14/0172/43

ความสำคัญของไอโซเมอร์ของยาบ้า เอฟีดรีน และ ยาอี

Importance of the Isomers of "Ya-Ba", Ephedrine and "E" Drug

*วีรวรรณ เล็กสกุลไชย**

Abstract : Veeravan Lekskulchai. 2000. Importance of the isomers of "Ya-ba", ephedrine and "E" drug. Thai J Hlth Resch 14(1) : 41-57.

Several drugs found in either the legal or illegal markets were known to have isomeric properties. These include the illegal drugs like amphetamine/methamphetamine (or well-known in Thai-street market as Ya-Ba/Ma), ephedrine, and "E" drug. These drugs can be produced in either pure isomer form or racemic form. By different isomers, drugs can interact differently with biological molecules in the body. d-Amphetamine and d-methamphetamine, for example, prefer to bind with the receptors in the brain causing euphoria, anorexia, hyperactive, and wakeful. Their l-forms are less potent in CNS effects but more potent on the PNS than d-forms. d-Forms of MDA and its analogs have CNS stimulating effects similar to d-amphetamine. However, their l-forms have hallucinogenic effects like mescaline and LSD. Since one isomer of a given drug may have therapeutic effects while the other may cause the adverse effects or drug abusing, it is useful to know the differences in pharmacological and toxicological effects of drug isomers. For drug development, these knowledges could help drug manufacturers to decide whether they could add more processes and more cost to synthesize the pure isomer of a given drug. In laboratory, the method for isomeric separation of drugs could be used in the research as a tool in drug development and in forensic medicine to identify if users used drugs illegally.

Key words : isomer, amphetamine, methamphetamine, ephedrine, ecstasy

*ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
Department of Pathology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

บทคัดย่อ : วีรวรรณ เล็กสกุลไชย. 2543. ความสำคัญของไอโซเมอร์ของยาบ้า เอฟีดรีน และยาอี. วารสารวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ 14(1) : 41-57.

ยาหลากหลายชนิดทั้งที่พบในตลาดทั่วไปและในตลาดมืด มีคุณสมบัติการเป็นไอโซเมอร์ ยาเสพย์ติดชนิด Amphetamine/Methamphetamine หรือที่รู้จักกันในสังคมไทยว่า "ยาบ้า หรือ ยาม้า" ยาเอฟีดรีน และ ยาอี ก็มีคุณสมบัติการเป็นไอโซเมอร์ ยาเหล่านี้สามารถผลิตออกมาในรูปไอโซเมอร์ใดไอโซเมอร์หนึ่ง หรือ ในรูปไอโซเมอร์ผสม ไอโซเมอร์ที่ต่างกันสามารถจับและทำปฏิกริยากับสารเคมีในร่างกายได้ต่างกัน ในกรณีของยาบ้า d-form เลือกที่จะจับกับ receptor ในสมอง ทำให้เกิดอาการสุขสบาย (euphoria) เบื่ออาหาร (anorexia) ขยัน-กระปรี้กระเปร่า (hyperactive) ตื่นตัว (wakeful) ส่วน l-form มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) น้อยกว่า แต่มีผลต่อระบบประสาทส่วนปลาย (PNS) มากกว่า d-form สำหรับยาอี d-form มีผลในการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางคล้ายคลึงกับ d-form ของยาบ้า ขณะที่ l-form มีฤทธิ์ทำให้เกิดอาการประสาทหลอนคล้าย mescaline และ LSD เนื่องจากยาไอโซเมอร์หนึ่งอาจมีผลในทางรักษาโรค ขณะที่อีกไอโซเมอร์หนึ่งอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงหรือภาวะติดยา การทราบถึงผลทางเภสัชวิทยาและทางพิษวิทยาของยาแต่ละไอโซเมอร์จึงมีประโยชน์ในด้านการผลิตยา ข้อมูลเหล่านี้จะช่วยให้ผู้ผลิตยาตัดสินใจว่า จะผลิตยาในรูปของไอโซเมอร์บริสุทธิ์ (ซึ่งต้องเพิ่มทั้งขั้นตอนและต้นทุนการผลิต)หรือไม่ ในทางห้องปฏิบัติการ การมีวิธีวิเคราะห์แยกชนิดและปริมาณของยาแต่ละไอโซเมอร์ จะช่วยในการค้นคว้าวิจัยเพื่อพัฒนายาให้มีประสิทธิภาพ และมีประโยชน์ทางนิติเวชศาสตร์ในการตรวจดูว่า มีการใช้ยาอย่างผิดกฎหมายหรือไม่

