

OBRAZ TOSYKOLOGICZNY METYLFENIDATU

(nazwy handlowe: **Ritalin**, **Concerta**, Attenta, Methylin, Metadate, Rubifef, Daytrana, Centedrin, Meridil)

Methylphenidate hydrochloride, pochodna feniloetyloaminy, stymulant z grupy amfetaminy.

Nazwa chemiczna: 2-piperidineacetic acid, alpha-phenyl-, methyl ester, hydrochloride.

Inne nazwy chemiczne: methyl alpha-phenyl-2-piperidineacetate hydrochloride.

Wzór: C₁₄H₁₉NO₂, HCL

Metylfenidat (MPH) jest inhibitorem zwrotnego wychwytu dopaminy, co oznacza że zwiększa poziom tego neuroprzekaźnika w połączeniach synaptycznych. Jedną z najnowszych hipotez zakłada jednak, że hamowanie zwrotnego wychwytu dopaminy („hormon szczęścia”), a tym samym zatrzymywanie tej substancji w przestrzeni synaptycznej, powoduje jednocześnie hamowanie dalszego wydzielania dopaminy do synapsy, a więc de facto poziom dopaminy ulec może obniżeniu. Najnowsze doniesienia mówią, że stałe podawanie MPH obniża ilość receptorów dopaminowych m.in. w prążkowiu i jądrze półleżącym. Wyjaśniałoby to, dlaczego osoby przyjmujące przewlekłe ten środek po zakończeniu leczenia mają poważne problemy z nastrojem (zobojętnienie, depresja) oraz skłonność do przejadania się i patologicznej otyłości.

Z powodu właściwości odurzających, metyfenidat należy do substancji bardzo często nadużywanych. Palony i wciągany nosem działa narkotycznie, powodując „haj” (*high*) zbliżony do amfetaminowego i kokainowego. Może uzależniać psychicznie.

Główne ryzyko i narządy docelowe

Ostre pobudzenie centralnego systemu nerwowego, kardiotoksyczność prowadząca do częstoskurczu, zaburzenia rytmu, nadciśnienie, zapaść sercowo-naczyniowa. Wysokie ryzyko uzależnienia i nadużywania.

Systematyczny opis efektów klinicznych

Układ sercowo-naczyniowy – objawy częste: kołatanie serca (1/3 badanych), bóle w klatce piersiowej, częstoskurcz (2/3 badanych), arytmia i nadciśnienie. Derlet et al. (1989)

Objawy zagrażające życiu: zapaść sercowo-naczyniowa. Niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał. Zaburzenia komorowe. Ostra i przewlekła kardiomiopatia. (Call et al., 1982). Przełom nadciśnieniowy.

Układ oddechowy

Zwłóknienie płuc; w badaniu pośmiertnym często stwierdza się przerost prawego przedsionka serca i cechy nadciśnienia płucnego.

Centralny układ nerwowy (CNS) - pobudzenie CNS, drżenie, niepokój ruchowy, tiki, agitacja, bezsenność, zwiększona aktywność motoryczna, sztywność mięśni, bóle i zawroty głowy, drgawki, śpiączka i wyolbrzymienie odruchów.

[Długotrwałe stosowanie Ritalinu powoduje drażliwość i nadpobudliwość (czyli objawy, na które lek często jest przepisywany). W badaniu opublikowanym w „Psychiatric Research” zatytułowanym „Korowy zanik u młodych dorosłych z hyperaktywnością w wywiadzie” odnotowano zanik mózgu u ponad połowy z 24 dorosłych leczonych psychostymulantami. (Psychiatric Research, 1986: 245).]

Dystonia i dyskinezja są częste przy dawkach terapeutycznych. (Mattson & Calverley, 1968).

Zaobserwowano też zmiany w naczyniach mózgowych i udary mózgu typu zatorowego lub w następstwie wylewu.

Przewód pokarmowy – wymioty, biegunka, kurcze żołądka i jelit.

Przy przewlekłym nadużyciu ostre kolki związane z niedokrwieniem jelit. Ciężka anoreksja. Bóle w nadbrzuszu i krwawe wymioty. (Beyer et al., 1991).

