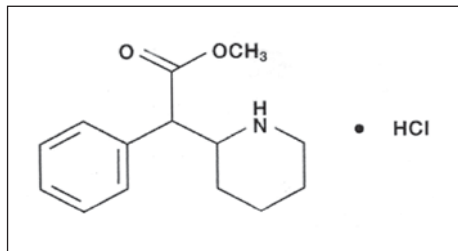




کاربردهای پزشکی و غیر پزشکی متیل فنیدیت

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی



شکل ۱ - ساختار شیمیایی ملح هیدروکلراید
متیل فنیدیت

■ مقدمه

مولکول متیل فنیدیت (شکل ۱) به علت داشتن دو مرکز کایرال (Chiral Center)، دارای ۴ ایزومر است که یک جفت آن‌ها ایزومرهای threo و جفت دیگر ایزومرهای erythro هستند. فرم فعال مولکول متیل فنیدیت از لحاظ بیولوژیکی، انانتیومر D- ترئو است. در بازار مصرف، این دارو به صورت فرآورده‌های راسمیک و فرآورده‌های راست گرد خالص وجود دارد. ریتالین نام برند متیل فنیدیت تولید شده توسط Ciba - Geigy Novartis است که نوع خالص متیل فنیدیت راست گرد ترئو بدون ایزومر چپ گرد ترئو (L- threo) و ایزومرهای erythro می‌باشد. دوز فرآورده‌های راست گرد خالص به اندازه نصف دوز فرآورده‌های راسمیک متیل فنیدیت می‌باشد.

■ فارماکولوژی متیل فنیدیت

متیل فنیدیت (Ritalin® stimdate®) یک داروی تحریک کننده سیستم عصبی مرکزی است. به نظر می‌رسد که متیل فنیدیت اثر تحریک روانی (psychostimulation) خود را از طریق مهار آپ تیک پره‌سیناپتیک دوپامین ایجاد می‌کند. متیل فنیدیت در ضمن باعث افزایش

آزاد شدن دوپامین توسط امواج عصبی (impulse-released dopamine) می‌شود. افزایش دوپامین در سیناپس‌های مغز، عامل ایجاد اثر سایکواستیمولانت برای درمان بیماری بیش‌فعالی (ADHD) و نارکولپسی و هم‌چنین عامل ایجاد euphoria به هنگام مصرف آن به منظور غیر پزشکی (non-medical purposes) یا سوء مصرف (abuse) دارو می‌باشد.

■ موارد مصرف متیل‌فنیدیت در پزشکی

موارد مصرف مورد تأیید FDA آمریکا برای این دارو بیماری عدم تمرکز همراه هیپراکتیویته (بیش‌فعالی) یا ADHD و نارکولپسی (میل مفرط به خواب) می‌باشند. محدوده دوز برای این دارو در بچه‌های مبتلا به ADHD ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم در روز از فرآورده‌های سریع‌آزادکننده (immediate-release formulation) است. ریتالین به‌صورت قرص‌های ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرمی عرضه می‌شود. در بچه‌ها دارو دو بار در روز حدود ۴ ساعت قبل از رفتن به مدرسه یا ۴ ساعت قبل از شروع به خوردن نهار داده می‌شود ولی می‌تواند ۳ بار در روز نیز استفاده شود. اگر بچه‌ها قادر به بلعیدن قرص نباشند از شکل دارویی مایع می‌توان استفاده نمود. در مورد فرآورده‌های سریع‌آزادکننده، وجود غذا در معده در اثر دارو تأثیر ندارد ولی در مورد فرمولاسیون‌های آهسته‌آزادکننده (طولانی‌اثر)، وجود غذای چرب در معده می‌تواند باعث تأخیر در آغاز اثر دارو شود. این نوع قرص‌ها، فرآورده‌های once - daily می‌باشند. در بچه‌ها دوز متوسط توصیه شده برای متیل‌فنیدیت ۲۰ تا ۳۰ میلی‌گرم

در روز است. در اکثر منابع توصیه می‌شود که دوز روزانه متیل‌فنیدیت نباید بیشتر از ۶۰ میلی‌گرم باشد ولی بعضی از بیماران ممکن است بیشتر از این مقدار نیاز داشته باشند. در بزرگسالان مبتلا به ADHD دوز معمول توصیه شده ۱ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن است و دوزهای کوچک‌تر پاسخی ایجاد نمی‌کنند.