คำสำคัญ : ไอโซเมอร์ แอมเฟตามีน เมทแอมเฟตามีน เอฟีดรีน เอ็กซ์ตาซี

บทนำ

ยาเสพย์ติดจัดเป็นปัญหาในสังคมไทยมาเป็นเวลาช้านาน เริ่มจากการใช้ฝิ่น ซึ่งมีองค์ประกอบสำคัญคือ มอร์ฟีน (morphine) เพื่อช่วยในการระงับปวด (analgesic) และทำให้เคลิ้มหลับ (narcotic) จนเกิดมีผู้ติดยา สร้างปัญหาต่อตัวผู้เสพเอง และต่อสังคมโดยรวม เฮโรอีน (heroin) ซึ่งเป็นยาสกัด และ แปรรูปจากฝิ่น (semi-synthetic opiate) มีศักยภาพ (potency) ในการระงับปวดมากกว่ามอร์ฟีนถึงสามเท่า ได้เข้ามาในสังคมไทย และเป็นสาเหตุให้มีผู้เสียชีวิตจากการใช้ยาเกินขนาด (overdose) จนทำให้ยาชนิดนี้ถูกกำหนดให้เป็นยาเสพย์ติดให้โทษประเภทที่ 1 ในกฎหมายไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2522 (สุพัฒน์, 2536) การปราบปรามอย่างหนักทำให้การซื้อขายเป็นไปได้ยากขึ้น และราคาสูงขึ้น ทำให้ยาเสพย์ติดชนิดอื่นเข้ามาเป็นที่นิยมใช้ทดแทน ได้แก่ สารระเหยจำพวกทินเนอร์ กัญชา และ ยาบ้า แม้ผลที่ได้รับจากยาและสารเสพย์ติดเหล่านี้จะไม่เหมือนกับยาฝิ่น แต่สามารถชักนำให้เกิดการติดยา (drug addiction) ได้เหมือนกันเพราะมีผลให้เกิดภาวะสุขสบาย (euphoria)

ยาบ้า หรือ บางที เรียกว่า ยาขยัน หมายถึง amphetamine และ methamphetamine ซึ่งพบว่ามีการระบาดใช้ในตลาดมืดปะปนกันไปขึ้นกับช่วงเวลาและภูมิประเทศ ได้มีการระบาดใช้ในหลายแวดวงในสังคมไทย ทั้งในกลุ่มสตรีที่ต้องการรักษาทรวดทรง ในกลุ่มผู้ใช้แรงงานที่ต้องการให้ร่างกายตื่นตัวและทำงานได้นานขึ้น และกลุ่มนักเรียน-นักศึกษาที่ต้องการเวลาในการเตรียมสอบเพิ่มขึ้นในยามกลางคืน ผลเสียจากการเสพยาบ้าทั้งต่อตัวผู้เสพและต่อสังคมมีปรากฏให้พบเห็นบ่อยขึ้น จนทำให้ยาบ้าถูกขึ้นทะเบียนเป็นยาเสพย์ติดให้โทษประเภทที่ 1 คล้ายกับเฮโรอีน ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 135 ปี 2539 ซึ่งหมายถึงเป็นการเพิ่มบทลงโทษผู้เสพ และผู้มีไว้ในครอบครอง

เอฟีดรีน (ephedrine) สามารถถูกนำมาใช้เป็นสารตั้งต้นในการผลิต methamphetamine (Skinner, 1990) ทำให้อาจพบปะปนในเม็ดยาบ้าที่ผ่านขบวนการผลิตอย่างไม่สมบูรณ์ หรือ อาจถูกใช้เป็นส่วนประกอบในการอัดเม็ดยาบ้าเพื่อลดต้นทุนการผลิต หรือ บางครั้งอาจถูกนำมาขายในตลาดมืดในชื่อของ "ยาบ้า" ดังเช่นที่เคยมีรายงานทั้งในประเทศไทย (ชนิดา และคณะ, 2540; พิลาศลักษณ์ และคณะ, 2541) และในต่างประเทศ (Morgan and Kagan, 1978) ผู้ใช้อาจไม่สามารถรับรู้ถึงการปลอมปนนี้ได้ เพราะทั้งเอฟีดรีนและยาบ้า มีผลต่อระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system, PNS) คล้ายกัน คือทำให้หัวใจเต้นเร็ว (bradycardia) และ ความดันโลหิตสูงขึ้นเนื่องจากหลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) แต่ผลทางด้านอารมณ์ ความคิด และการแสดงออกจะไม่เท่ากัน เนื่องจากยาบ้าสามารถก่อให้เกิดผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system, CNS) ได้มากกว่า ซึ่งมีผลให้ผู้เสพเกิดอาการตื่นตัว ไม่ง่วง และเบื่ออาหาร สำหรับภาวะสุขสบายที่ได้รับจากการเสพยาบ้า เมื่อเสพเป็นเวลานาน ผู้เสพจะไม่เกิดความรู้สึกสุขสบายเช่นที่เคยได้รับ เนื่องจากร่างกายเกิดภาวะดื้อต่อฤทธิ์ยา (tolerance) การใช้เอฟีดรีน หรือ ยาบ้า จึงไม่มีความแตกต่างในฤทธิ์ด้านนี้สำหรับผู้ใช้ยาบ้าเป็นเวลานาน (Cho and Wright, 1987; Miller *et al.*, 1989)