Wątroba – zapalenie wątroby i śmiertelna ostra martwica wątroby (Kalant & Kalant, 1975).

Narządy moczowo-płciowe – zwiększone napięcie zwieracza pęcherza moczowego może prowadzić do bolesnego oddawania moczu, zaburzeń oddawania moczu, a nawet zagrażającego życiu bezmocz. Objawy zagrażające życiu: bezmocz, ostra lub przewlekła niewydolność nerek, martwica nerek wskutek niedokrwienia. Opisano też przypadek pęknięcia pęcherza moczowego na skutek blokady zwieracza. (Schwartz, 1981).

Skóra – biała i diaforetyczna, błony śluzowe suche. Uszkodzenia skóry, ropnie, owrzodzenia, cellulitis, martwica. Trudne do opanowania łysienie.

Układ wewnętrzwydzielniczy – zaburzenia czynności tarczycy (o typie nadczynności).

Metabolizm – wzmożona aktywność metaboliczna i mięśniowa może skutkować hiperwentylacją i hipertermią, a także zaburzeniami wagi (utrata wagi podczas przyjmowania leku, potem skłonność do patologicznej znacznej nadwagi).

Płyny/elektrolity – zaburzenia poziomu potasu oraz odwodnienie (często).

Układ mięśniowo-szkieletowy – drżenie mięśni, sztywność i rhabdomyolysis (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych) są ważnymi objawami zatrucia. Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych prowadzi do hemoglobinurii i zagrażającej życiu niewydolności nerek. (Kendrick et al., 1977).

Psychika – typowe objawy to: wzburzenie, splątanie, podwyższenie nastroju, czujność, gadatliwość, drażliwość i ataki paniki. Przewlekłe nadużycie prowadzi do złudzeń i paranoi. W przypadkach długotrwałego stosowania po nagłym odstawieniu środka pojawia się zespół wycofania.

Zespół wycofania charakteryzuje się apatią, depresją, letargiem, niepokojem i zaburzeniami snu. Towarzyszą bóle mięśni, bóle brzucha, żarłoczność. Głęboka depresja może prowadzić do myśli samobójczych.

Charakterystyczna jest ogromna osobnicza zmienność progu terapeutycznego i toksycznego: podczas gdy u jednych objawy zatrucia występują przy 3000 µg/L., u innych wystarczy 20 µg/L.

Wpływ na płód

W tym zakresie nie przeprowadzono dokładnych badań, wiadomo jedynie, że u dziecka może wystąpić zespół objawów wycofania.

Przy nadużyciu ryzyko powikłań ze strony dziecka jest duże i obejmuje: opóźnienie wzrostu we-

wnątrzmacicznego, wcześniactwo, zwiększoną podatność na choroby zarówno u dziecka, jak i matki. Uszkodzenia mózgu u noworodków in utero wydają się być bezpośrednio związane z obkurczającymi naczynia właściwościami tego środka. Badania przeprowadzone przez Erickssona et al. (1989) wykazały też skłonność do występowania u dzieci tych matek zachowań agresywnych.

Zastosowanie

Wskazania

Narkoleptyczny i hiperkinetyczny stan u dzieci (jako środek wspomagający właściwe leczenie, tj. metody psychologiczne, edukacyjne i społeczne)

Niewłaściwe użycia

Zwiększenie możliwości osiągnięcia sukcesów.

Usuwanie odczucia zmęczenia.

Nadużycia:

Nadużywanie tego środka jest skrajnie powszechne.

(Dollery, 1991; Reynolds, 1996)

Przeciwwskazania

Pacjenci cierpiący na wyraźne stany lękowe, pobudzenie lub napięcie, jak również stany depresyjne, nie powinni przyjmować tego leku, gdyż może on nasilić powyższe objawy. Ponadto przeciwwskazaniem jest anoreksja, bezsenność, psychopatyczne zaburzenia osobowości, zespół Gilles de la Tourette'a, nadczynność tarczycy, jaskra, cukrzyca, choroby układu sercowo-naczyniowego, uzależnienia lekowe, alkoholizm.

