IECA) en el consumo de etanol no han sido aún dilucidados. En efecto, se sabe que este último es regulado por una compleja interacción de factores neurobiológicos y sistémicos¹⁴, por lo tanto es posible que el captopril interfiera algunos mecanismos del sistema nervioso central que regulan el consumo de alcohol, y potencialmente de otras sustancias adictivas¹⁵. El hecho que el sistema renina-angiotensina central juegue un importante papel en la regulación del apetito y saciedad¹⁶ sugiere que el captopril podría actuar facilitando las señales de cesación que reducen el apetito por etanol. Dicho sistema representaría un sensor de la saciedad por el alcohol determinando la cantidad en que será ingerido; en los alcohólicos, el rango de saciedad parecería ser más elevado, de tal manera que la

meta consistiría en reducirlo farmacológicamente con el fin de inducir la cesación de su consumo. Las concentraciones elevadas de angiotensina I en el plasma, producto de su conversión disminuida en angiotensina II por acción de los IECA¹⁷, pueden determinar su acceso a sitios del sistema nervioso central no accesibles a estos últimos debido a su escasa penetración a través de la barrera hematoencefálica. Consecuentemente, esta angiotensina I central sería convertida en angiotensina II en el cerebro, produciendo una reducción del consumo de alcohol. Esta hipótesis es reforzada por estudios experimentales que muestran que algunos efectos sobre la ingestión de agua producidos por la administración periférica de IECA puede ser bloqueada por la inhibición directa de esta enzima a nivel central^{18,19}. Por lo tanto, es posible que como consecuencia de la acumulación de angiotensina I producto de la disminución de la angiotensina II periférica, el captopril produzca una elevación sitio-específica de los niveles centrales de angiotensina II, la cual mediaría la reducción en la ingestión de alcohol²⁰.

Si los niveles elevados de péptidos centrales son parte importante del efecto del captopril en el consumo de alcohol, es razonable sugerir que el proceso involucrado sería el mecanismo de saciedad^{14,21}. Este último registraría los niveles de actividad del sistema renina-angiotensina y enviaría señales que cesarían la ingestión de etanol una vez que la actividad de este sistema alcanza su rango de saciedad. De esta forma, cualquier manipulación que altere los niveles basales del sistema renina-angiotensina aumentaría la ingestión de etanol si estos niveles se alejan del rango de saciedad o la disminuiría si ellos se aproximan a este último. Es importante destacar que en nuestros experimentos, la capacidad del captopril para reducir el consumo de etanol se asoció con niveles normales de actividad basal de este sistema, pues estos animales correspondían a ratas normotensas y no hipertensas que presentan una actividad aumentada de este sistema. Lo anterior resulta relevante en atención a que algunos estudios han sugerido que niveles iniciales elevados de la actividad del sistema renina-angiotensina parecen ser un determinante importante del efecto inhibitorio de los IECA sobre el consumo de alcohol (Grupp, 1991). Nuestros resultados no concuerdan con dichas observaciones. Los antece-

denes sugieren que el captopril reduciría el apetito por alcohol o aumentaría la saciedad por esta droga y, consecuentemente, reduciendo en ambos casos su consumo. Por otra parte, es interesante destacar que la primera inyección de captopril produjo escasa reducción en la ingestión de etanol, en cambio, las administraciones subsiguientes indujeron progresivamente un menor consumo de éste asemejándose a la clásica curva de extinción descrita por Sinclair²². Esto último sugiere que el captopril podría actuar también en parte disminuyendo las propiedades reforzadoras del alcohol probablemente a nivel del sistema dopaminérgico. Finalmente, diversos trabajos han relacionado la disminución del consumo de alcohol inducida por los IECA con cambios en otros neurotransmisores centrales; en efecto, estos inhibidores son capaces de modificar la actividad central de sistemas, tales como el de dopamina²³, serotonina²⁴, opioide²⁵ y prostaglandina²⁶. Nuestra observación de que el captopril no sólo disminuyó la ingestión de etanol, sino que también la de agua y alimento refuerzan la hipótesis propuesta de que el sistema angiotensina parece jugar un rol más general en la regulación de las conductas de consumo, incluyendo las adicciones²⁷. En efecto, las «acciones inductoras de hábito» de drogas tan diversas como el etanol, cocaína, marihuana y nicotina parecen compartir un mismo denominador: la activación de circuitos de recompensa comunes en el cerebro; por lo tanto, la relevancia de los resultados obtenidos en este trabajo podría también potencialmente extenderse a las otras drogas adictivas antes mencionadas. De acuerdo a nuestra información, la disminución de la ingestión de alimento y la pérdida de peso inducidos por el captopril en nuestros experimentos no había sido comunicada en estudios previos. Sin duda que son necesarios otros estudios adicionales para dilucidar esta interesante hipótesis.

