

แอมเฟตามีน: นิติเวชปริทัศน์

อานนท์ จำลองกุล*

**Jumlongkul A. Amphetamines: A review of forensic medicine. Chula Med J 2016
July – Aug; 60(4): 399 - 412**

Amphetamine and its derivatives are drug abuse that can destroy world economy, society and human resources. Although Thailand has enforced suppressive and preventive of narcotic measures for a long time, these problems have persisted and difficult to be eradicated. Drug abusers are usually sent to hospitals in various statuses such as being a patient, suspected person, alleged offender, etc. In the cases of unnatural death that are suspected of drug overdose; autopsy will be done which includes investigation on amphetamine level. This article reviews history, types, physical and chemical properties, toxicokinetics and pharmacokinetics, toxicity, benefits for medication, specimen collection, laboratory analysis and relevant Thai legislation so that it would be benefits for forensic physicians and other medical specialties to apply the knowledge in their work.

Keywords: Amphetamine, forensic doctor, narcotic cases.

Correspondence to: Jumlongkul A. Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. March 20, 2016.

อานนท์ จำลองกุล. แอมเฟตามีน: นิติเวชปริทัศน์. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2559 ก.ค. - ส.ค.; 6(4): 399 - 412

แอมเฟตามีนและสารอนุพันธ์เป็นสารเสพติดที่สามารถก่อให้เกิดความเสียหายต่อเศรษฐกิจ สังคม และทรัพยากรมนุษย์ในระดับโลก แม้ว่าประเทศไทยจะมีมาตรการปราบปรามและป้องกันมาเป็นเวลานาน แต่ปัญหาเหล่านี้ยังคงมีอยู่และยากที่จะกำจัดให้หมดไปได้ ผู้เสพยาเสพติดมักถูกส่งตัวมาโรงพยาบาลในหลายสถานะ เช่น ผู้ป่วย ผู้ต้องสงสัย และผู้ต้องหา เป็นต้น ส่วนศพที่ตายผิดธรรมชาติ และสงสัยเรื่องการใช้สารเสพติดเกินขนาด จะถูกนำมาผ่าชันสูตรและส่งตรวจหาระดับแอมเฟตามีน บทความนี้จึงมีเนื้อหาเกี่ยวกับประวัติความเป็นมา ประเภทของสารกลุ่มแอมเฟตามีน คุณสมบัติทางฟิสิกส์และเคมี พิษจลนศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ ความเป็นพิษ ประโยชน์ในการรักษาโรค การเก็บสิ่งส่งตรวจ การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ และกฎหมายที่เกี่ยวข้อง เพื่อประโยชน์สำหรับแพทย์นิติเวชและแพทย์สาขาอื่นในการนำไปประยุกต์ใช้กับการทำงาน

คำสำคัญ: แอมเฟตามีน, แพทย์นิติเวช, คดีสารเสพติด.

Amphetamine

Amphetamines และสารอนุพันธ์นับเป็นยาเสพติดที่แพร่ระบาดอย่างมากในเมืองไทยและทั่วโลก จากรายงานประจำปี ค.ศ. 2014 ของสำนักงานป้องกันยาเสพติดและปราบปรามอาชญากรรมแห่งสหประชาชาติ (UN Office on Drugs and Crime - UNODC) ทำการประเมินในปี ค.ศ. 2012 พบว่าสารกลุ่ม Amphetamine-type stimulants (โดยไม่นับรวมยาอี) มีผู้ใช้ในทางผิดกฎหมายทั้งสิ้นประมาณ 13.94 - 54.81 ล้านคน คิดเป็นความชุกร้อยละ 0.3 - 1.2 ส่วนยาอีนั้นมียาอีผู้ใช้ประมาณ 9.4 - 28.24 ล้านคน คิดเป็นความชุกร้อยละ 0.2 - 0.6 ตามลำดับ⁽¹⁾

มนุษย์สามารถสกัดสารออกฤทธิ์ที่มีความคล้ายคลึงกับ amphetamine ได้เป็นเวลากว่า 5,000 ปีมาแล้ว กลุ่มพืชชนิดหลักที่ค้นพบ ได้แก่ *Ephedra sinica* (จีนเรียกว่า Ma Huang) มีบันทึกการค้นพบในช่วงยุคหินใหม่ ระบุถึงสรรพคุณว่าใช้รักษาโรคหอบหืดและโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบน ในหนังสือสมุนไพรของจีนช่วงคริสต์ศตวรรษที่ 1 ส่วนในแอฟริกาตะวันออกมีรายงานการค้นพบพืช *Catha edulis* ซึ่งให้สารออกฤทธิ์ที่คล้ายคลึงกับ amphetamine^(2, 3)

ปี ค.ศ. 1887 มีการสังเคราะห์ Amphetamine ขึ้นครั้งแรกที่ประเทศเยอรมนี โดยนักเคมีชาวโรมาเนียชื่อ Lazar Edeleanu จากนั้นในช่วงคริสต์ทศวรรษ 1920 Amphetamine ถูกนำมาใช้รักษาโรคหอบหืด ขยายหลอดลม และบรรเทาอาการคัดจมูก แทนที่การใช้ Ephedrine⁽⁴⁾

ปี ค.ศ. 1932 Amphetamine sulfate และ Amphetamine hydrochloride ได้รับการจดสิทธิบัตรโดยนักเภสัชวิทยาชาวสหรัฐอเมริกาชื่อ Gordon Alles⁽⁴⁾

ปี ค.ศ. 1933 Amphetamine ถูกนำมาผลิตเป็นยาพ่นจมูก Benzidrine Inhaler โดยบริษัท Smith, Kline and French (SKF) วางจำหน่ายในขนาดบรรจุ Oily Amphetamine 325 มิลลิกรัม จากนั้นจึงมีการนำ Benzadrine Sulfate มารักษาโรคคลมหลับ (narcolepsy), postencephalitic parkinsonism, attention deficit

hyperactivity disorder (ADHD), และโรคซึมเศร้า เมื่อติดตามผลการรักษาระยะยาวพบว่าผู้ป่วยบางรายมีภาวะ amphetamine psychosis^(5, 6)

ช่วงสงครามโลกครั้งที่ 2 มีการใช้ Amphetamine กับนักบินของกองทัพหลายประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น อังกฤษ และเยอรมนี เพราะช่วยให้ทำงานหนักต่อเนื่องได้เป็นระยะเวลานาน จนถึงช่วงคริสต์ทศวรรษ 1960 Amphetamine แพร่ระบาดอย่างมากในสหรัฐอเมริกา Amphetamine derivatives เช่น Methylendioxyamphetamine (MDA) และ para-Methoxy amphetamine นิยมนำมาใช้เป็นยาหลอนประสาท มีรายงานว่าประธานาธิบดี John F. Kennedy เสพ Amphetamine ขนาด 15 มิลลิกรัม และวิตามินอื่น ๆ โดยการฉีดเป็นประจำ^(5, 7)