[Nie stosować u dzieci poniżej 6 lat.]

[Stosowanie metylofenidatu u pacjentów z psychozami może zaostrzać objawy zaburzeń zachowania i myślenia. Preparat należy podawać ostrożnie pacjentom z występującym w wywiadzie uzależnieniem od leków lub alkoholizmem. Przewlekłe nadużywanie może prowadzić do znacznej tolerancji oraz uzależnienia psychicznego z towarzyszącymi zaburzeniami zachowania różnego stopnia. Mogą wystąpić prawdziwe epizody psychotyczne, szczególnie podczas nadużywania parenteralnego leku. Podczas przerywania nadużywania leku należy zachować szczególną ostrożność, ponieważ może wystąpić ciężka depresja. Odstawienie leku po jego długotrwałym przyjmowaniu może ujawnić objawy ukrytej choroby, co może wymagać późniejszej obserwacji.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. U pacjentów przyjmujących metylfenidat należy je okresowo kontrolować, zwłaszcza. Preparat powoduje zwiększenie częstości akcji serca oraz indukuje wzrost skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu u pacjentów, u których wzrost powyższych parametrów mógłby pogorszyć przebieg występujących schorzeń. Podczas długotrwałego leczenia zaleca się badania hematologiczne (pełna morfologia krwi, rozmaz i oznaczenie liczby płytek krwi).

Ciąża i laktacja:

Stosowanie podczas ciąży jest przeciwwskazane. Kobiety w okresie rozrodczym (po pierwszej miesiączce) powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie przyjmowania preparatu. Matki karmiące piersią nie powinny przyjmować metylfenidatu.]

Lek ten wchodzi też w niebezpieczne reakcje krzyżowe z wieloma innymi środkami.

OSTRE ZATRUCIE

Charakterystyczna jest triada objawów: Hiperaktywność, Hiperpyreksja i Hipertensja. Głównymi narządami docelowymi są: CUN, układ sercowo-naczyniowy i mięśniowy.

Pobudzenie, splątanie, bóle głowy, majaczenie i urojenia, po których następuje śpiączka, krwotok wewnątrzmożgowy i śmierć.

Bóle w klatce piersiowej, kołatanie serca, częstoskurcz, zaburzenia rytmu przedsionkowe i komorowe, zawał serca.

Przykurcz mięśni, bruxizm (zgrzytanie zębami), szczękocisk, drżenia pęczkowe, rabdomioliza prowadząca do niewydolności nerek; uderzenia gorąca, poty, hipertermia, mogąca powodować rozsianą wewnątrznaczyniową zakrzepicę zagrażającą zatorem.

(Brust, 1993; Derlet et al., 1989)

PRZEWLEKŁE ZATRUCIE

Ryzyko stosowania tego środka zwiększa fakt, że bardzo szybko rozwija się tolerancja w zakresie jego pobudzającego wpływu na OUN (szybciej u dzieci niż u dorosłych). Powoduje to konieczność ciągłego podwyższania dawki w celu uzyskania pożądanego efektu. Następstwem jest niezwykle rozpowszechnione nadużywanie tego środka.

Psychika. Nawykowe lub przewlekłe nadużywanie skutkuje rozwojem psychozy aż do stopnia paranoi, przejawiającej się urojeniami i złudzeniami ze strony wszystkich zmysłów (w odróżnieniu od typowych dla schizofrenii złudzeń słuchowych).

Pod wpływem złudzeń pacjent może przejawiać gwałtowne zachowania, agresję wobec innych i/lub siebie (prowadzącą niekiedy do zabójstwa lub samobójstwa). Powszechna jest dyskinezja, zachowania kompulsywne i zaburzenia działania. Pacjent jest pełen niepokoju i podejrzeń, pobudzony ruchowo i gadtliwy.

Rozwój. Zwolnienie rozwoju, zwłaszcza w zakresie wagi i wzrostu.

Narządy. Organicznemu uszkodzeniu ulegają narządy wewnętrzne: mózg, serce, wątroba, nerki, naczynia.