En relación con nuestros resultados clínicos, ellos muestran que la cantidad de tragos alcohólicos estándar ingeridos a la semana no fue distinto en los pacientes tratados con captopril 100 mg/día o el placebo. Sin embargo, ambos tratamientos redujeron el consumo de etanol cuando se comparó con los valores de ingestión basal, siendo la magnitud de este efecto marcadamente elevada. En efecto, ambos tratamientos disminuyeron en aproximadamente un

90% el número de tragos estándar ingeridos a la semana y aumentaron en un 78% los días de abstinencia. En relación con el *craving* por alcohol, éste fue significativamente reducido por el tratamiento con captopril cuando se comparó con el placebo. Este efecto fue particularmente más marcado en aquellos pacientes que mostraron en este estudio un grado de severidad inicial mayor de su dependencia alcohólica. Es sabido que un esquema farmacológico ideal y coadyudante del procedimiento psicoterapéutico para el tratamiento del alcoholismo debería considerar la posibilidad de reducir el *craving* con el objeto de disminuir el deseo intenso por beber; en segundo lugar, debería bloquear las propiedades reforzadoras del alcohol con el fin de inducir escasa o nula motivación para continuar bebiendo, y en tercer lugar, el fármaco debería estar desprovisto de reacciones adversas graves. Hasta ahora, la mayoría de los fármacos utilizados en el tratamiento del alcoholismo están lejos de este perfil y han mostrado escasa utilidad clínica en estudios doble ciego-placebo. De acuerdo a nuestros resultados clínicos, el captopril podría representar un interesante coadyudante de la psicoterapia, particularmente en relación con el control del *craving* por alcohol, razón por la cual su efecto beneficioso a largo plazo en la recaída de estos enfermos amerita sin duda futuros estudios. Es importante señalar al respecto que en nuestro estudio no se utilizó durante el tiempo que duró la investigación ningún tipo de intervención psicoterapéutica en estos pacientes alcohólicos con el fin de acotar los resultados obtenidos exclusivamente al efecto del captopril, descartando de esta forma la influencia de dicha variable subjetiva y difícil de cuantificar que habría dificultado una interpretación más exacta y atribuible a una acción intrínseca y propia de dicho fármaco.

Finalmente, el potente efecto inhibitor del placebo en la ingestión de alcohol observado en esta investigación, unido a una motivación adecuada del paciente, monitoreo diario, apoyo familiar, visitas al hogar y contacto con el personal médico, pueden potencialmente representar un procedimiento eficaz en reducir el consumo de alcohol. Consecuentemente, resulta razonable postular que la administración de un placebo puede ejercer un importante efecto aversivo y beneficioso en la rehabilitación del dependiente

alcohólico. Esta hipótesis representa sin duda una interesante implicancia clínica que se deriva de nuestros resultados.

En conclusión, este estudio experimental y clínico muestra que el captopril reduce el consumo de etanol en ratas y que este efecto no es específico para el alcohol, puesto que este fármaco también disminuyó la ingestión de agua y alimento. En alcohólicos, el captopril no disminuye el consumo de alcohol comparado con el placebo, sin embargo, ambos tratamientos lo reducen cuando se comparan con los valores de ingestión basal. Además, nuestros resultados muestran que este fármaco disminuye marcadamente el *craving* por alcohol cuando se compara con el placebo. El análisis en conjunto de dichos antecedentes sugiere que el captopril representa-

ría un fármaco que al actuar sobre diversos parámetros neurobiológicos responsables de la enfermedad alcohólica permitiría manipular farmacológicamente el *craving* o apetito patológico y los efectos placenteros o de refuerzo positivo del etanol, aumentando la confianza del enfermo para enfrentar situaciones de alto riesgo y previniendo de esta forma las posibilidades de potenciales recaídas.

Finalmente, la falta de correlación entre los resultados obtenidos en ratas y en alcohólicos indican que el valor predictivo de los modelos animales en la investigación del alcoholismo debe asumirse en forma cuidadosa, enfatizando la necesidad de estudiar en humanos el efecto de nuevos fármacos para evaluar en forma más definitiva su relevancia clínica.