Amphetamine ในรูปออกฤทธิ์ชนิด levo- isomer มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ดีมาก จึงนำมาใช้ลดการบวมของเยื่อปอดส่วน dextro- isomer นั้นกระตุ้นระบบประสาทได้มากกว่า⁽⁸⁾

Methamphetamine

ปี ค.ศ. 1919 นักเคมีชาวญี่ปุ่นชื่อ Akira Ogata ทำการสังเคราะห์ Methamphetamine ขึ้นเป็นครั้งแรก โดยการให้ความร้อนแก่ Ephedrine หรือ Pseudoephedrine ร่วมกับ Hydriodic Acid และ Yellow Phosphorus ได้ผลิตภัณฑ์เป็น Crystal Methamphetamine ส่วนที่แพร่ระบาดในสหรัฐอเมริกานิยมผลิตโดยปฏิกิริยา reduction ของ Ephedrine ร่วมกับ Hydriodic Acid และ Red Phosphorus⁽⁹⁾

Methamphetamine ชนิดที่นิยมนำมาผลิต “ยาบ้า” ในไทย คือ Methamphetamine Hydrochloride มักเสพโดยการรับประทาน บดเม็ดยานำไปปนไฟแล้วสูดดม หรือฉีดเข้าทางหลอดเลือดหากเป็นก้อนผลึกใส คล้ายน้ำแข็งจะเรียกว่า “ยาไอซ์” (ice ชื่ออื่น ๆ ได้แก่ Crystal, Crank, Crystal Meth, และ Speed) ซึ่งมีความบริสุทธิ์เกือบ 100% จึงมีฤทธิ์แรงกว่ายาบ้า^(8, 10, 11)

Ring-substituted amphetamine (RSAs)

สารในกลุ่มนี้คือคุณสมบัติและการออกฤทธิ์คล้ายคลึงกัน ได้แก่ MDMA, MDA, MDEA, และ MBDB เป็นต้น ปัจจุบันคำว่า "Ecstasy" มิได้หมายถึงเฉพาะ MDMA เท่านั้น แต่ยังครอบคลุมสารกลุ่ม RSAs ทั้งหมดด้วย⁽¹²⁾

1. MDMA⁽¹³⁾

3,4- Methylenedioxymethamphetamine (MDMA), Adam, Ecstasy หรือยาอี สังเคราะห์ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1912 โดยบริษัท Merck จำกัด ซึ่งเป็นบริษัทผลิตเวชภัณฑ์ของประเทศเยอรมนี มีวัตถุประสงค์เพื่อใช้เป็นยาลดความอยากอาหาร

2. MDA

3,4- Methylenedioxyamphetamine (MDA), Love Drug, Tenamfetamine หรือยาเลิฟ ถูกสังเคราะห์เมื่อปี ค.ศ. 1910 โดยนักเคมีชาวเยอรมันชื่อ Mannich และ Jacobsohn มีการเปิดเผยคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาในปี ค.ศ. 1939 เริ่มทดลองใช้ในมนุษย์เมื่อปี ค.ศ. 1941 เพื่อรักษาอาการ parkinsonism แต่ผลการทดลองพบว่าทำให้อาการของโรคแย่ลง^(8, 14)

ช่วงคริสต์ทศวรรษ 1960 MDA ถูกนำมาใช้เป็นยาลดความอยากอาหารและยาคลายกังวล (ataraxia) เนื่องจาก MDA มีฤทธิ์หลอนประสาท (hallucinogen) จึงมีการออกกฎหมายควบคุม MDA ในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยการประกาศใช้พระราชบัญญัติ Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act ในปี ค.ศ. 1970⁽¹⁴⁾

3. MDEA⁽¹²⁾

3,4- Methylenedioxy-N-ethyl-amphetamine (MDEA), MDE, Eve, Intellect หรือยาอีฟ มีการตีพิมพ์ในวารสารทางวิทยาศาสตร์ครั้งแรกช่วงปี ค.ศ. 1978 - 1980 เข้าสู่ตลาดช่วงปลายคริสต์ทศวรรษ 1980 เพื่อเสพทดแทน MDMA ซึ่งเป็นยาเสพติดผิดกฎหมายของประเทศสหรัฐอเมริกาในขณะนั้น จนกระทั่งมีการออกกฎหมาย

ควบคุม MDEA เมื่อวันที่ 13 สิงหาคม ค.ศ. 1987

ประเภทของ Amphetamines⁽¹⁵⁾

Amphetamine-Type Stimulants หมายถึงกลุ่มของสาร amphetamines แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มย่อย คือ

1. ยาเสพติดผิดกฎหมาย เช่น Amphetamine (ยาบ้า), Methamphetamine (กลุ่มยาบ้า ยาไอซ์), Methcathinone, Ecstasy Group (กลุ่มยาอี), MDA (ยาเลิฟ), MDEA (ยาอีฟ) เป็นต้น

2. ยารักษาโรค เช่น Methylphenidate (MPH), Amphetamine หรือ Diethylpropione (DIE), Mazindol, และ Fenproporex (PPP) เป็นต้น