Przyczyną śmierci może być: krwotok do mózgu, ostra niewydolność krążenia, zaburzenia rytmu serca, rabdomioliza, hiperkaliemia i niewydolność nerek, a także gwałtowne zaburzenia psychiczne prowadzące do samobójstwa lub utraty życia np. w bóje. (Kalant & Kalant, 1975).

Długotrwałe następstwa po odstawieniu leku, patrz niżej.

REFERENCES

- Bashour TT (1994) Acute myocardial infarction resulting from amphetamine abuse: a spasm-thrombus interplay? *Am Heart J*, 128: 1237-1239.
- Beyer K., Bickel JT & Butt JH (1991) Ischemic colitis associated with dextroamphetamine use. *J Clin Gastroenterol*, 13: 198-201.
- Birkhahn HJ & Heifetz M (1973) Accidental intra-arterial injection of amphetamine: an unusual hazard of drug addiction. *Brit. J Anaesthesia*, 45: 761-763.
- Briggs GG, Samson JH & Crawford DJ (1975) Lack of abnormalities in a newborn exposed to amphetamine during gestation. *Am J Dis Child*, 129: 249-250.
- Briggs G, Freeman J & Yaffe S (1990) *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*, ed 3. Baltimore, Williams & Wilkins.
- Brust JCM (1993) *Neurological aspects of substance abuse*. Stoneham, Butterworth-Heinemann.
- Budavari S ed. (1996) *The Merck Index: an encyclopedia of chemical, drugs, and biological*, 12th ed. Rahway, New Jersey, Merck and Co., Inc.
- Call TD, Hartneck J, Dickinson WW, Hartman CW & Bartel AG (1982) Acute cardiomyopathy secondary to amphetamine abuse. *Ann Int Med*, 97: 559-560.
- Carson P, Oldroyd K & Phadke K (1987) Myocardial infarction due to amphetamine. *Brit Med J*, 294: 1525-1526.
- Derlet RW, Price P, Horowitz BZ & Lord RV (1989) Amphetamine toxicity: experience with 127 cases. *J Emerg Med*, 7: 157-161.
- Dollery CT (1991) *Therapeutic drugs*. Edinburgh Churchill, Livingstone.
- Ellenhorn, M.J. (1997) *Ellenhorn's Medical Toxicology*, 2nd edition.

Baltimore, Williams and Wilkins.

Eriksson M, Billing L, Steneroth G & Zetterstrom R (1989) Health and development of 8-year-old children whose mothers abused amphetamine during pregnancy. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 78: 944-949.

Espelin DE, Done AK (1968) Amphetamine poisoning. Effectiveness of chlorpromazine. *New Eng J Med*, 278:1361-1365.

Flaum M & Schultz SK (1996) When does amphetamine-induced psychosis become schizophrenia? *Am J Psych*, 153: 812-815.

Ginsberg MD Hertzman M & Schmidt-Nowara WW (1970) Amphetamine intoxication with coagulopathy, hyperthermia and reversible renal failure. A syndrome resembling heatstroke. *Ann Intern Med*, 73: 81-85.

Hall RCW, Popkin MK, Beresford TP & Hall AK (1988) Amphetamine psychosis: clinical presentation and differential diagnosis. *Psychiatric Med*, 6: 73-79.

Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW & Goodman Gilman A (1996) Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 9th ed. New York, McGraw Hill.

Hart JB & Wallace J (1975) The adverse effects of amphetamines. *Clin Toxicol*, 8: 179-190.

Henry JA, Jeffreys KS & Dawling S (1992) Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymetamphetamine ("ecstasy"). *Lancet*, 340: 384-387.

Johnson J & Milner G (1966) Psychiatric complications of amphetamine abuse. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 42: 252-263.
Kalant H & Kalant OJ (1975) Death in amphetamine users: causes and rates. *Canad Med Assoc J*, 112: 299-304.

Kaku DA & Lowenstein DH (1990) Emergence of recreational drug abuse as a major risk factor for stroke in young adults. *Ann Int Med*, 113: 821-827.