متیل‌فنیدیت در بعضی موارد مثل درمان خستگی مزمن، افزایش تمرکز و جلوگیری از خسته شدن دانش‌آموزان و دانشجویان در موقع امتحانات، درمان افسردگی در افراد مسن و بعضی موارد مشابه، موارد مصرف تأیید نشده نیز دارد.

ADHD در ۳ تا ۵ درصد بچه‌های School age به‌ویژه در پسرها دیده می‌شود.

دوپامین و نوراپی‌نفرین نقش مهمی در اصلاح تمرکز و دقت در ADHD دارند. ۷۶ درصد موارد ADHD از طریق ژن منتقل می‌شود. بعضی عوامل دیگر مثل وزن کم بچه موقع تولد و سیگاری بودن مادر نیز در ایجاد ADHD دخیل هستند. بیش از ۶۰ سال است که ADHD توسط Psychostimulants درمان می‌شود و ۷۵ تا ۸۰ درصد بچه‌های مبتلا به ADHD از مصرف این دارو سود می‌برند.

■ عوارض جانبی متیل‌فنیدیت

بیشتر بچه‌ها، نوجوانان و بزرگسالان مبتلا به ADHD از اثر درمانی متیل‌فنیدیت سود برده و اثر جانبی کمی در آن‌ها مشاهده می‌شود عادی‌ترین اثرات جانبی شامل بی‌خوابی، بی‌اشتهایی، سردرد و درد معده هستند. در بیمارانی که این اثرات

اثر متیل فنیدیت را کاهش می‌دهد.

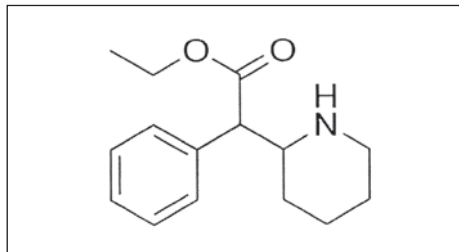
■ مصرف غیرپزشکی (Non-medical use) متیل فنیدیت

وقتی متیل فنیدیت به صورت اینترنازال مصرف می‌شود باعث آزاد شدن سریع دوپامین به سیناپس‌های مغزی شده و ایجاد حالت هیجان و خوشی زیاد (euphoria) می‌کند که از لحاظ بالینی علائم آن شبیه ابیوس کوکائین است. در واقع این دو دارو به‌عنوان داروهای ایجادکننده reward مطرح هستند. با توجه به افزایش ۶ برابری تولید متیل فنیدیت در آمریکا از سال ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۵ می‌توان به افزایش ابیوس این داروی پی برد در حالی که در این مدت، تعداد بچه‌های مبتلا به ADHD، ۲/۵ برابر شده است. متیل فنیدیت امروزه جزو داروهای high potential for abuse بوده و می‌تواند ایجاد وابستگی روانی و فیزیکی شدید کند. علائم مسمومیت حاد با اوردوز متیل فنیدیت شبیه علائم مسمومیت حاد با آمفتامین بوده و شامل افوریا، هذیان، کانفیوژن، توهمات و سایکوز مثل ایجاد حالت تهاجمی و دست زدن به جنایت و homicide می‌باشند. دانشجویان به‌ویژه دانشجویان گروه پزشکی در اوایل دوره تحصیلی برای بهتر کردن تمرکز و هوشیاری و کارایی علمی خود تمایل به مصرف متیل فنیدیت پیدا می‌کنند و این دارو را به منظور non-medical مصرف کرده و خطر وابسته شدن به این دارو در آن‌ها زیاد است و لازم است که درباره خطر ابیوس با متیل فنیدیت به آن‌ها آگاهی لازم داده شود.