คุณสมบัติทางฟิสิกส์และเคมี

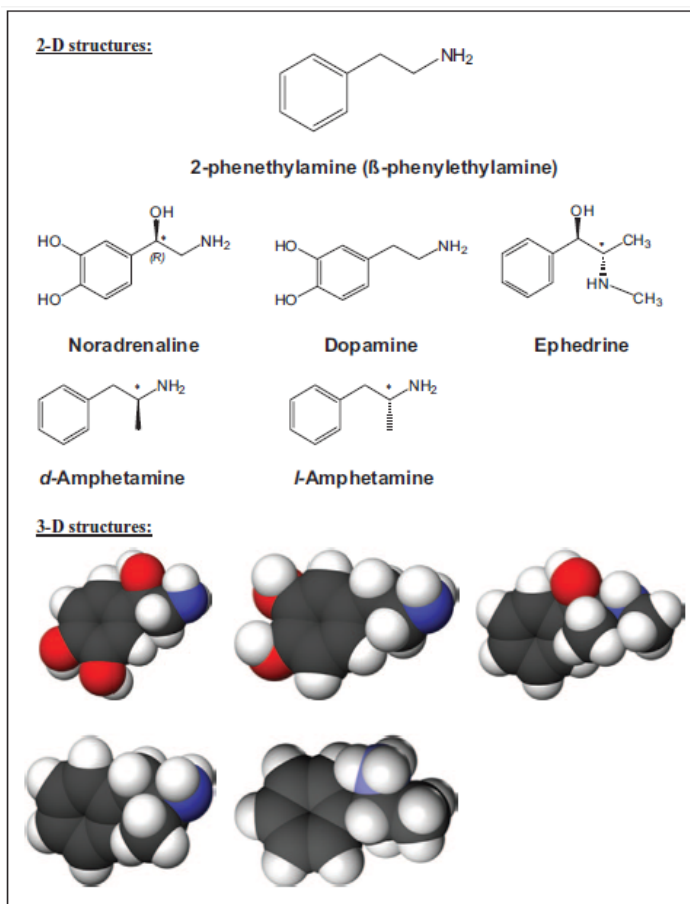
Amphetamine

Amphetamine (IUPAC Name: 1-Phenylpropan-2-amine) สูตรเคมี คือ $C_9H_{13}N$ น้ำหนักโมเลกุล 135.20622 g/mol จุดเดือด (boiling point) 200 - 203 °C ที่ความดัน 760 mmHg เป็นของเหลวใสระเหยง่ายที่อุณหภูมิห้อง จุดวาบไฟ (flash point) 26.6 °C ความหนาแน่น (density) 0.913 g/mL ที่ 25 °C ละลายในน้ำและ ethyl ether ได้เล็กน้อย ละลายได้ดีใน alcohol และ chloroform มีกลิ่นเอมีนไหม้คูน มีฤทธิ์เป็นด่าง เมื่ออยู่ในรูปสารละลาย หากได้รับความร้อนสูงจะเสถียรภาพและปล่อยควันพิษของ Nitrogen Oxide ออกมา⁽⁸⁾

โครงสร้างของสารในกลุ่มจำพวก β -phenylethylamines ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับ Amphetamine ดังแสดงในรูปที่ 1

Methamphetamine

Methamphetamine (IUPAC Name: (2S)-N-methyl-1-phenylpropan-2-amine) สูตรเคมี คือ $C_{10}H_{15}N$ น้ำหนักโมเลกุล 149.2328 g/mol จุดเดือด (boiling point) 212 °C ที่ความดัน 760 mmHg เป็นของเหลวใส ละลายได้ในน้ำ, Ethanol และ Ethyl Ether กลิ่นคล้ายใบของต้น Geranium⁽⁸⁾



รูปที่ 1. โครงสร้างเคมีของ biological active β -phenylethylamines รูปแบบต่าง ๆ⁽⁶⁾

* Chiral centre; สีแดง: ออกซิเจนอะตอม; สีขาว: ไฮโดรเจนอะตอม; สีดำ: คาร์บอนอะตอม; สีน้ำเงิน: ไนโตรเจนอะตอม

MDMA

3,4-Methylenedioxyamphetamine หรือ MDMA (IUPAC Name: 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N-methylpropan-2-amine) สูตรเคมี คือ $C_{11}H_{15}NO_2$ น้ำหนักโมเลกุล 193.2423 g/mol จุดเดือด (boiling point) 100 - 110 °C ที่ความดัน 0.4 mmHg ลักษณะเป็นน้ำมัน ละลายได้ในน้ำ⁽⁸⁾

MDA

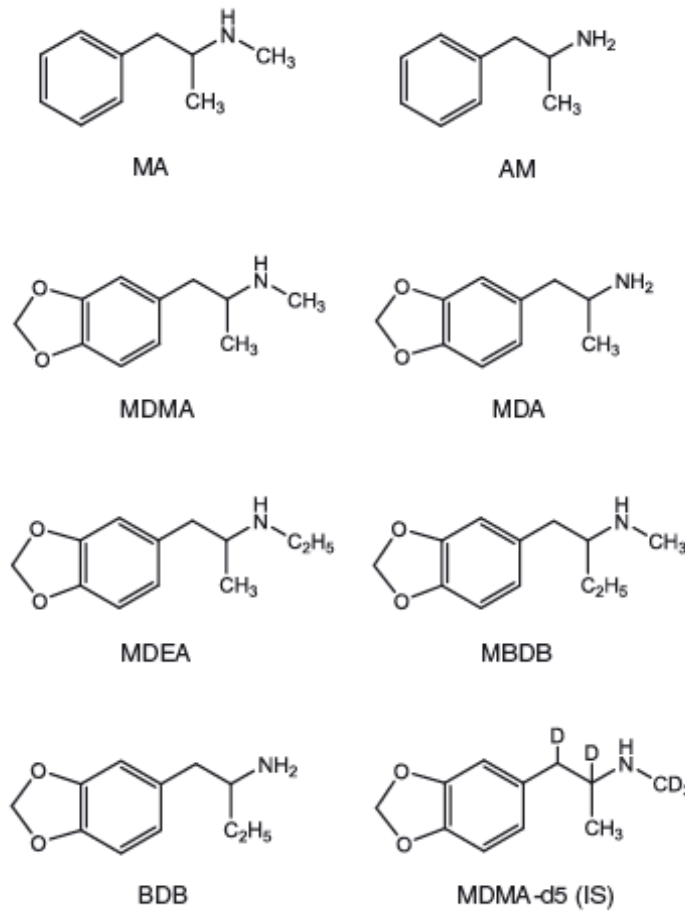
3,4-Methylenedioxyamphetamine หรือ MDA (IUPAC Name: 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)propan-2-amine) สูตรเคมี คือ $C_{10}H_{13}NO_2$ น้ำหนักโมเลกุล

179.21572 g/mol จุดเดือด (boiling point) 80-90 °C ที่ความดัน 0.2 mmHg ลักษณะเป็นน้ำมันใสไม่มีสี ละลายได้ในน้ำ⁽⁸⁾

MDEA

3,4-Methylenedioxy-N-ethyl-amphetamine หรือ MDEA (IUPAC Name: 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N-ethylpropan-2-amine) สูตรเคมี คือ $C_{12}H_{17}NO_2$ น้ำหนักโมเลกุล 207.26888 g/mol⁽⁸⁾

โครงสร้างทางเคมีของ Amphetamines และอนุพันธ์ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2. โครงสร้างทางเคมีของ amphetamines และอนุพันธ์

(ตัวย่อ: MA, methamphetamine; AM, amphetamine; MDMA, 3,4-Methylenedioxymethamphetamine; MDA, 3,4-Methylenedioxyamphetamine; MDEA, 3,4-Methylenedioxyethylamphetamine; MBDB, *N*-methyl-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-butanamine; BDB, 3,4-(methylenedioxyphenyl)-2-butanamine)⁽¹⁶⁾

พิษจลนศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์

Amphetamine จัดอยู่ในกลุ่มยาจำพวก β -phenylethylamines มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับสารสื่อประสาทในสมองหลายชนิด เช่น Noradrenaline (Norepinephrine), Dopamine, และ 5-Hydroxytryptamine (5-HT; Serotonin) นอกจากนี้ Racemic Amphetamine ยังมีโครงสร้างคล้ายคลึงกับ Ephedrine⁽⁶⁾

1. การดูดซึม (absorption)

Amphetamine ดูดซึมได้เร็วที่สุดทางหลอดเลือดตามมาด้วยการสูบ เหน็บทางทวารหนัก/ช่องคลอด พ่นจมูก และรับประทาน ค่าความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) ในเลือด 15 นาทีหลังการฉีดเข้าสู่ร่างกาย และไม่เกิน