Kendrick WC, Hull AR & Knoche JP (1977) Rhabdomyolysis and shock after intravenous amphetamine administration. *Ann Int Med*, 86: 381-387.

Klawans HL (1968) Chlorpromazine vs. amphetamine. *New Engl J Med*, 279:329.

Kramer JC, Fischman VS & Littlefield DC (1967) Amphetamine abuse. Pattern and effects of high doses taken intravenously. *JAMA*, 201: 305-304.

Mattson RH & Calverly JR (1968) Dextroamphetamine-sulphate-induced dyskinesias. *JAMA*, 204: 400-402.

Morley JE, Schafer RB, Elson MK, Slag MF, Raleigh MJ, Brammer L, Yuwiler A & Herschman JM (1980) Amphetamine-induced hyperthyroxinemia. *Ann Int Med*, 93: 707-709.

Packe GE, Garton MJ & Jennings K (1990) Acute myocardial infarction caused by intravenous amphetamine abuse. *Brit Med J*, 64: 23-24.

Reynolds JEF (1996) Martindale; The extra pharmacopoeia, 31st ed. London, Pharmaceutical Press.

Schwartz DT (1981) Idiopathic rupture of the bladder. *J Urol*, 125: 602.

Selmi F, Davies KG, Sharma RR & Neal JW (1995) Intracerebral haemorrhage due to amphetamine abuse; report of two cases with underlying arteriovenous malformation. *Brit J Neurol*, 9: 93-96.

Soong WJ, Hwang BT, Tsai WJ & Deng JF (1991) [Amphetamine poisoning in infants: report of 2 cases]. *Chung-Hua-I-Hsueh-Tsa-Chih*, 48: 228-231.

Stockley IH (1994) Drug interactions, 3rd ed. Oxford, Blackwell Science.

Tuma TA (1993) Depressive stupor following amphetamine withdrawal. *Brit J Hosp Med*, 49: 361-363.

DLUGOTRWALE NASTĘPSTWA PO ODSZAWIENIU METYLFENIDATU

Na wstępie należy zaznaczyć, że prowadzenie jakichkolwiek poważnych badań wymaga ogromnych nakładów czasu i pieniędzy. Rynek badań nad lekami jest niemal w 100% kontrolowany przez koncerny farmaceutyczne. Gra idzie o naprawdę wielkie sumy. W samym USA pacjenci kupili w ciągu roku leki o wartości 216 mld dolarów – to jedna trzecia wszystkich wydatków Amerykanów na żywność! Z trzech miliardów wypisanych w ub. roku w USA recept, blisko 30 mln to recepty na Ritalin i leki pochodne!¹ Biorąc pod uwagę te wielkie liczby oraz fakt, że metylfenidat jest narkotykiem (Schedule II, ACS), jasne się chyba staje, że koncerny nie są zainteresowane prowadzeniem długofalowych badań nad ritalinizowanymi dziećmi, zadawając się od pół wieku

stwierdzeniem: „dane odnośnie (...) długotrwałego użycia Ritalinu nie są kompletne”.

Pieniądze, które można by przeznaczyć na takie badania, koncerny wolą wydać na korumpowanie lekarzy, lobbowanie polityków i machinę promocyjno-reklamową². Wydawcom czasopism medycznych grożono nawet procesem, jeśli ujawnią szkodliwe działanie testowanych preparatów – mówiła Catherine DeAngelis, wydawca pisma „Journal of The American Medical Association” na konferencji bioetyki w Warszawie kilka lat temu. „Wiele czasopism medycznych stało się tylko przedłużonym ramieniem producentów leków” – powiedział niedawno BBC dr Richard Smith, były szef British Medical Journal.

¹ „Weź pigułkę”, Nauka 29/05

² „Weź pigułkę”, Nauka 29/05

Możemy tylko wnioskować, że gdyby przyjmowanie metylfenidatu w dzieciństwie miało jakieś pozytywne skutki dla przyszłości lub choćby pozostawało obojętne, firmy nie omieszkalyby przeprowadzić i spopularyzować stosownych badań.

