



บทที่ 1

บทนำ

แอมเฟตามีนเป็นสารเคมีที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาท ระบบหายใจ และหลอดเลือด (Gunne, 1977) องค์การอนามัยโลกจัดแอมเฟตามีนเป็นยาเสพติดให้โทษประเภทหนึ่ง (สุวิทนา อารีพรรค, 2524) และในประเทศไทยมีการควบคุมทั้งการเสพ และการจำหน่าย แอมเฟตามีน โดยพระราชบัญญัติวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท พุทธศักราช 2518

#### ประวัติ ปัญหา และการใช้แอมเฟตามีน

Edeleano สังเคราะห์แอมเฟตามีนขึ้นครั้งแรก เมื่อ ค.ศ. 1887 ต่อมาผู้ศึกษา คุณสมบัติต่าง ๆ ของแอมเฟตามีน และพบว่า แอมเฟตามีนมีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง และส่วนปลาย จึงนำมาใช้ทางการแพทย์ เพื่อรักษาโรคง่วงหลับ (narcolepsy) รักษาคนไข้ ที่มีอาการซึมเศร้า หรือ อาการพิษจากยาเสพติดประสาธ เป็นต้น นอกจากนี้การใช้แอมเฟตามีน ทำให้รู้สึกเบื่ออาหาร แพทย์จึงนำมาใช้เป็นยาลดน้ำหนัก (Griffith, 1977) นอกจากประโยชน์ ในทางการแพทย์แล้ว มีผู้นำแอมเฟตามีนมาใช้เพื่อประโยชน์ทางการทหารด้วย ในระหว่างสงคราม โลกครั้งที่ 2 ทหารชาติต่าง ๆ เช่น ญี่ปุ่น อเมริกัน อังกฤษ นิยมใช้แอมเฟตามีน เพื่อกระตุ้นให้ ร่างกายตื่นตัวอยู่ตลอดเวลา ภายหลังสงครามโลกครั้งที่ 2 เริ่มมีรายงานแสดงการใช้แอมเฟตามีน ในทางที่ผิด และการติดแอมเฟตามีนในหลาย ๆ ประเทศ ได้แก่ สหรัฐอเมริกา อังกฤษ ออสเตรเลีย และญี่ปุ่น (สุวิทนา อารีพรรค, 2524 และ Griffith, 1977) สำหรับในประเทศไทย จากสถิติการบำบัดรักษาประจำปีของโรงพยาบาลรามาธิบดี ปรากฏว่าเริ่มมีผู้เข้ารับการรักษา เพราะเสพยาแอมเฟตามีน เมื่อ พ.ศ. 2515 และจากสถิติการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติดของ โรงพยาบาลขอนแก่น ระหว่างเดือน ตุลาคม พ.ศ. 2519 ถึงเดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2522 ปรากฏว่าจำนวนผู้เสพยาแอมเฟตามีนมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น คือ เพิ่มจากร้อยละ 18.8 เป็นร้อยละ 79.5 (วิชัย โปษยะจินดา, 2523) ซึ่งถ้าวิเคราะห์เฉพาะกลุ่มผู้เข้ารับการรักษาที่เป็นนักเรียน เห็น ได้ชัดว่ามีนักเรียนที่เข้ารับการรักษาเพราะเสพยาแอมเฟตามีน เพิ่มขึ้นเป็นลำดับคือจากร้อยละ 6.7 เป็นร้อยละ 36.6 มีรายงานที่แสดงว่า ผู้ใช้แอมเฟตามีนส่วนใหญ่เป็นผู้มีอาชีพขับรถบรรทุก ผู้ใช้