4 ชั่วโมงหลังการรับประทาน ค่าครึ่งชีวิตของ d-isomer มีค่า 7 - 11 ชั่วโมง เมื่อปัสสาวะเป็นกรด ค่าครึ่งชีวิตของทั้ง d- และ l-isomer จะลดลง หาก pH ในปัสสาวะมีค่ามากกว่า 6.7 ค่าครึ่งชีวิตอาจนานถึง 18 - 34 ชั่วโมง⁽¹⁷⁻²⁰⁾

Methamphetamine เสพโดยการรับประทาน ซีดเข้าหลอดเลือด พ่นจมูก สูดดมไธระเหย และสูบ มีค่าครึ่งชีวิต 10 ชั่วโมง ออกฤทธิ์ได้นานถึง 8 ชั่วโมง แม้เสพเพียงครั้งเดียว ค่าความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) 1 - 2.5 ชั่วโมง เมื่อเสพโดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดหรือสูบ และ 3 ชั่วโมง หากเสพโดยการรับประทาน ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) เมื่อสูบมีค่า 90%⁽²⁰⁾

RSAs นิยมเสพโดยการรับประทาน ทางจมูก ฉีดเข้าหลอดเลือด และทางทวารหนัก สารในกลุ่มนี้ทุกตัวสามารถละลายได้ในน้ำและแอลกอฮอล์⁽¹²⁾ มีรายงานว่า MDMA เริ่มออกฤทธิ์เฉลี่ย 30 นาทีหลังเสพ ออกฤทธิ์สูงสุด 60 - 90 นาทีหลังเสพ ฤทธิ์ยาคงอยู่ได้นาน 4 - 6 ชั่วโมง หากเปรียบเทียบขนาดการใช้ที่ 160 mg MDEA จะออกฤทธิ์ได้สั้นกว่า MDMA และ MDA คือ 3 - 5 ชั่วโมง, 4 - 6 ชั่วโมง และ 8 - 12 ชั่วโมงตามลำดับ^(12, 20)

2. การกระจาย (distribution)

Amphetamine จับกับโปรตีนในกระแสเลือดได้ประมาณ 16 - 20 % ค่า Volume of distribution (Vd) ของ Amphetamine ในผู้ที่ไม่ได้เสพเป็นประจำมีค่า 3.5 - 4.6 L/kg ส่วนในผู้เสพติดจะมีค่า 6.1 L/kg เนื่องจากเนื้อเยื่อของกลุ่มผู้เสพติดมีสัมพรรคภาพ (affinity) สูงในการจับกับ Amphetamine⁽¹⁸⁾ อัตราส่วน Amphetamine ในน้ำลายเทียบกับพลาสมา คือ 2.86 : 1⁽¹⁹⁾

Methamphetamine มีการกระจายตัวคล้ายกับ Amphetamine สามารถสะสมได้ในน้ำลาย เส้นผม เล็บ ปอด ตับ สมอง (โดยเฉพาะบริเวณ cortical, subcortical regions และ white matter) และไต⁽²⁰⁾

RSAs มีการกระจายตัวคล้ายกับ Amphetamine สะสมได้ในหลายอวัยวะ พบว่าระดับความเข้มข้น MDMA ในตับสูงกว่าในพลาสมา 18 เท่า และในสมองสูงกว่าในพลาสมา 30 เท่า⁽²⁰⁾

3. เมตาโบลิซึม (metabolism)

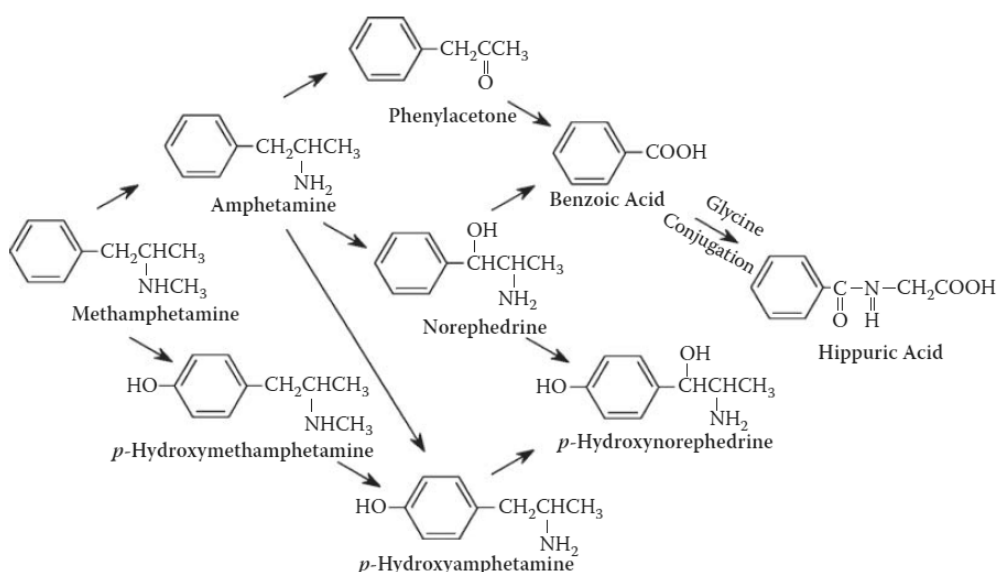
Amphetamine มีกระบวนการเมตาโบลิซึมที่สำคัญ ดังแสดงในรูปที่ 3 ได้แก่

3.1 Deamination เป็นกระบวนการหลักใน metabolic pathway ของ Amphetamine โดยเอนไซม์ที่มีบทบาทมาก คือ Cytochrome P450 2D6 ได้สาร *p*-Hydroxyamphetamine และ Phenylactone ถูกออกซิไดซ์ได้เป็น Benzoic acid และขับออกทางปัสสาวะในรูปของ Hippuric acid และ Glucuronide Conjugates⁽¹⁸⁾

3.2 Oxydation เปลี่ยน Amphetamine ให้กลายเป็น Norephedrine⁽¹⁸⁾

3.3 Hydroxylation ได้สาร *o*-Hydroxynorephedrine ทำหน้าที่เป็นสารสื่อประสาทลวง (false neurotransmitter)^(18, 21)

ระดับความเป็นพิษของ Amphetamine จะเพิ่มขึ้นในผู้เสพที่มี CYP2D6 activity ลดลง โดยการสังเคราะห์เอนไซม์ดังกล่าวมีความเกี่ยวข้องกับ CYP2D6 gene ซึ่งตั้งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 22^(7, 22)



รูปที่ 3. แสดง metabolic pathway ของแอมเฟตามีนและเมทแอมเฟตามีน⁽¹⁸⁾

Methamphetamine มีปฏิกิริยาเมตาโบลิซึมหลัก คือ การเปลี่ยน N-demethylation เป็น Amphetamine ด้วยเอนไซม์ CYP2D6 ทั้งนี้สามารถตรวจพบ Methamphetamine ในปัสสาวะที่อยู่ในรูปเดิมได้ในปริมาณสูง เนื่องจากมีเมตาโบลิซึมต่ำ⁽²⁰⁾