جانبی ایجاد می‌شود معمولاً شدت عوارض با گذشت زمان کاهش یافته و قابل تحمل می‌شود ولی متیل فنیدیت روی دیگر خود را موقعی نشان می‌دهد که سوء مصرف (abuse) شود. وقتی متیل فنیدیت از طریق داخل بینی ابیوس شود (abused intranasally) اثرات آن شبیه اثرات مصرف داخل بینی آمفتامین‌ها و کرک کوکائین (Crack Cocaine) می‌باشد. دوز ابیوس اینترنازال متیل فنیدیت حدود ۲۰۰ میلی گرم و دوز ابیوس داخل وریدی آن تا حدود ۱۰۰۰ میلی گرم گزارش شده است.

■ تداخل اثر متیل فنیدیت با داروهای دیگر

- ۱- در صورت مصرف هم‌زمان متیل فنیدیت با داروهایی که اثر مهارکنندگی روی منوآمین‌اکسیداز (MAOI) داشته باشند اثرات سمی متیل فنیدیت افزایش می‌یابد. نمونه اینداروها فنلزین، ترانیل‌سیپرومین، سلجلین و لینه‌زولید می‌باشند.
- ۲- با مصرف هم‌زمان متیل فنیدیت و الکل، اثرات سمی متیل فنیدیت تشدید می‌شود. چگونگی ایجاد این تداخل در قسمت فارماکوکینتیکس متیل فنیدیت توضیح داده شده است.
- ۳- با مصرف هم‌زمان متیل فنیدیت و ترامادول، احتمال بروز تشنج افزایش می‌یابد.
- ۴- مصرف هم‌زمان متیل فنیدیت با ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، ضدافسردگی‌های SSRI (مثل سرترالین)، ضدانعقادها و فنی‌توئین، باعث افزایش غلظت خونی این داروها می‌شود.
- ۵- مصرف هم‌زمان مقادیر قابل توجه ویتامین C یک ساعت قبل یا بعد از مصرف متیل فنیدیت،



شکل ۳ - ساختار شیمیایی اتیل فنیدیت

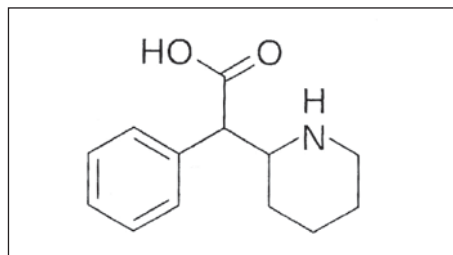
که باعث مهار برداشت مجدد (reuptake) دوپامین و نوراپی نفرین شده و غلظت این دو را در سیناپس‌های مغزی افزایش می‌دهد.

■ درمان مسمومیت یا Overdose با متیل فنیدیت خوراکی

شدت علائم اوردوز متیل فنیدیت می‌تواند بسته به مقدار داروی خورده شده متفاوت باشد. ایبوس ایندارو نیز می‌تواند باعث بروز علائم اوردوز شود. برای درمان اوردوز داروهای محرک سیستم عصبی مرکزی پادزهر (آنتی‌دوت) ویژه وجود ندارد و درمان عمدتاً از نوع حمایتی (supportive) است. در مواردی که اوردوز با مصرف خوراکی اتفاق افتاده باشد باید برای جلوگیری از جذب بیشتر دارو، کربن فعال شده (activated charcoal) وارد دستگاه گوارش شود. فشارخون بالا توسط داروهای مستقیم گشادکننده عروق، هیپرترمی توسط cooling و حالت تهاجمی و بی‌قراری و تشنج توسط ديازپام (۵ تا ۱۰ میلی‌گرم) یا لورازپام (۱ تا ۲ میلی‌گرم) کنترل می‌شوند. برای کنترل توهومات، سایکوز و کنترل سریع تشنج هالوپریدول (۵ میلی‌گرم) می‌تواند سودمند باشد. استفاده از مایعات وریدی،