แรงงาน ผู้ประกอบอาชีพในเวลากลางคืน หรือนักเรียน นักศึกษา ซึ่งใช้แอมเฟตามีนเพื่อเสริมประสิทธิภาพในการทำงาน แก้อาการอ่อนเพลีย หรืออารมณ์เศร้าหมอง จนเสียดัดแอมเฟตามีนในที่สุด (สุวิทนา อาริพรรค, 2524 และ วิชัย โปะยะจินดา และ ไพพรรณ พิทยานนท์, 2525) สิ่งที่น่าสนใจเกี่ยวกับลักษณะการใช้แอมเฟตามีน คือ การใช้ยาอื่น เช่น แอลกอฮอล์ มอร์ฟีน เฮโรอีน กัญชา ยานอนหลับ และยาแก้ปวดประสาทร่วมกับแอมเฟตามีน (Kalant, 1966) ที่ใช้มาก ได้แก่ แอลกอฮอล์ ยานอนหลับ และยาแก้ปวดประสาทร่วมกับแอมเฟตามีน เนื่องจากจากการใช้แอมเฟตามีน ผู้ใช้แอมเฟตามีนจึงอาจกลายเป็นผู้ติดยาหลายชนิดรวมกัน (วิชัย โปะยะจินดา และ ไพพรรณ พิทยานนท์, 2525 , Kipperman และ Fine, 1974 และ Ellinwood et al., 1976) การใช้แอมเฟตามีนร่วมกับแอลกอฮอล์มีหลายลักษณะ ลักษณะหนึ่งคล้ายกับการใช้ร่วมกับยานอนหลับ คือ ติ่มแอลกอฮอล์ในเวลากลางคืน และใช้แอมเฟตามีนในเวลาเช้า เพื่อให้ร่างกายตื่นตัว กระฉับกระเฉง ทำงานได้มากขึ้น อีกลักษณะหนึ่งคือ การใช้โดยผู้มีอาชีพขับรถบรรทุก ซึ่งมักใช้แอมเฟตามีนเพื่อให้ร่างกายทำงานได้ตลอด 24-48 ชั่วโมง แล้วติ่ม แอลกอฮอล์ หลังจากเสร็จงานเพื่อต้านฤทธิ์ของแอมเฟตามีนที่เหลืออยู่ ทำให้ร่างกายสามารถพักผ่อนได้ ผู้ใช้บางกลุ่มฉีดแอมเฟตามีนเข้าสู่ร่างกายทางหลอดเลือดดำ ครั้งละมาก ๆ หลาย ๆ ครั้ง ในช่วงเวลาดัง ๆ ประมาณ 4-6 วัน ในเวลาที่ไม่ต้องการนอนหลับ และเมื่อคนเหล่านี้เกิดอาการพิษ เนื่องจากแอมเฟตามีนหรือเนื่องจากการถอนแอมเฟตามีน และเกิดอาการอ่อนเพลียนอนไม่หลับก็จะติ่มแอลกอฮอล์เป็นจำนวนมาก นอกจากนี้บางคนนิยมใช้แอมเฟตามีนและแอลกอฮอล์พร้อมกัน เพราะทำให้เกิดอารมณ์เคลิบเคลิ้ม เป็นสุข (euphoria) ตื่นเต้นดีใจ (elation) และเกิดการกระตุ้นมากกว่าการใช้ยาเพียงชนิดเดียว ทั้งยังลดอาการมึนงง หวาดผวา อันเนื่องมาจากแอมเฟตามีนด้วย ผู้ติ่มแอลกอฮอล์บางคนใช้แอมเฟตามีนพร้อมกับแอลกอฮอล์เพื่อลดอาการเมาและสามารถติ่มได้มากขึ้น (Kipperman และ Fine, 1974 และ Ellinwood et al., 1976)

#### พิษของแอมเฟตามีน

ผู้ใช้แอมเฟตามีนอาจได้รับอันตรายเนื่องจากพิษของมันได้ อาการที่ปรากฏคือ มีความผิดปกติทางจิต ประสาทหลอน หวาดระแวง หลงผิดว่าถูกปองร้าย วิตกกังวล ไม่สามารถควบคุมตนเองได้ แสดงพฤติกรรมย่ำเท้า (stereotype behavior) มีอาการสั่น และกลัมน้ำเนื้อกระดูก ความดันโลหิตสูง ชีพจรเต้นเร็ว ม่านตาขยาย อาจมีเส้นโลหิตในสมองแตก หรือหัวใจวาย และ