MDMA มีกระบวนการเมตาบอลิซึมประกอบไปด้วย 4 pathways ที่สำคัญ ได้แก่

- 1.) N-demethylation
- 2.) O-dealkylation (Demethylenation)
- 3.) Deamination
- 4.) Methylation, Glucuronide, and Sulfate conjugation

ส่วนประกอบที่มีสัมพรรคภาพ (affinity) ต่ำจะผ่านเอนไซม์ CYP2D6 และส่วนที่มีสัมพรรคภาพสูงจะถูกควบคุมโดยเอนไซม์ CYP1A2, CYP2B6, และ CYP3A4 ตามลำดับ^(20, 23)

4. การกำจัด (excretion)

Amphetamine ถูกขับออกโดยไม่มีการเปลี่ยนรูปคิดเป็น 33% สำหรับ *d*-isomer และ 49% สำหรับ *l*-isomer กำจัดทางไต 30% หากปัสสาวะเป็นกรดจะทำให้กำจัดได้เร็วขึ้น^(7, 18)

ในสภาวะปกติ Amphetamine ที่เปลี่ยนรูปเป็นสารอื่นจะถูกกำจัดออกจากร่างกายดังนี้; Hippuric Acid 16 - 28%, Benzoylglucuronide 4%, *p*-Hydroxyamphetamine 2 - 4%, Norephedrine 2%, Phenylactone น้อยกว่า 1%, และ *p*-Hydroxynorephedrine น้อยกว่า 0.5%⁽¹⁸⁾

Methamphetamine ถูกกำจัดออกทางปัสสาวะใน 24 ชั่วโมง คิดเป็น 70% การเสปปริมาณสูงทำให้กำจัดออกทางปัสสาวะได้ลดลง เนื่องจากอัตราการกำจัดทางไตมีค่าน้อย และมีการเพิ่มช่องทางการกำจัดโดยทางอื่นนอกเหนือจากไต สามารถขับออกจากร่างกายได้ในรูปแบบ

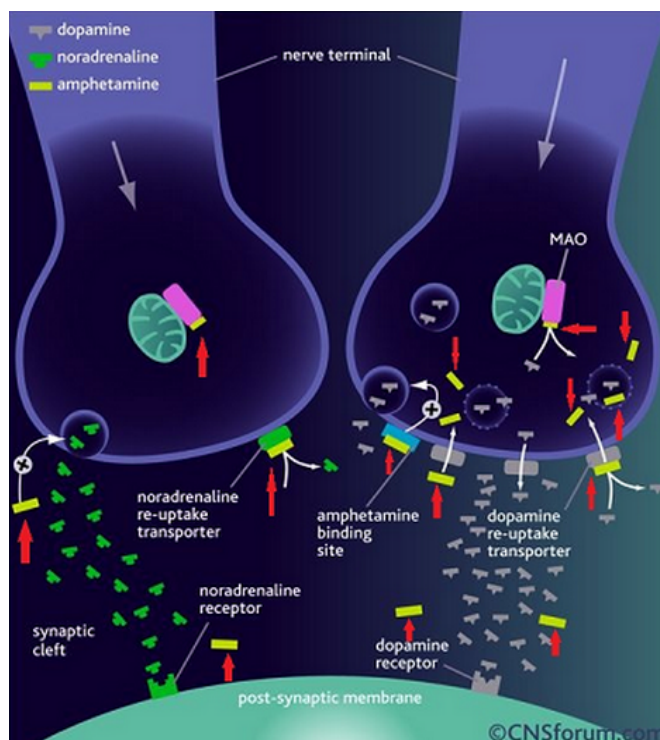
ต่าง ๆ คือ ไม่เปลี่ยนรูป 50%, 4-Hydroxymetamphetamine 15%, และ Amphetamine 10% ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดมีค่า 25 ชั่วโมง⁽²⁰⁾

MDMA ส่วนใหญ่ถูกกำจัดออกจากร่างกายภายใน 24 ชั่วโมง กำจัดโดยตับประมาณ 80% คงอยู่ในรูปเดิมและขับออกทางปัสสาวะประมาณ 20% ส่วนช่องทางอื่นที่สามารถกำจัด MDMA ได้คือ อุจจาระ เหงื่อ น้ำลาย เส้นผม น้ำวุ้นลูกตา และเล็บ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัด MDMA อยู่ระหว่าง 6 - 9 ชั่วโมง⁽²⁰⁾

ผลกระทบของแอมเฟตามีนต่อสุขภาพ

Monoamine 1 โมเลกุลจะเชื่อมกับไซโตเดียม 2 ไอออนและคลอไรด์ 1 ไอออน จากนั้นจึงเคลื่อนเข้าไปบริเวณ presynaptic terminal โดยอาศัย monoamine reuptake transporter กระบวนการ active transport นี้เกิดขึ้นเมื่อความเข้มข้นไซโตเดียมไอออนภายใน nerve terminal มีค่าต่ำกว่าภายนอก โดยมี Na^+/K^+ ATPase เป็นตัวปั๊มไซโตเดียม 2 ไอออนเข้ามา และปั๊มโพแทสเซียม 1 ไอออนออกไป⁽⁶⁾

เนื่องจาก Amphetamine มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกับ Catecholamines จึงสามารถแย่งจับ substrate ของ monoamine reuptake transporters ได้แก่ noradrenaline transporter, dopamine transporter (DAT), และ 5-HT transporter (SERT) บริเวณ presynaptic nerve terminals มีผลยับยั้งการเก็บกลับของ Catecholamines ทำให้มีการหลั่งสารสื่อประสาทโดยเฉพาะอย่างยิ่งคือ Dopamine หากได้รับ Amphetamine ในปริมาณสูงจะสามารถยับยั้งเอนไซม์ monoamine oxidase จึงมีผลยับยั้งการสลาย Dopamine จากที่กล่าวมาทั้งหมดนี้ทำให้ Catecholamines ในบริเวณ synapse เพิ่มขึ้น ส่งผลทำให้เกิดอาการทางระบบประสาทตามมา^(6, 7) กลไกการออกฤทธิ์ของ Amphetamines เมื่อได้รับในปริมาณสูง แสดงในรูปแบบที่ 4



รูปที่ 4 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ Amphetamine เมื่อได้รับในปริมาณสูง⁽²⁴⁾

Amphetamine ทำให้เกิดพิษเฉียบพลันและพิษต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกายดังนี้

1. พิษเฉียบพลัน

เนื่องจาก Amphetamine มีฤทธิ์เป็น adrenergic stimulants จึงมีผลในการเพิ่มอัตราการเต้นหัวใจ เพิ่มความดันโลหิต เพิ่มอุณหภูมิร่างกาย เบื่ออาหาร ลดความง่วง กล้ามเนื้อตึงตัว การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ตับวาย ไตวาย คลื่นไส้ ตาพร่ามัว ภูมิคุ้มกันต่ำลง เติบโตช้า โรคจิต กระบวนการเรียนรู้บกพร่อง และชัก^(15, 20, 25)