Badań niezależnych jest niewiele i z powodu braku dostatecznych środków finansowych nie docierają one do opinii publicznej (proszę sprawdzić np. na naszych polskich portalach poświęconych ADHD). Należy do nich np. opublikowane w „Psychiatric Research” badanie zatytułowane „Korowy zanik u młodych dorosłych z hiperaktywnością w wywiadzie”, gdzie odnotowano zanik mózgu u ponad połowy z 24 dorosłych leczonych w dzieciństwie psychostymulantami.³ Inne, to opisane wcześniej badanie University of California, Berkeley⁴, dowodzące znacznie większej podatności leczonych metylfenidatem dzieci na uzależniającą moc kokainy i innych nalogów, oraz badanie American Academy Child Adolescent Psychiatry⁵, wykazujące, że dzieci te w przyszłości częściej schodzą na drogę przestępczą.

Wnioski na temat odległych skutków można jednak łatwo wysnuć na podstawie obrazu toksykologicznego i obserwacji społeczeństwa amerykańskiego (10% dzieci narkotyzowanych na receptę, plus niewiadomy odsetek – nielegalnie).

Jak podaje Fukuyama w książce „Our Posthuman Future”, leki psychotropowe kreują androgyniczną osobowość pośrednią, zadowoloną z siebie i uległą (kobiety bardzo pewne siebie, mężczyźni mniej agresywni).

„W społeczeństwie, w którym nie ma agresji, nie ma też sympatii, męstwa, współczucia, heroizmu, siły charakteru. Będą to ostatni ludzie bez celów i pragnień, bez owego pierwiastka thymos. (...)”

Ludzie »na prochach« są funkcjonalni dla systemu: wystarczy raz się do nich zalogować. A wtedy można już kontrolować nie tylko to, co czynimy, ale i co myślimy.”

Dodajmy do tego niski wzrost i patologiczną otyłość, a uzyskamy typowy wizerunek coraz częściej spotykany w społeczeństwie amerykańskim.

Na poziomie fizycznym patologia będzie odzwierciedleniem toksycznego wpływu na narządy wewnętrzne – mózg, serce, wątrobę, nerki, naczynia. Na pierwszym miejscu można się spodziewać dolegliwości sercowych, takich jak: kardiomiopatia, niewydolność wieńcowa, arytmia.

Widzimy tu wyraźne powiązanie z diagnostyką TCM (Tradycyjnej Medycyny Chińskiej). Z jej punktu widzenia metylfenidat uszkadza dwa najważniejsze, najcenniejsze i wzajemnie powiązane narządy: serce i mózg.

W TCM zaburzenia psychiczne, a nawet codzienne nerwice, są przypisywane zaburzeniom sercowej Qi. Niszczący emocjonalną stronę natury metylfenidat trafia więc prosto w serce. Serce wg Chińczyków, otwiera się poprzez *język*, tak więc serce zarządza mową (wyjaśnia to występowanie wśród objawów zatrucia metylfenidatem np. symptomów zespołu Tourette’a).

Niedobór Qi serca prowadzi m.in. do spłycenia oddechu, kołatania serca, nocnych potów, wyczerpania, zaburzeń rytmu i zziębnięcia. Zastój Qi w sercu (do którego dochodzi w przypadku zablokowania jej przepływu) skutkuje jękiem się, histerią, gorączką w ustach, bezsennością i przyspieszeniem tętna.

Całą tę dramatyczną zbrodnię przewidział i opisał Andersen(!), cierpiący podobno na ADHD, na szczęście jednak dla niego i pokoleń wielbicieli jego twórczości, w tamych czasach nie wynaleziono jeszcze ani tego leku, ani tej choroby.

W bajce o Królowej Śniegu pisze on o chłopcu, który został ugodzony w serce odłamkiem diabelskiego lustra. Ten cios pozbawił go całej emocjonalności i wrażliwości zmieniając w pozbawionego uczuć robota, który całymi dniami siedzi grzecznie w bezruchu rozwiązując zagadki logiczne.

³ Psychiatric Research, 1986: 245

⁴ News release, 5/5/99

⁵ J. Am. Acad. Child. Adol. Psych., 1987; 26,1: 56-64