ตายในที่สุด (Gunne, 1977) และเมื่อใช้แอมเฟตามีนร่วมกับแอลกอฮอล์ หรือยานอนหลับ อันตรายจากการใช้ยาจะเพิ่มขึ้น เมื่อผู้ใช้แอมเฟตามีนมีอาการทางจิต หวาดระแวงตื่นกลัว ตระหนก การดื่มแอลกอฮอล์หรือยานอนหลับไม่ได้ลดอาการดังกล่าว แต่กลับเพิ่มโอกาสสูญเสียสติสัมปชัญญะในการยับยั้งความก้าวร้าว โดยเฉพาะเมื่อผู้นั้นมีความสับสน หรือมีอาการนอนไม่หลับ เรื้อรัง ช่วงเวลานี้บุคคลดังกล่าวจะมีอารมณ์รุนแรงมาก อาจถึงขั้นประกอบอาชญากรรมร้ายแรง ทำร้ายร่างกายหรือปล้นได้ (ลู่วัทนา อาริพรศ, 2524 และ Ellinwood *et al.*, 1976)

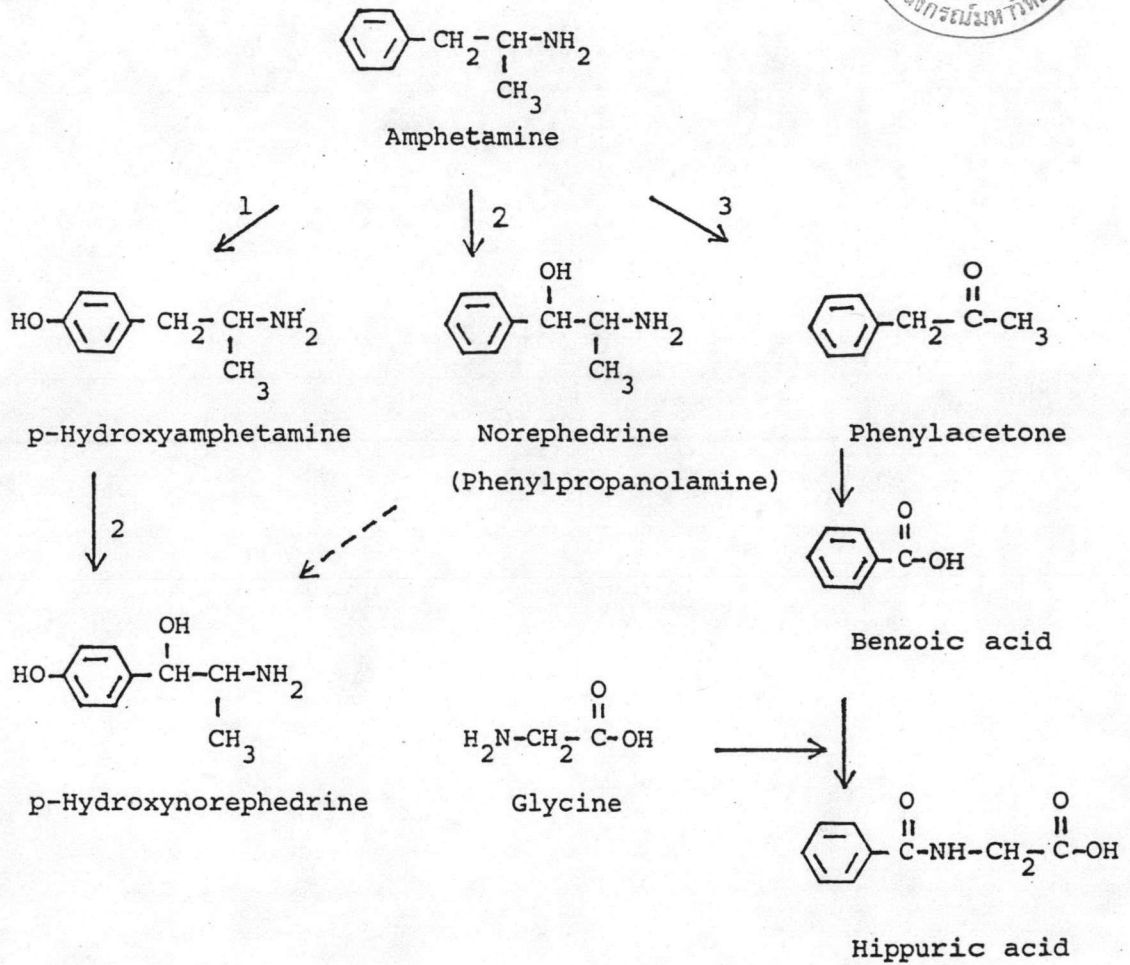
#### เมตาบอไลต์ของแอมเฟตามีน

เมื่อแอมเฟตามีนเข้าสู่ร่างกายจะถูกดูดซึมและกระจายไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ อย่างรวดเร็ว และถูกขับถ่ายออกจากร่างกายในที่สุด ร่างกายกำจัดแอมเฟตามีนออกได้ 2 ทางคือ ขับถ่ายออกทางไตในรูปเดิม และผ่านขบวนการเปลี่ยนแปลงรูป ซึ่งส่วนใหญ่เกิดที่ตับและได้เมตาบอไลต์ (metabolite) ที่สำคัญคือ พาราไฮดรอกซีแอมเฟตามีน (p-hydroxyamphetamine) และ กรดฮิปปูริก (hippuric acid) (Garattini *et al.