2. พิษต่อระบบต่าง ๆ

2.1 พิษต่อระบบประสาท

Amphetamine ทำให้เกิดโรคจิตเภทชนิดหวาดระแวง (paranoid form of schizophrenia) และเพิ่มเมตาโบลิซึมของน้ำตาลในสมอง⁽²⁰⁾

Methamphetamine ทำให้เกิด white matter hypertrophy, สมองส่วน hippocampus มีขนาดเล็ก,

และลดปริมาตรเนื้อสมองโดยเฉพาะบริเวณ grey matter⁽²⁰⁾

MDMA มีผลต่อหลอดเลือดขนาดเล็กในสมอง, การเจริญเติบโตของ white matter, ทำลายแกนประสาท (axon), และมีฤทธิ์หลอนประสาท^(8, 20)

มีรายงานการเกิด ruptured cerebral aneurysm ในผู้ได้รับการฉีด Methylphenedate ทางหลอดเลือด⁽¹⁵⁾

2.2 พิษต่อหัวใจ^(15, 20)

Amphetamines ทำให้หัวใจเต้นเร็ว ช่วงการคลายตัวลดลง กล้ามเนื้อหัวใจต้องการออกซิเจนปริมาณสูง ส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพต่าง ๆ คือ arrhythmia, coronary spasm, ruptured coronary artery, stress cardiomyopathy (e.g. Takotsubo cardiomyopathy), myocardial infarction/necrosis, heart failure, และ right ventricle rupture มีรายงานการเกิด ventricular hypertrophy และ contraction band necrosis ในผู้เสพ Methamphetamine และ myocarditis ในผู้เสพ MDMA

2.3 พิษต่อตับ⁽²⁰⁾

พยาธิสภาพที่พบ เช่น fatty changes, sinusoidal dilatation, cholestatic hepatitis, centrilobular necrosis, และ fulminant hepatic failure

2.4 พิษต่อไต⁽²⁰⁾

จากการที่สารกลุ่ม Amphetamines ทำให้อุณหภูมิร่างกายสูงขึ้น, เพิ่มเมตาโบลิซึมของเซลล์กล้ามเนื้อ, ลด muscle perfusion, การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ, และความดันโลหิตต่ำ ดังนั้นสิ่งเหล่านี้ทำให้เกิดภาวะ *rhabdomyolysis* เมื่อเซลล์กล้ามเนื้อถูกทำลาย จะมีการปลดปล่อย myoglobin รวมถึงมี fibrin-platelet complexes ทำให้ท่อไตและโกลเมอรูลัสอุดตัน เป็นผลให้ไตถูกทำลาย

2.5 พิษต่อระบบหายใจ^(26, 27)

Amphetamine และ Methamphetamine เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด idiopathic pulmonary arterial hypertension และการสูดดม Methamphetamine ซึ่งมีสาร talc ทำให้เกิด interstitial pulmonary fibrosis

2.6 ภาวะทุพโภชนาการ⁽¹⁵⁾

ภาวะทุพโภชนาการเป็นผลมาจากฤทธิ์ในการลดความอยากอาหารของ Amphetamines

2.7 ผลต่อการตั้งครรภ์ และการพัฒนาของทารก และเด็ก

ในหญิงตั้งครรภ์ที่เสพสารกลุ่ม Amphetamines มีรายงานการเกิด placental abruption และ hypertension⁽²⁸⁾

ในทารกที่มารดาเสพ Methamphetamine พบภาวะน้ำหนักแรกคลอดต่ำ คลอดก่อนกำหนด และทารกมีขนาดตัวเล็ก ส่วนทารกที่มารดาเสพสารกลุ่ม Ecstasy พบภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิด และ malformations^(12, 28)

เด็กที่คลอดจากมารดาซึ่งเสพ Methamphetamine ขณะตั้งครรภ์พบว่ามีความบกพร่องในด้าน visual motor integration, verbal memory, long term spatial memory, และ attention เป็นต้น⁽²⁸⁾

3. ระดับความเป็นพิษ

การเสียชีวิตที่เป็นผลโดยตรงจาก Amphetamine พบได้น้อย ปริมาณต่ำสุดที่สามารถทำให้ถึงแก่ชีวิตโดยการรับประทาน คือ 200 มิลลิกรัม⁽²⁹⁾ ระดับยาในเลือดสำหรับการใช้เพื่อรักษาโรค 2 - 3 ug/dL, ระดับเริ่มต้นของความเป็นพิษ 50 ug/dL, และระดับที่ทำให้ถึงแก่ชีวิต 200 ug/dL ตามลำดับ⁽³⁰⁾

ระดับความเป็นพิษ (toxic level) ของ Methamphetamine ในเลือด คือ 0.2 - 5.0 µg/mL ส่วนระดับที่ทำให้เสียชีวิต (fatal level) มีค่า 10 µg/mL⁽³¹⁾

ระดับการเสพ MDMA เพื่อความบันเทิงเมื่อทำการตรวจวัดในเลือด คือ 100 - 250 ng/mL ส่วนระดับที่ทำให้เกิดพิษรุนแรงหรือเสียชีวิตมีค่า 0.5 - 10 mg/L⁽³²⁾

มีรายงานการเสียชีวิตจาก MDA เมื่อได้รับทางหลอดเลือดในขนาด 500 มิลลิกรัม⁽¹⁴⁾

ประโยชน์ในการรักษาโรค

1. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD)⁽¹⁵⁾

Methylphenidate เป็นตัวเลือกแรกในการรักษา ADHD กลไกการออกฤทธิ์ คือ ปลดปล่อย Dopamine, ยับยั้ง Dopamine transporter, และยับยั้งการเก็บกลับของ Dopamine จากบริเวณช่องว่างระหว่างเซลล์ประสาท

2. Obesity⁽¹⁵⁾

Amphetamine ทำให้เกิดการหลั่ง Serotonin และ Catecholamines สารสื่อประสาทเหล่านี้จะไปจับกับตัวรับ ทำให้เกิดการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกอย่างรุนแรง รวมทั้งเกิดการเปลี่ยนแปลงที่ศูนย์ควบคุมความอิ่ม (centers of satiety) บริเวณสมองส่วนไฮโปทาลามัสด้านข้าง

ยากกลุ่ม Amphetamines ที่ใช้ เช่น Diethylpropion และ Fenproporex เป็นต้น

3. Narcolepsy⁽³³⁾

โรคหลับหลับเป็นโรคที่ผู้ป่วยจะมีอาการง่วงนอนตลอดเวลา เดิมรักษาด้วย Methylphenedate และ