ยาอี ที่รู้จักกันมักหมายถึงยา Ecstasy หรือ MDMA (3,4-methylene dioxymethamphetamine, Adam) แต่ในที่นี้จะมีความหมายรวมถึงยา MDA (3,4-methylene dioxyamphetamine) และ MDEA (3,4-methylene dioxyethylamphetamine, Eve) และจะเรียกรวมๆว่า "ยากลุ่ม MDA" เป็นยาที่ถูกออกแบบ (designer drug) เพื่อนำไปใช้แทนยาบ้าซึ่งเป็นยาเสพย์ติดควบคุม ทำให้สามารถหลีกเลี่ยงความผิดทางกฎหมายได้ โดยเฉพาะในช่วงแรกที่ถูกนำออกมาใช้ (Henderson, 1988) เป็นยาที่นิยมใช้มากในแถบยุโรป และเชื่อว่ามีการนำมาใช้ในประเทศไทยด้วย ยากลุ่มนี้สามารถกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางได้คล้ายคลึงกับยาบ้า ทำให้ผู้เสพตื่นตัว กระฉับกระเฉง ไม่ง่วง และมีความรู้สึกสุขสบาย นอกจากนี้ยากลุ่ม MDA ยังก่อให้เกิดอาการประสาทหลอน ซึ่งไม่พบจากผลของยาบ้า ผู้ใช้ยากลุ่ม MDA จะรู้สึกว่าตนเองแข็งแรงกว่าผู้อื่น หลงตนเองว่ามีความเป็นเลิศเหนือใครๆ ทำให้รู้สึกสงสารผู้อื่น มักแสดงความรู้สึกเห็นใจผู้อื่นออกมาทั้งทางปฏิบัติและคำพูด ทำให้มีผู้เรียกยากลุ่มนี้ว่า "Love drug" โทษภัยของการใช้ยากลุ่มนี้มีปรากฏเป็นข่าวในประเทศแถบยุโรป ที่มีการนำยานี้ไปใช้ในงานเต้นรำโต้รุ่งแบบบ้าคลั่ง (rave party) ผู้เสพถึงกับเสียชีวิตเนื่องจากกล้ามเนื้อลายถูกทำลาย (rhabdomyosis) ตับอักเสบอย่างรุนแรง (fuminant hepatitis) และ หัวใจล้มเหลว (cardiac arrest) (Richards and Borgstedt, 1971; Cimbura, 1972; Lukaszewski, 1979; Poklis *et al.*, 1979; Dowling *et al.*, 1987; Bost, 1988; Forrest *et al.*, 1994; Balanzo *et al.*, 1996; Cox and Williams, 1996; Fidler *et al.*, 1996; Fineschi and Masti, 1996; Iwersen and Schmoldt, 1996; Tsatsakis *et al.*, 1997; Arimany *et al.*, 1998) คาดว่าเกิดจากการทำงานมากเกินไปของอวัยวะเหล่านี้ และจากการขาดการพักผ่อน

ที่กล่าวมาข้างต้น เป็นการมองฤทธิ์ของยาโดยรวม แต่หากพิจารณาตามโครงสร้างโมเลกุล (molecular structure) จะพบว่ายาแต่ละชนิดข้างต้น แท้จริงประกอบด้วยสารเคมีอย่างน้อยสองชนิด ที่มีความแตกต่างกันในแง่ของกลไกการออกฤทธิ์และผลต่อร่างกาย ในบทความฉบับนี้ จะได้นำความสำคัญทั้งในแง่เภสัชวิทยา พิษวิทยา และ นิติเวชศาสตร์ของไอโซเมอร์ของยาบ้า เอฟีดรีน และ ยาอี มาเป็นตัวอย่าง

ไอโซเมอร์กับการออกฤทธิ์

หากพิจารณาจากโครงสร้างโมเลกุลของยาบ้า เอฟีดรีน และ ยาอี จะพบว่า คาร์บอน (carbon) ตัวที่ติดกับกลุ่มเอมีน (amine) มีกลุ่มที่แตกต่างกันมาเกาะทั้งสี่แขน (รูปที่ 1) ทำให้คาร์บอนตัวนี้เป็น asymmetric หรือ chiral carbon ซึ่งเมื่อพิจารณาการเรียงตัวของอะตอมของโมเลกุลยาเหล่านี้แบบสามมิติ (กว้าง-ยาว-ลึก) จะพบว่า มีโมเลกุลที่แตกต่างกันสองชนิด ซึ่งสามารถหักเหแสงแนวราบ (plane polarized light) ที่ผ่านทะลุโมเลกุลต่างกัน ตัวหนึ่งหักเหทิศทางของแสงในทางตามเข็มนาฬิกา (clockwise) เรียกว่าเป็น d-isomer (d-มาจากภาษาลาติน "dextro" แปลว่าทางขวา) หรือ (+)-form อีกตัวหนึ่งหักเหแสงในทิศทวนเข็มนาฬิกา (counter clockwise) เรียกว่า l-isomer (l- มาจากภาษาลาติน "levo" แปลว่าทางซ้าย) หรือ (-)-form