*, 1976 และ Änggård, 1977) ดังรูปที่ 1 และ 2 นอกจากนี้ตัวยังมีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ dopamine  $\beta$ -hydroxylase เปลี่ยนพาราไฮดรอกซีแอมเฟตามีนไปเป็นพาราไฮดรอกซีนอร์เอเฟดรีน (p-hydroxynorephedrine) (Änggård, 1977) ดังรูปที่ 1

ปริมาณการขับถ่ายแอมเฟตามีนในปัสสาวะเปลี่ยนแปลงตามความเป็นกรดหรือด่างของปัสสาวะด้วย แอมเฟตามีนมีค่า pKa เท่ากับ 9.9 ถ้าปัสสาวะมีความเป็นกรดสูง (pH 5-6) แอมเฟตามีนส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปที่มีประจุ ทำให้ท่อไตดูดซึมแอมเฟตามีนกลับคืนได้น้อย แอมเฟตามีนประมาณร้อยละ 70 จึงถูกขับออกทางไตในรูปเดิม แต่ถ้าปัสสาวะมีความเป็นด่างสูง (pH 7-8) ท่อไตจะดูดซึมแอมเฟตามีนกลับคืนได้มากขึ้น แอมเฟตามีนที่ถูกขับออกทางไตในรูปเดิมจะลดลงเหลือเพียงร้อยละ 25 ที่เหลือถูกขับถ่ายโดยผ่านการเมตาบอไลซ์ที่ตับ (Änggård *et al.*, 1973, Garattini *et al.*, 1976 และ Änggård, 1977)