■ فارماکوکینتیکس متیل فنیدیت

متیل فنیدیت پس از مصرف از راه خوراکی به سرعت و به‌طور کامل از دستگاه گوارش جذب می‌شود و در عرض ۱ تا ۲ ساعت پس از خوردن دوز به غلظت پیک می‌رسد. نیمه عمر متیل فنیدیت ۲ تا ۷ ساعت است. غلظت متیل فنیدیت در مغز به‌طور متوسط ۸ برابر غلظت آن در خون است. اثرات فارماکولوژیک دارو ۴ تا ۶ ساعت پس از مصرف دوز خوراکی متیل فنیدیت immediate-release و ۳ تا ۹ ساعت پس از مصرف دوز متیل فنیدیت sustain-release ایجاد می‌شود. متیل فنیدیت از طریق داستریفیه شدن به اسید ریتالینیک (شکل ۲) متابولیزه می‌شود.



شکل ۲ - Ritalinic acid (متابولیت اصلی متیل فنیدیت)

کمتر از ۱ درصد متیل فنیدیت بدون تغییر از ادرار دفع می‌شود، در حالی که ۸۰ درصد یک دوز خوراکی به‌صورت اسید ریتالینیک دفع می‌شود. اگر متیل فنیدیت هم‌زمان با اتانول مصرف شود اسید ریتالینیک به متابولیتی به نام اتیل فنیدیت (شکل ۳) تبدیل می‌شود که عامل ایجاد سمیت بیشتر می‌باشد. اتیل فنیدیت آنالوگ متیل فنیدیت بوده و یک ماده سایکواستیمولانت قوی است

هنوز ادامه دارد. اگر مدت اثر کوتاه‌تری مورد نظر باشد پیچ زودتر از ۹ ساعت برداشته می‌شود. در ۴۰ درصد بیماران، استفاده از پیچ باعث ایجاد تحریک یا بثور در ناحیه مورد استفاده می‌شود. توصیه می‌شود که هر روز ناحیه مورد استفاده برای پیچ تغییر داده شود. اگر تحریک پوست شدید باشد شاید نیاز به استفاده کوتاه‌مدت کورتیکواستروئید و استفاده از متیل فنیدیت خوراکی باشد.

منابع

1. Briars L. A review of pharmacological management of attention deficit / hyperactivity disorder. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016; 21(3): 192 - 206.
2. Jain R. Non - medical use of methylphenidate among medical students of the university of the free state. *S Aferical J Psychiatry* 2017; 23: 1-5.
3. Karch AM. *Lippincott's drug guide 7th ed.* Wolters Kluwer Health; 2012: 789 - 791.
4. Morton WA. Methylphenidate abuse and psychiatric side effects. *prim care companion. J Clin Psychiatry* 2000; 2(5): 159 - 164.
5. Patrick KS. Pharmacology of methylphenidate, amphetamine enantiomers and pemoline in attention - deficit hyperactivity disorder. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 1997; 12(6): 527 - 546.

کنترل عملکرد قلب و ریه نیز ضروری می‌باشند.

■ موارد منع مصرف و موارد احتیاط متیل فنیدیت

در صورت وجود آلرژی به متیل فنیدیت و وجود اضطراب شدید، حالت هیجان و تیک‌های حرکتی مصرف این دارو ممنوع است. در بیماران مبتلا به بیماری‌های تشنجی، وابستگی دارویی، آلکلیسم، ناپایداری عاطفی و سایکوز باید با احتیاط مصرف شود. در خانم‌های مبتلا به ADHD در دوران حاملگی و شیردهی بهتر است مصرف نشود ولی در صورت نیاز باید با احتیاط لازم مصرف شود.

■ پیچ ترنس درمان متیل فنیدیت

امروزه متیل فنیدیت به صورت *transdermal patch* نیز وجود دارد که هر روز به مدت ۹ ساعت در حوالی بالای ران (*hip area*) چسبانده می‌شود. پدر یا مادر باید پیچ را صبح ۲ ساعت قبل از زمان اثر به ناحیه یاد شده بچه چسبانده و ۹ ساعت بعد آن را بردارند. در این مورد، ۲ تا ۳ ساعت پس از برداشتن پیچ، اثر دارو