ไอโซเมอร์ทั้งสองไม่สามารถจัดวางซ้อนทับกันได้ (non-superimposable) แต่จะประพฤติตัวเป็นภาพในกระจกเงาของกันและกัน (mirror images) (Ariens, 1984; Williams and Lee, 1985; Wainer and Marcotte, 1993)

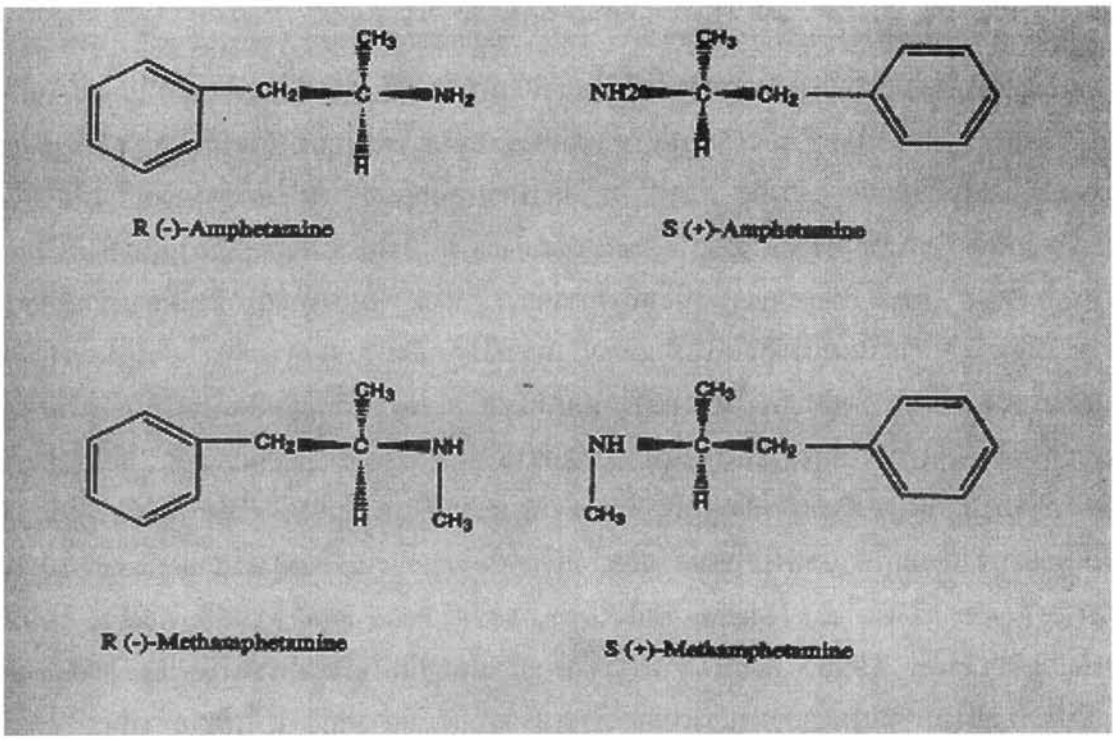


Figure 1 Molecular Structure of d- and l-Isomers of Amphetamine and Methamphetamine

เมื่อถูกนำเข้าสู่ร่างกาย ไอโซเมอร์ของยาเหล่านี้จะลอยตัวในเชิงสามมิติ ทำให้เกิดความแตกต่างในการทำปฏิกริยากับสารเคมีในร่างกาย เช่นเอนไซม์ (enzyme) หรือ ในการจับกับตัวรับบนผิวเซลล์ (receptor) ผลคือทำให้ยาแต่ละไอโซเมอร์ออกฤทธิ์ได้ต่างกัน และ ถูกขจัดออกจากร่างกายด้วยอัตราเร็วไม่เท่ากัน ไอโซเมอร์ทั้งสองอาจเลือกออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งต่างกัน ซึ่งอาจก่อให้เกิดการเสริมฤทธิ์ (synergism or addition) หรือ หักล้างฤทธิ์กัน (antagonism) และในบางกรณีไอโซเมอร์หนึ่งอาจมีฤทธิ์ในการรักษาโรค ขณะที่อีกไอโซเมอร์ก่อให้เกิดผลที่ไม่พึงปรารถนา (adverse effects) หรือเป็นพิษต่อร่างกาย (Ariens, 1984; Williams and Lee, 1985; Drayer, 1986; Drayer, 1988; Konig, 1988; Levy and Boddy, 1991; Aboul-Enein and Basha, 1997)