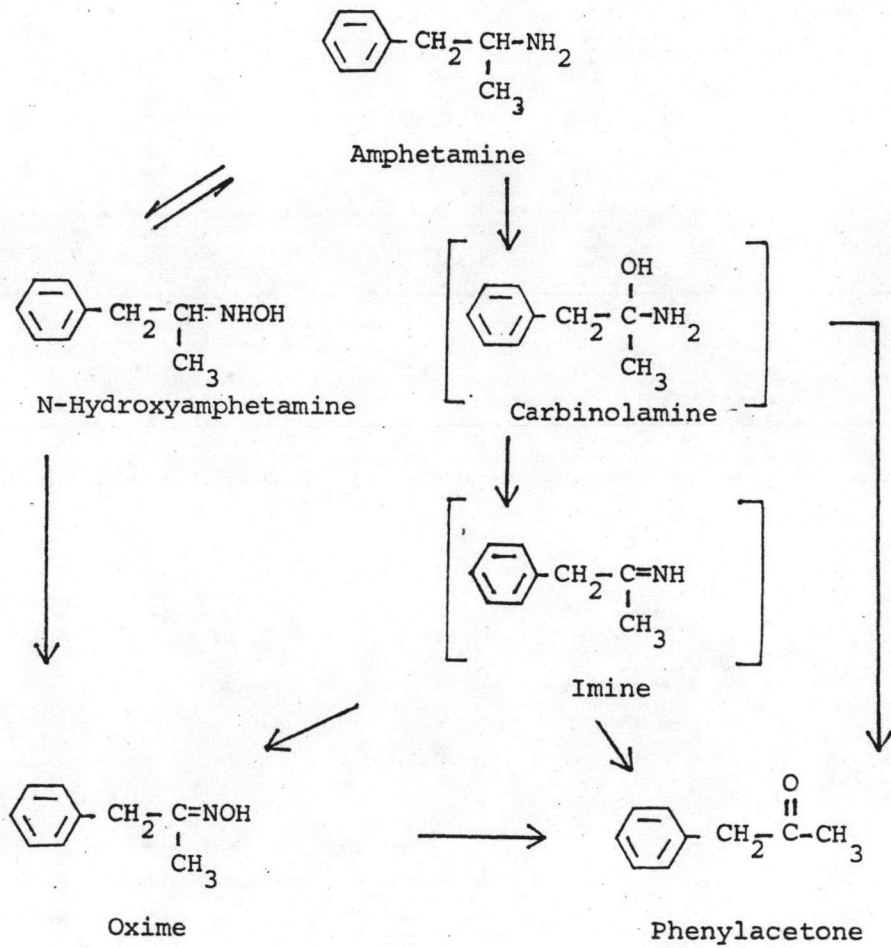
จากการศึกษาเมตาบอไลต์ของแอมเฟตามีนในสัตว์ชนิดต่างๆพบว่า ในหนูแอมเฟตามีนส่วนใหญ่ถูกขับออกจากร่างกายในรูปของพาราไฮดรอกซีแอมเฟตามีน ขณะที่ในคนแอมเฟตามีนส่วนใหญ่ถูกขับออกจากร่างกายในรูปเดิม และในรูปของกรดฮิปปูริก สัตว์ที่มีเมตาบอไลต์ของ

รูปที่ 1 เมตาบอลิซึมของแอมเฟตามีน (Änggård, 1977)



1. Aromatic hydroxylation
2. Aliphatic hydroxylation
3. Oxidative deamination

รูปที่ 2 Oxidative deamination ของแอมเฟตามีน (Änggård, 1977)



แอมเฟตามีนใกล้เคียงกับคนมากที่สุดคือ ลูน่าและลิง (Ellison et al. , 1966 และ Dring et al. , 1970) Caldwell และคณะ (1979) พบว่า ลิงแต่ละพันธุ์มีเมตาบอลิซึมของแอมเฟตามีนแตกต่างกัน และพันธุ์ที่มีเมตาบอลิซึมของแอมเฟตามีนใกล้เคียงกับคนที่สุดคือ Rhesus monkey

การศึกษาเพื่อให้เข้าใจถึงการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเนื่องจากการใช้เอทานอลร่วมกับแอมเฟตามีนเป็นเรื่องที่ซับซ้อน เพราะผลของการใช้ยาาร่วมกันเกี่ยวข้องกับขบวนการต่าง ๆ หลายขบวนการได้แก่ การดูดซึมยา การกระจายตัวของยา และการขับถ่ายยาออกจากร่างกาย รวมทั้งกลไกการออกฤทธิ์ของยาทั้งสองในร่างกาย เป็นต้น การศึกษาผลของการใช้ยาาร่วมกันในแต่ละขบวนการจะช่วยให้เข้าใจผลที่เกิดขึ้นทั้งหมดในร่างกายได้ในที่สุด งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาผลของเอทานอลต่อเมตาบอลิซึมของแอมเฟตามีน ซึ่งเป็นวิธี กำจัดแอมเฟตามีนออกจากร่างกายวิธีหนึ่ง การเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมเป็นผลให้แอมเฟตามีนอยู่ในร่างกายมากขึ้นหรือน้อยลง ซึ่งนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงการออกฤทธิ์ของแอมเฟตามีนต่อไป ประโยชน์ที่ได้จากการศึกษา คือ ข้อมูลซึ่งอาจช่วยให้เข้าใจผลที่เกิดขึ้นจากการใช้เอทานอลร่วมกับแอมเฟตามีนได้ดียิ่งขึ้น