Amphetamine แต่ปัจจุบันสามารถทดแทนได้ด้วยยาอื่น เช่น Modafinil และ Sodium oxybate เป็นต้น

การเก็บสิ่งส่งตรวจ^(34, 35)

โดยทั่วไปแล้วการเก็บสิ่งส่งตรวจจากพลาสติก เพื่อตรวจวิเคราะห์ Amphetamines มีความแม่นยำมากที่สุด แต่วิธีดังกล่าวเป็นหัตถการที่ต้องล้วงละเมิดร่างกาย ผู้ต้องสงสัย ส่วนเนื้อเยื่อหรือของเหลวอื่น ๆ ที่สามารถส่งตรวจได้ เช่น ปัสสาวะ ของเหลวในช่องปาก เล็บ และ เส้นผม เป็นต้น

การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ^(36, 37)

1. การทดสอบเบื้องต้น

a. Color tests

i. **Marquis test:** ทดสอบ Amphetamine และอนุพันธ์

ii. **Simon's test:** ทดสอบ secondary amines เช่น Methamphetamine และสารกลุ่ม secondary ring-substituted Amphetamines รวมทั้ง MDMA และ MDE

iii. **Chen's test:** ใช้แยก Ephedrine, Pseudoephedrine, Norephedrine, Methcathinone และ Phenylpropanolamine จาก Amphetamine และ Methamphetamine

iv. **Gallic acid test:** ใช้แยก MDMA, MDA และ MDEA จาก Amphetamine และ Methamphetamine

b. **Anion tests:** ใช้หลักความสามารถในการละลายของสารในตัวทำละลายที่แตกต่างกัน มีหลายวิธี เช่น Silver nitrate test, Chloride, Bromide, Iodide, Sulphate, Phosphate, Sulphate salt test, และ Phosphate salt test เป็นต้น

c. **Microcrystal tests:** ตรวจดูการตกผลึกของสารซึ่งนำมาทดสอบกับสารเคมีที่นำมาใช้เป็นตัวทำปฏิกิริยาแล้วส่องด้วยกล้องจุลทรรศน์ชนิด polarized light microscope

2. Immunoassay

3. Thin layer chromatography (TLC)
4. Gas chromatography flame ionization detector (GC/FID)
5. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy
6. Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)
7. High-performance liquid chromatography (HPLC)
8. เทคนิคการวิเคราะห์เพิ่มเติมสำหรับการตรวจ ATS
 - a. ¹H-Nuclear magnetic resonance (NMR) techniques
 - b. Capillary electrophoresis (CE)
 - c. Solid phase-micro extraction-gas chromatography (SPME-GC)
 - d. Gas chromatography-fourier transform infrared spectroscopy (GC-FTIR)

ปัจจุบัน gold standard สำหรับการตรวจวิเคราะห์สาร Amphetamines คือ liquid chromatography/mass spectrometry/mass spectrometry (LC/MS/MS)⁽³⁸⁾

กฎหมายที่เกี่ยวข้องกับ Amphetamines⁽³⁹⁾

กฎหมายไทยจำแนกประเภทของยาเสพติดและบดลงโทษที่เกี่ยวข้องกับแอมเฟตามีนหรืออนุพันธ์แอมเฟตามีน เมื่อมีการประกาศใช้พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522 ในราชกิจจานุเบกษา เล่ม 96 ตอนที่ 63 ก ลงวันที่ 27 เมษายน 2522 และแก้ไขเพิ่มเติมต่อมาอีก 5 ฉบับ จนกระทั่งถึง พ.ร.บ. ยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 5) พ.ศ. 2545 ซึ่งประกาศในราชกิจจานุเบกษา เล่ม 119 ตอนที่ 96 ก ลงวันที่ 30 กันยายน 2545 สรุปได้ดังนี้

- มาตรา 7 จัดแอมเฟตามีนหรืออนุพันธ์แอมเฟตามีนเป็นยาเสพติดประเภท 1 คือ ยาเสพติดให้โทษชนิดร้ายแรงเช่นเดียวกับเฮโรอีน
- มาตรา 15 ห้ามมิให้ผู้ใดผลิต นำเข้า ส่งออก จำหน่ายหรือมีไว้ในครอบครองซึ่งยาเสพติดให้โทษใน

ประเภท 1 เว้นแต่รัฐมนตรีจะได้อนุญาตเฉพาะในกรณีจำเป็นเพื่อประโยชน์ของทางราชการ

- มาตรา 15 (2) การมีแอมเฟตามีนหรืออนุพันธ์แอมเฟตามีน มีปริมาณคำนวณเป็นสารบริสุทธิ์ตั้งแต่ 375 มิลลิกรัมขึ้นไป หรือมียาเสพติดที่มีสารดังกล่าวผสมอยู่จำนวน 15 หน่วยการใช้ขึ้นไป หรือมีน้ำหนักสุทธิตั้งแต่หนึ่ง 1.5 กรัมขึ้นไป ให้ถือว่าเป็นการผลิต นำเข้า ส่งออก หรือมีไว้ในครอบครองเพื่อจำหน่าย

- มาตรา 65, 66, 67, 91, และ 93 เป็นบทบัญญัติในส่วนของการลงโทษผู้กระทำความผิด มาตรา 65 วรรคสอง ระบุอัตราโทษสูงสุดสำหรับผู้ผลิต นำเข้า หรือส่งออกซึ่งยาเสพติดให้โทษในประเภท 1 อันเป็นการฝ่าฝืนมาตรา 15 เพื่อจำหน่าย ต้องระวางโทษประหารชีวิต

สรุป

แอมเฟตามีนและสารอนุพันธ์นับเป็นยาเสพติดที่มีพิษและโทษอย่างร้ายแรงต่อผู้เสพและผู้เกี่ยวข้อง ในขณะที่เดียวกันก็มีประโยชน์ในทางการแพทย์ การศึกษาแอมเฟตามีนในแง่มุมต่างๆ จะทำให้แพทย์เกิดความเข้าใจ และสามารถจัดการงานบริหารทางการแพทย์ต่อผู้เสพแอมเฟตามีนหรือศพคดีได้อย่างถูกต้องเหมาะสม ทั้งในระดับนโยบายและระดับปฏิบัติงาน เพื่อให้เกิดประโยชน์ต่อสังคมและประเทศชาติสืบไป