ในด้านการเสพติด ไอโซเมอร์หนึ่งอาจมีผลให้เกิดการติดยา (drug addiction) ขณะที่อีกไอโซเมอร์หนึ่งไม่ก่อให้เกิดการติดยา จากผลการศึกษาพบว่า d-isomer ของยาบ้า มีฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางมากกว่า l-isomer ประมาณ 5-8 เท่า ขณะที่ l-isomer ออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนปลายได้สูงกว่า d-isomer (Swanson *et al.*, 1943; Roth *et al.*, 1954; Taylor and Snyder, 1970; Miller *et al.*, 1989; Nichols, 1994; Baselt and Cravey, 1995; Jirovsky *et al.*, 1998) ผลการศึกษานี้ ทำให้บริษัทผู้ผลิตยาในประเทศสหรัฐอเมริกาลงทุนผลิตยาบ้าในรูปของไอโซเมอร์บริสุทธิ์ เพื่อใช้ในการรักษาโรคแต่ละชนิด โดย d-amphetamine (Dexedrine) และ d-methamphetamine (Desoxyn) ถูกผลิตขึ้นใช้ในการรักษาภาวะซึมเศร้า (depression) โรคเหงาหลับ (narcolepsy) และ โรคอ้วน (obesity) ในลักษณะของสารควบคุมประเภทที่ 2 (controlled substance schedule 2) กล่าวคือ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมดูแลอย่างใกล้ชิดของแพทย์ เพื่อไม่ให้เกิดภาวะติดยา ขณะที่ l-form ของ methamphetamine ถูกนำไปใช้เป็นองค์ประกอบของยารักษาอาการคัดจมูก (nasal congestion) ในชื่อทางการค้าว่า "Vick" ซึ่งสามารถหาซื้อได้ตามร้ายขายยาทั่วไปในสหรัฐอเมริกาโดยไม่ต้องใช้ใบสั่งแพทย์ เพราะไม่ถูกจัดเป็นสารควบคุม ส่วนในตลาดมืดนั้น เนื่องจากเป็นการผลิตอย่างไม่ถูกต้องตามกฎหมาย และส่วนใหญ่ผู้ผลิตเป็นผู้ที่ไม่ใช่เภสัชกร และการผลิตมักดำเนินไปอย่างรีบเร่ง เพื่อนำออกขายให้รวดเร็วและเป็นจำนวนมาก ทันต่อความต้องการของผู้เสพติด ผู้ผลิตจึงเลือกใช้วิธีที่ทำได้ง่าย สะดวก และต้นทุนต่ำที่สุด ทำให้ยาที่ผลิตได้ไม่มีคุณภาพ และอยู่ในรูปของไอโซเมอร์ผสม ที่เรียกว่า racemic mixture หรือ racemate (50:50 ของ d-isomer : l-isomer) (Morgan and Kagan, 1978; Puder *et al.*, 1988; Kikura, 1992; Baselt and Cravey, 1995) ดังนั้น การตรวจวิเคราะห์แยกชนิดไอโซเมอร์ของ methamphetamine จึงมีประโยชน์ในทางกฎหมายของประเทศสหรัฐอเมริกา กล่าวคือ ผู้ที่ใช้ยาอย่างถูกต้องตามกฎหมายควรตรวจพบเฉพาะไอโซเมอร์ใดไอโซเมอร์หนึ่งขึ้นกับชนิดของยาที่ใช้ การตรวจพบทั้งสองไอโซเมอร์พร้อมกัน บ่งบอกถึงการใช้ยาที่ผลิตในตลาดมืด การตรวจแยกชนิดของไอโซเมอร์ของยาบ้า สามารถทำได้หลายวิธี คือวิธี HPLC (high performance liquid chromatography) (Palfrey and Labib, 1996; Herraez-Hernandez *et al.*, 1997) และ วิธี GC (gas chromatography) (Cody, 1992; Wu *et al.*, 1992) รูปที่ 2 แสดงผลการแยกไอโซเมอร์ของยาบ้าโดยใช้ GC (Cody and Schwarzhoff, 1993) ถึงแม้ว่ายาบ้าจะเป็นที่รู้จักในสังคมไทยมาช้านาน แต่ไม่พบข้อมูลเกี่ยวกับคุณสมบัติเชิงไอโซเมอร์และการนำมาใช้ประโยชน์ในการรักษาโรคของยาบ้าในประเทศไทย ซึ่งอาจเป็นสาเหตุให้กฎหมายไทยกำหนดให้ยาบ้าเป็นยาเสพย์ติดประเภทที่ 1 คือไม่มีประโยชน์ในทางการแพทย์โดยสิ้นเชิง ขณะที่ในกฎหมายของประเทศสหรัฐอเมริกาจัดยาบ้าเป็นสารควบคุมประเภทที่ 2 คือยังมีประโยชน์ในทางการแพทย์บ้าง