ในงานวิจัยนี้ได้เลือกใช้ลูน่าเป็นสัตว์ทดลองเพื่อศึกษาอิทธิพลของเอทานอลต่อเมตาบอลิซึมของแอมเฟตามีน เนื่องจากลูน่ามีเมตาบอลิซึมของแอมเฟตามีนใกล้เคียงกับคนและศึกษาโดยวัดปริมาณแอมเฟตามีนในซีรัมและวัดปริมาณเมตาบอลิท์ที่สำคัญ คือ พาราไฮดรอกซีแอมเฟตามีน และกรตอพิพิวรีนในปัสสาวะลูน่า

#### การวิเคราะห์แอมเฟตามีน และเมตาบอลิท์

การวิเคราะห์แอมเฟตามีน พาราไฮดรอกซีแอมเฟตามีนและกรตอพิพิวรีนของเหลวจากร่างกาย ประกอบด้วยขั้นตอนสำคัญ 2 ขั้นตอนคือ การสกัดสารและการตรวจวิเคราะห์ที่สกัดได้ วิธีสกัดสารโดยทั่วไปมี 3 วิธี ได้แก่ การสกัดโดยใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ การสกัดโดยใช้เรซินที่มีประจุ และการสกัดโดยใช้เรซินที่ไม่มีประจุ การสกัดโดยใช้เรซินมีประสิทธิภาพต่ำกว่าการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ และใช้ปริมาณปัสสาวะหรือตัวอย่างของเหลวในร่างกายอื่น ๆ มากกว่า (Bastos และ Hoffman, 1974 และ Gorodetzky, 1977)

วิธีวิเคราะห์แอมเฟตามีนและพาราไอตรอกซีแอมเฟตามีน

วิธีวิเคราะห์แอมเฟตามีนและพาราไอตรอกซีแอมเฟตามีนที่สกัดได้มีหลายวิธี ได้แก่

1. แก๊สโครมาโตกราฟี (Gas Chromatography) เป็นวิธีที่มีความไวและความจำเพาะสูง สามารถวิเคราะห์แอมเฟตามีนได้ทั้งในรูปแบบอิสระ (Jain et al., 1976 และ Dugal et al., 1980) หรือในรูปอนุพันธ์โดยการทำปฏิกิริยา acylation (Cimbura และ Kofoed, 1974) perchloroacylation (Simpson, 1980) หรือ perfluoroacylation (O'Brien et al., 1972, Javaid และ Davis, 1981 และ Terada et al., 1982) และวิเคราะห์พาราไอตรอกซีแอมเฟตามีนในรูปอนุพันธ์โดยทำปฏิกิริยา perfluoroacylation (Belvedere et al., 1973, Billings et al., 1978, Simpson, 1979 และ Dugal et al., 1980)
2. สเปกโตรโฟโตเมตรี (Spectrophotometry) ให้พาราไอตรอกซีแอมเฟตามีนทำปฏิกิริยากับ 1-nitroso-2-naphthol และวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 520 นาโนเมตร (Baggot และ Davis, 1973)
3. สเปกโตรฟลูออโรโฟโตเมตรี (Spectrofluorophotometry) ให้แอมเฟตามีนทำปฏิกิริยากับ dansyl chloride, NBD chloride หรือ fluorescamine (Bastos และ Hoffman 1974, Seiler และ Demisch, 1978 และ Nakamura et al., 1980) และให้พาราไอตรอกซีแอมเฟตามีนทำปฏิกิริยากับ 1-nitroso-2-naphtole (Jonsson, 1974) แล้ววัดการเรืองแสงของฟลูออโรฟอร์ที่เกิดขึ้น
4. วิธีใช้สารกัมมันตภาพรังสี (Radiochemical technique) ในกรณีที่ศึกษาเมตาบอไลต์ของแอมเฟตามีนโดยใช้แอมเฟตามีนที่ติดฉลากด้วยสารกัมมันตภาพรังสี สามารถวิเคราะห์แอมเฟตามีน และเมตาบอไลต์ได้โดยวัดปริมาณรังสีด้วย liquid scintillation spectrometry (Lemberger et al., 1970 และ Davis et al., 1971) หรือวัดปริมาณรังสีของแอมเฟตามีนและพาราไอตรอกซีแอมเฟตามีนเมื่อทำปฏิกิริยากับ benzyl chloride ได้ N-benzoylamphetamine และ NO-dibenzoyl-p-hydroxyamphetamine (Dring et al., 1970 และ Danielson et al., 1977) หรือวิเคราะห์ด้วยวิธี Mass spectrometry (Jonsson, 1974, Danielson et al., 1977 และ Philips, 1981)