REFERENCIAS

1. WEISS F, PORRINO LJ. Behavioral neurobiology of alcohol addiction: recent advances and challenges. *J Neurosci* 2002; 22: 3332-7.
2. OUDART N. The renin-angiotensin system: current data. *Ann Pharm* 2005; 63: 144-53.
3. GRUPP LA, PERLANSKI E, STEWART RB. Regulation of alcohol consumption by the renin-angiotensin system: a review of recent findings and a possible mechanism of action. *Neurosci Biohav Rev* 1991; 15: 265-75.
4. LINGHAM T, PERLANSKI E, GRUPP LA. Angiotensin converting enzyme inhibitors reduce alcohol consumption: Some possible mechanisms and important conditions for its therapeutic use. *Alcoholism Clin Exp Res* 1990; 14: 92-9.
5. GRUPP LA, CHOW YM. Time-dependent effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor abutapril on voluntary alcohol intake in the rat. *Alcohol Alcoholism* 1992; 27: 267-71.
6. RAUCH M, SCHMID HA. Functional evidence for subfornical organ-intrinsic conversion of angiotensin I to angiotensin II. *Am J Physiol* 1999; 276: R1630-8.
7. NARANJO CA, KADLEC KE, SANHUEZA P, WOODLEY-REMUS D, SELLERS EM. Enalapril effects on alcohol intake and other consummatory behaviors in alcoholics. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 96-106.
8. ADDOLORATO G, ABENAVOLI L, LEGGIO L, GASBARRINI G. Pharmacological aspects of craving treatment in alcohol addiction: A review. *Neuropsychobiology* 2005; 51: 2-59.
9. MCBRIDE WJ, LE AD, NORONHA A. Central nervous system mechanisms in alcohol relapse. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 280-6.
10. RE RN. The renin-angiotensin system. *Med Clin North Am* 1987; 71: 877-95.
11. FRASER HP, VAN HORN GD, MARTIN WR, WOLBACH AB, ISBELL H. Methods for evaluating addiction liability. *J Pharmacol Exper Ther* 1961; 133: 371-87.
12. MARDONES J, CONTRERAS S, SEGOVIA-RIQUELME N. A method for recognizing specific effects on ethanol intake by experimental animals. *Alcohol* 1988; 5: 15-9.
13. GRUPP LA. Effects of angiotensin II and an angiotensin converting enzyme inhibitor on alcohol intake in P and NP rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 41: 105-8.
14. TOMKINS DM, SELLERS EM. Addiction and the brain: role of neurotransmitters in aetiology and treatment. *CMAJ* 2001; 164: 817-21.
15. VON BOHLEN, ALBRECHT D. The CNS renin-angiotensin system. *Cell Tissue Res* 2006; 326: 599-616.
16. KOTOV AV, TOLPYGO SM, PEVTSOVA EI, OBUKHOVA MF. Protein-peptide complexes of angiotensins in the mechanisms of thirst motivation. *Neurosci Behav Physiol Neurosci Behav Physiol* 2003; 33: 811-9.
17. ROWLAND NF, FREGLY MJ. Sodium appetite: species and strain differences and role of renin-angiotensin-aldosterone system. *Appetite* 1988; 11: 143-78.
18. SCHIFFRIN EL, GENEST J. Mechanism of captopril-induced drinking. *Am J Physiol* 1982; 242: R136-R140.
19. DINICOLANTONIO R. Angiotensin-converting enzyme blockade and thirst. *Clin Exp Hypertens* 1984; 6: 2025-9.
20. MAUL B, SIEMS WE, HOEHE MR, GRECKSCH G, BADER M, WALTHER T. Alcohol consumption is controlled by angiotensin II. *FASEB J* 2001; 15: 1640-2.
21. GRUPP LA. Alcohol satiety, hypertension and the renin-angiotensin system. *Med Hypothesis* 1987; 24: 11-9.

22. SINCLAIR JD. The feasibility of effective psychopharmacological treatments for alcoholism. *Br J Addic* 1987; 82: 1213-23.
23. STRAGIER B, SARRE S, VANDERHEYDEN P, VAUQUELIN G, FOUNIE-ZALUSKI MC, EBINGER G, MICHOTTE Y. Metabolism of angiotensin II is required for its in vivo effect on dopamine release in the striatum of the rat. *J Neurochem* 2004; 90: 1251-7.
24. TOMKINS DM, JOHARCHI N, TAMPAKERAS M, MARTIN JR, WICHMANN J, HIGGINS GA. Studies to examine the influence of 5-HT_{2c} receptors on ethanol self-administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 26: 389-92.
25. BLUM K, BRIGGS AH, TRACHTENBERG MC, DELALLO L, WALLACE JE. Enkephalinase inhibition: Regulation of ethanol intake in genetically predisposed mice. *Alcohol* 1987; 4: 449-56.
26. NADKA LV, BOYADJIEVA M, SARKAR DK. Effects of ethanol on basal and prostaglandin E1-induced increases in β -endorphin release and intracellular cAMP levels in hypothalamic cells. *Alcoholism: Clin Exper Res* 1997; 21: 1005-9.
27. FORSANDER OA. The interaction between voluntary alcohol consumption and dietary choice. *Alcohol Alcoholism* 1988; 23: 143-9.