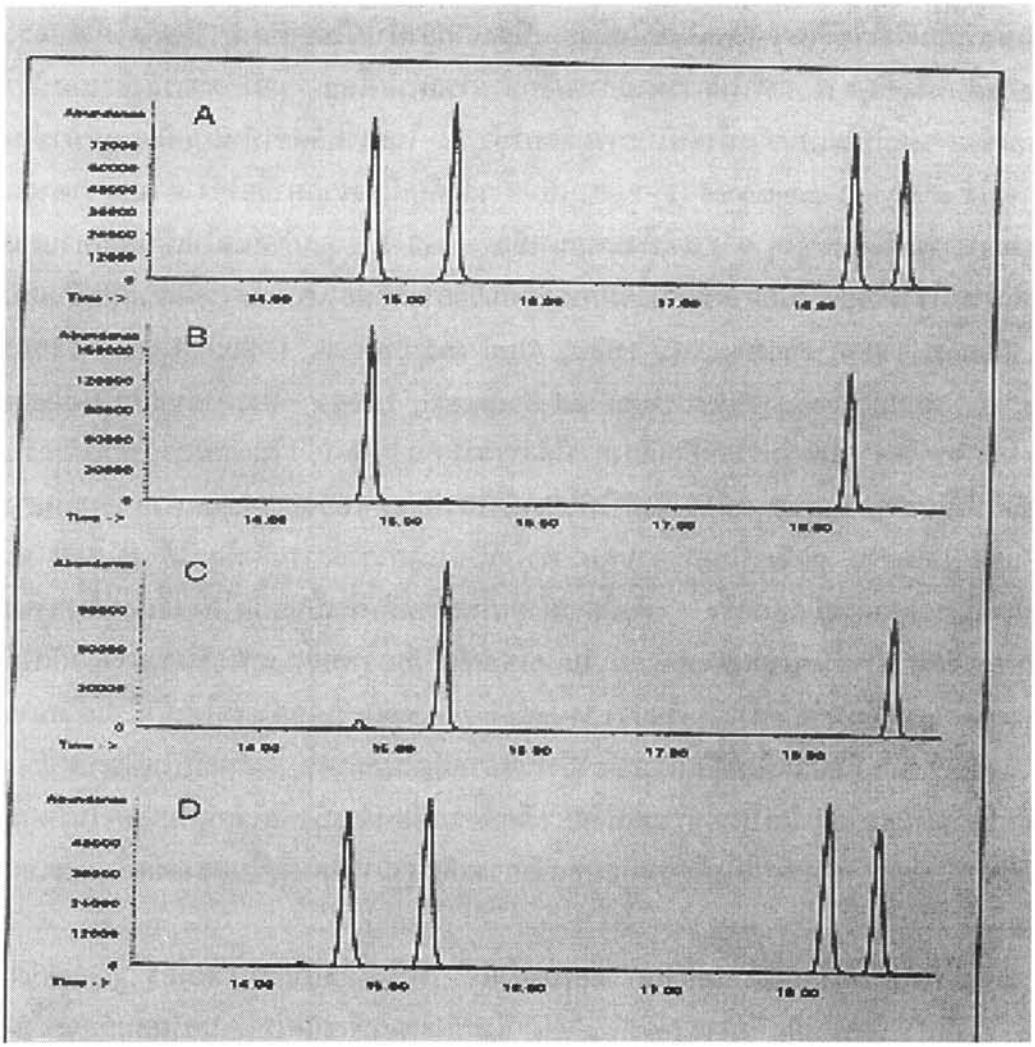


Figure 2 Gas Chromatographic Separation of d- and l-Isomers of Amphetamine and Methamphetamine (Cody and Schwarzhoff, 1993) [Elution order is l-amphetamine, d-amphetamine, l-methamphetamine, and d-methamphetamine (A) Standard containing d,l-Amphetamine and d,l-methamphethamine, (B) Control containing l-Amphetamine and l-methamphetamine (C) Control containing d-Amphetamine and d-methamphetamine (D) Control containing d,l-Amphetamine and d,l-methamphethamine]