อ้างอิง

1. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2014. New York: United Nations Office on Drugs and Crime, 2014
2. Sulzer D, Sonders MS, Poulsen NW, Galli A. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Prog Neurobiol* 2005 Apr;75(6):406-33
3. Everett H, Ellinwood GK, Tong H, Lee. Chronic amphetamine use and abuse [online]. 2008 [cited 2015 Sep 24]. Available from: [http://](http://www.acnp.org/g4/gn401000166/ch162.htm)

www.acnp.org/g4/gn401000166/ch162.htm

4. Hicks J. Fast times: The life, death, and rebirth of amphetamine [online]. 2012 [cited 2015 Sep 16]. Available from: <http://www.chemheritage.org/discover/media/magazine/editions/30-1-spring-2012.aspx>
5. Rasmussen N. America's first amphetamine epidemic 1929 - 1971: a quantitative and qualitative retrospective with implications for the present. *Am J Public Health* 2008 Jun; 98(6):974-85
6. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present—a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol* 2013 Jun;27(6):479-96
7. Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. *Goldfrank's Toxicological Emergencies*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2011
8. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Pub Chem Compound [online]. 2015 [cited 2015 Nov 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>
9. Skinner HF. Methamphetamine synthesis via HI/Red phosphorous reduction of ephedrine. *Forensic Sci Int* 1990;48(2):128-34
10. กิตติมา วัฒนากมลกุล. ยาไอซ์ (Ice)[ออนไลน์]. 2555 [เข้าถึงเมื่อ 7 ต.ค. 2558]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/88/>
11. กิตติมา วัฒนากมลกุล, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. ยาบ้า[ออนไลน์]. 2555 [เข้าถึงเมื่อ 7 ต.ค. 2558]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/87/>

12. Freudenmann RW, Spitzer M. The Neuro-psycho pharmacology and Toxicology of 3,4-methylenedioxy-N-ethyl-amphetamine (MDEA). *CNS Drug Rev* 2004 Summer;10(2): 89-116
13. Bernschneider-Reif S, Oxler F, Freudenmann RW. The origin of MDMA ("ecstasy")—separating the facts from the myth. *Pharmazie* 2006 Nov; 61(11):966-72
14. Pentney AR. An exploration of the history and controversies surrounding MDMA and MDA. *J Psychoactive Drugs* 2001 Jul-Sep;33(3): 213-21
15. Mariotti KC, Rossato LG, Froehlich PE, Limberger RP. Amphetamine-type medicines: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicological aspects. *Curr Clin Pharmacol* 2013 Nov;8(4):350-7
16. Kumazawa T, Hasegawa C, Hara K, Uchigasaki S, Lee XP, Seno H, Suzuki O, Sato K. Molecularly imprinted solid-phase extraction for the selective determination of methamphetamine, amphetamine, and methylenedioxyphenylalkylamine designer drugs in human whole blood by gas chromatography-mass spectrometry. *J Sep Sci* 2012 Mar;35(5-6):726-33
17. The Department of Health, Australian Government. Pharmacology of amphetamines [online]. 2004 [cited 2015 Sep 15]. Available from: <http://www.health.gov.au/internet/publications/publishing.nsf/Content/drugtreat-pubs-modpsy-toc~drugtreat-pubs-modpsy-2~drugtreat-pubs-modpsy-2-3~drugtreat-pubs-modpsy-2-3-pamp>
18. Karch SB. *Drug Abuse Handbook*. 2nd ed. New York: CRC Press, 2007
19. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, editor. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. 4th ed. United Kingdom: Pharmaceutical Press, 2011
20. Carvalho M, Carmo H, Costa VM, Capela JP, Pontes H, Remiao F, Carvalho F, BastosMde L. Toxicity of amphetamines: an update. *Arch Toxicol* 2012 Aug;86(8):1167-231
21. Heedes G, Ailakis J, International Programme on Chemical Safety. Amphetamine [online]. 1992 [cited 2015 Sep 15]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim934.htm>
22. Miranda GE, Sordo M, Salazar AM, Contreras C, Bautista L, Rojas Garcia AE, Ostrosky-Wegman P. Determination of amphetamine, methamphetamine, and hydroxyamphetamine derivatives in urine by gas chromatography-mass spectrometry and its relation to CYP2D6 phenotype of drug users. *J Anal Toxicol* 2007 Jan - Feb;31(1):31-6
23. de la Torre R, Farre M, Roset PN, Pizarro N, Abanades S, Segura M, Segura J, Cami J. Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Ther Drug Monit* 2004 Apr;26(2):137-44
24. Gordon M. Chapter 5 Autonomic pharmacology: adrenergic drugs [online]. 2014 [cited 2015 Sep 16]. Available from: <http://www.pharmacology2000.com/Autonomics/Adrenergics1/Adrenergic-32.htm>
25. Cadet JL, Krasnova IN, Jayanthi S, Lyles J. Neurotoxicity of substituted amphetamines:

- molecular and cellular mechanisms. *Neurotox Res* 2007 Apr;11(3-4):183-202
26. Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest* 2006 Dec;130(6):1657-63
27. Baylor PA, Sobenes JR, Vallyathan V. Interstitial pulmonary fibrosis and progressive massive fibrosis related to smoking methamphetamine with talc as filler. *Respir Care* 2013 May;58(5):e53-5
28. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Health Care for Underserved Women. Committee Opinion No. 479: Methamphetamine abuse in women of reproductive age. *Obstet Gynecol* 2011 Mar;117(3):751-5
29. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Amphetamine drug profile [online]. 2015 [cited 2015 Oct 2]. Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/amphetamine>
30. U.S. National Library of Medicine. Amphetamine [online]. 2002 [cited 2015 Oct 2]. Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+3287>
31. Inoue H, Ikeda N, Kudo K, Ishida T, Terada M, Matoba R. Methamphetamine-related sudden death with a concentration which was of a 'toxic level'. *Leg Med (Tokyo)* 2006 May; 8(3):150-5
32. Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *CMAJ* 2001 Oct 2;165(7):917-28
33. Billiard M. Narcolepsy: current treatment options and future approaches. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008 Jun;4(3):557-66
34. Lin DL, Yin RM, Liu HC, Wang CY, Liu RH. Deposition characteristics of methamphetamine and amphetamine in fingernail clippings and hair sections. *J Anal Toxicol* 2004 Sep; 28(6):411-7
35. Wood M, De Boeck G, Samyn N, Morris M, Cooper DP, Maes RA, De Bruijn EA. Development of a rapid and sensitive method for the quantitation of amphetamines in human plasma and oral fluid by LC-MS-MS. *J Anal Toxicol* 2003 Mar;27(2):78-87
36. Meng P, Fang N, Wang M, Liu H, Chen DD. Analysis of amphetamine, methamphetamine and methylenedioxy-methamphetamine by micellar capillary electrophoresis using cation-selective exhaustive injection. *Electrophoresis* 2006 Aug;27(16):3210-7
37. United Nations Office on Drugs and Crime. Recommended Methods for the Identification and Analysis of Amphetamine, Methamphetamine and Their Ring-Substituted Analogues in Seized Materials. New York: United Nations publication, 2006
38. Fischinger AJ. Confirmation validation study: Amphetamine by positive ion electrospray LC/MS/MS [online]. 1999-2007 [cited 2015 Dec 1]. Available from: https://webresults.norchemlab.com/main/drug_references/validation/a1.pdf
39. ราชกิจจานุเบกษา. พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์คณะรัฐมนตรีและราชกิจจานุเบกษา สำนักเลขาธิการคณะรัฐมนตรี, 2522