## วิธีวิเคราะห์กรดอิมพิวริค

วิธีวิเคราะห์กรดอิมพิวริคที่สกัดได้มีหลายวิธี ได้แก่

1. แก๊สโครมาโตกราฟี โดยเตรียมอนุพันธ์ของกรดอิมพิวริคกับไดอะโซโซมีเทน วิธีนี้ต้องทำด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษ เพราะไดอะโซโซมีเทนเป็นสารที่ทำให้เกิดการระเบิดได้ง่าย (Yoshida et al., 1978)
2. ลิควิดโครมาโตกราฟี (High Pressure Liquid Chromatography) วิธีนี้วิเคราะห์กรดอิมพิวริคโดยตรง ซึ่งเป็นวิธีที่สะดวก รวดเร็วและปลอดภัย แต่ค่าใช้จ่ายในการวิเคราะห์สูง (Yoshida et al., 1978, Astier และ Deutsch, 1980 และ Hansen และ Døssing, 1982)
3. สเปคโตรโฟโตเมตรี ให้กรดอิมพิวริคทำปฏิกิริยากับเบนซีนซัลโฟนิลคลอไรด์ (benzene sulfonyl chloride) (Tomokuni และ Ogata, 1972) หรือ ไดเมทิลอะมิโนเบนซาลดีไฮด์ (Dimethylaminobenzaldehyde) (Ohmori et al., 1977 และ Hirota et al., 1981) แล้ววัดความเข้มของสีที่เกิดขึ้น วิธีนี้มีผู้นิยมใช้มาก เพราะมีความไวสูง แม้ว่าความจำเพาะจะต่ำกว่าสองวิธีแรก แต่เป็นวิธีที่สะดวก รวดเร็ว และเสียค่าใช้จ่ายในการวิเคราะห์น้อยกว่า (Ogata et al., 1980 และ Ogata, 1981)

การวิเคราะห์แอมเฟตามีน และเมตาบอไลต์ ที่ติดฉลากด้วยสารกัมมันตภาพรังสีในปัสสาวะ อีกวิธีหนึ่งคือ การแยกสารดังกล่าวออกจากกันโดยใช้โครมาโตกราฟีแบบกระดาษ แล้ววัดปริมาณรังสีของสารนั้น วิธีนี้มีข้อดีคือไม่ต้องผ่านขั้นตอนการสกัดสาร การติดฉลากด้วยสารกัมมันตภาพรังสีทำให้วิเคราะห์สารได้โดยมีความไวสูง และเป็นการติดตามเมตาบอไลต์ที่ดีที่สุด แต่มีข้อเสียคือ แอมเฟตามีนที่ติดฉลากด้วยสารกัมมันตภาพรังสีมีราคาแพง (Ellison et al., 1966, Creaven และ Barbee, 1969 และ Creaven et al., 1970)

ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยใช้วิธีแก๊สโครมาโตกราฟี วิเคราะห์ปริมาณแอมเฟตามีน และพาราไฮดรอกซีแอมเฟตามีน และใช้วิธีสเปคโตรโฟโตเมตรี วิเคราะห์ปริมาณกรดอิมพิวริคในการศึกษาอิทธิพลของเอทานอลต่อเมตาบอไลต์ของแอมเฟตามีน