ผู้เสพติดยาบ้า โดยแท้ที่จริงแล้วแสวงหาผลของ d-isomer อันได้แก่ ความรู้สึกสุขสบาย ความกระฉับกระเฉง กระปรี้กระเปร่า ไม่ง่วงนอน และไม่อยากอาหาร แต่หากเสพยาบ้าที่ผลิตในรูปของไอโซเมอร์ผสมก็จะได้รับ l-form เข้าไปด้วย เนื่องจากยาบ้าไม่ใช่ยาที่สามารถสกัดได้โดยตรงจากพืชอย่างฝิ่นหรือกัญชา ทำให้การห้ามการผลิตสามารถทำได้โดย จำกัดการสั่งซื้อและมีไว้ครอบครองซึ่งสารเคมีที่ใช้เป็นสารตั้งต้นในการผลิตยาบ้า ในการผลิตยาบ้าแบบผิดกฎหมายในระยะแรกจะใช้ phenyl-2-propanone (P-2-P) เป็นสารตั้งต้นเนื่องจากหาซื้อได้ง่าย และ ราคาถูก รวมทั้งขั้นตอนการผลิตที่ไม่ยุ่งยาก แต่ระยะต่อมาเมื่อ P-2-P ถูกกำหนดให้เป็นสารควบคุม ไม่สามารถนำมาใช้ได้ง่าย ในตลาดมืดจึงได้มีการคิดค้นวิธีการผลิตยาบ้าจากสารตั้งต้นชนิดอื่นเช่น เอฟีดรีน (Soine, 1986; Puder *et al.*, 1988; Allen and Cantrell, 1989; Skinner, 1990; Kikura *et al.*, 1992; Cooke, 1994; Segal and Kuczenski, 1994) สารตั้งต้นชนิดใหม่อย่างเอฟีดรีน นอกจากจะช่วยให้สามารถหลีกเลี่ยงการใช้สารควบคุม P-2-P (ในระยะแรก ๆที่เอฟีดรีนยังไม่ถูกจัดให้เป็นสารควบคุม) แล้ว ยังทำให้ได้ยาบ้าในรูปของ 100% d-form ด้วย ปัจจุบันทั้ง P-2-P และ เอฟีดรีน ถูกจัดเป็นสารควบคุม ทำให้เป็นไปได้ว่าวิธีการผลิตโดยใช้ P-2-P จะกลับมาเป็นที่นิยมในตลาดมืดอีกครั้ง ทั้งนี้สารตั้งต้นในการผลิตจะเป็นชนิดใดคงขึ้นอยู่กับความยากง่ายในการจัดหาสารนั้น ๆในแต่ละท้องถิ่น ในแถบเอเชีย มีการพบว่า เอฟีดรีนสามารถสกัดได้จากพืชตระกูล *Ephedra* หรือ ที่ชาวจีนเรียกว่า Mahuang (Andrews, 1995) ทำให้เป็นไปได้ว่าอาจมีการสกัดเอฟีดรีนจากพืชชนิดนี้มาสังเคราะห์ยาบ้าในตลาดมืดในอนาคต สำหรับในประเทศไทย วิธีการผลิตที่เป็นที่นิยมใช้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด อีกทั้งระเบียบการบังคับใช้กฎหมายยังไม่รัดกุมเหมือนในต่างประเทศ ทำให้เป็นไปได้ว่าเกือบทุกวิธีการผลิตสามารถพบได้ในตลาดมืดในประเทศไทย

ผลที่ไม่พึงปรารถนาของ l-form ของยาบ้าคือ ทำให้เกิดอาการปวดท้อง (stomach cramping) และ หัวใจเต้นผิดจังหวะ (tachycardia) ซึ่งผู้ที่เสพยาบ้าชนิดไอโซเมอร์ผสมมักจะต้องหยุดใช้ยาเป็นพัก ๆ เนื่องจากอาการดังกล่าว อาการเหล่านี้จะไม่พบในผู้ที่เสพยาบ้าชนิด d-form ทำให้ผู้เสพสามารถเสพได้เรื่อย ๆจนอาจถึงภาวะมากเกินขนาด (overdose) ได้ ซึ่ง d-form ของยาบ้าที่ขนาดสูงมากจะก่อให้เกิดอาการชัก (convulsion) และภาวะอุณหภูมิร่างกายสูงคล้ายเป็นไข้ (hyperthermia or hyperpyrexia) อันเป็นสาเหตุให้เกิดการเสียชีวิต (Kalant and Kalant, 1975; Miller *et al.*, 1989; Gibb *et al.*, 1994; Nichols, 1994; Ricaurte *et al.*, 1994; Segal and Kuczenski, 1994; USDOJ, 1996; NIDA, 1998)

อันตรายของการมียาบ้าที่ผลิตทั้งในรูปไอโซเมอร์ผสมและที่ผลิตในรูปของ d-form ปนกันในตลาดมืดคือ การที่ผู้เสพอาจได้รับผลของ d-form มากเกินขนาด เนื่องจากการเสพอย่างผิดกฎหมาย ผู้เสพจะกำหนดขนาด(dose) ที่ใช้เอง โดยอ้างอิงถึงจำนวนที่เคยรับเช่น 2 เม็ด อีกทั้งยาที่ขายในตลาดมืดจะไม่มีฉลากบ่งบอกถึงองค์ประกอบที่มีในยาที่ใช้แต่ละครั้ง หากในครั้งแรก ๆ ผู้เสพได้ยาในรูปของไอโซเมอร์ผสม ปริมาณ d-isomer จะเป็นเพียงครึ่งหนึ่งของจำนวนยาทั้งหมด

ที่ได้รับ ส่วนอีกครึ่งหนึ่งเป็น l-isomer หากในครั้งถัดไปผู้เสพได้รับยาที่เป็น 100% d-form ซึ่งมีปริมาณ d-form เกือบเท่ากับจำนวนยาทั้งหมดที่รับเข้าไป หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งว่า ในจำนวนยาที่รับเข้าไปเท่ากับที่เคยรับจะมี d-form มากกว่าถึงหนึ่งเท่าตัว ทำให้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะชัก และ hyperthermia ได้มากขึ้น

มีการศึกษาผลในระยะยาวของ d-form ของยาบ้า พบว่า สามารถทำลายเซลล์ประสาทชนิดที่ผลิตสาร dopamine (dopaminergic neuron) ซึ่งใช้เป็นตัวนำส่งสัญญาณประสาทของก้านสมอง (cerebellum) ที่ควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกาย ทำให้ผู้เสพเกิดอาการมือกระตุกและสั่น (tremor) มีการกระตุกของกล้ามเนื้ออย่างที่ไม่สามารถควบคุมได้ (ataxia) คล้ายอาการที่เรียกว่า Parkinson's disease นอกจากนี้ ผู้เสพยาบ้าเป็นเวลานาน จะมีอาการโรคจิต (amphetamine psychosis) คล้ายภาวะจิตเภท (schizophrenia) มีความหวาดระแวง กลัวถูกทำร้าย เห็นภาพและเสียงที่ไม่มีจริง (Choi, 1992; Segal and Kuczenski, 1994; Ricaurte *et al.*, 1994; Gibb *et al.*, 1994; Kuczenski *et al.*, 1995) ก่อให้เกิดปัญหาทางสังคมมากมาย เช่นการจับตัวประกัน ดังที่เห็นบนหน้าหนังสือพิมพ์ อาการเหล่านี้ไม่ได้เกิดกับผู้ที่เริ่มใช้ยา จึงไม่ใช่เป็นฤทธิ์โดยตรงของยา เช่นที่พบในยาหลอนประสาทอย่าง mescaline และ LSD (lysergic acid diethylamide) แต่เกิดขึ้นมาภายหลังจากที่ใช้ยาเป็นเวลานาน จึงน่าจะเกิดจากกลไกอื่น รวมทั้งจากการทำลายเซลล์ประสาทบางอย่างที่ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

สำหรับเอฟีดรีน และยาที่มีโครงสร้างคล้ายเอฟีดรีนที่เรียกว่า pseudo-ephedrine จัดว่ามีความปลอดภัยในการใช้มากกว่ายาบ้า pseudo-ephedrine มีความปลอดภัยมากที่สุด ยังไม่เคยมีรายงานการตายจากการใช้ยาชนิดนี้มากเกินขนาด และในปัจจุบัน pseudo-ephedrine ยังคงเป็นยาที่วางขายตามท้องตลาด เพื่อบรรเทาอาการหวัดคัดจมูกในหลาย ๆประเทศ เอฟีดรีนมีผลต่อการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งมีรายงานการตายจากการใช้ยานี้เกินขนาด (Snook *et al.*, 1992; Bruno *et al.*, 1993; Backer *et al.*, 1997) เอฟีดรีนถูกจัดเป็นสารควบคุมในประเทศอเมริกา และ ในหลาย ๆประเทศรวมทั้งในประเทศไทย ไม่ใช่เนื่องจากสาเหตุที่ทำให้เกิดการตาย แต่เป็นเพราะเป็นยาที่สามารถนำไปใช้เป็นสารตั้งต้นในการผลิตยาบ้าชนิด methamphetamine ได้ การผลิต methamphetamine ที่ถูกสุขลักษณะจากเอฟีดรีน จะทำให้ได้ 100% d-form ในรูปที่สามารถสูบได้ (smokable form) ซึ่งมีลักษณะคล้ายเกล็ดน้ำแข็ง (รูปที่ 3) จึงมีชื่อเรียกว่า "ice" ปัจจุบันเพื่อเป็นการต่อต้านการใช้ยาบ้า จึงมีผู้เรียกยาบ้าใหม่ว่า "fire" ซึ่งหากพิจารณาดูอาจคล้ายกับในสังคมไทยที่เปลี่ยนจาก ยาม้า หรือ ยาขยัน เป็น ยาบ้า เพื่อเตือนสติผู้เสพถึงโทษที่จะได้รับจากการใช้ยานี้ และหากพิจารณาถึงรูปลักษณะ วัตถุดิบที่ใช้ ขบวนการผลิต และ สารปนปลอมที่ผู้ผลิตในตลาดมืดในประเทศไทยใช้ จะเห็นว่า ผู้เสพยาบ้าในประเทศไทย มีความเสี่ยงต่อการได้รับพิษภัยค่อนข้างสูงตามไปด้วย

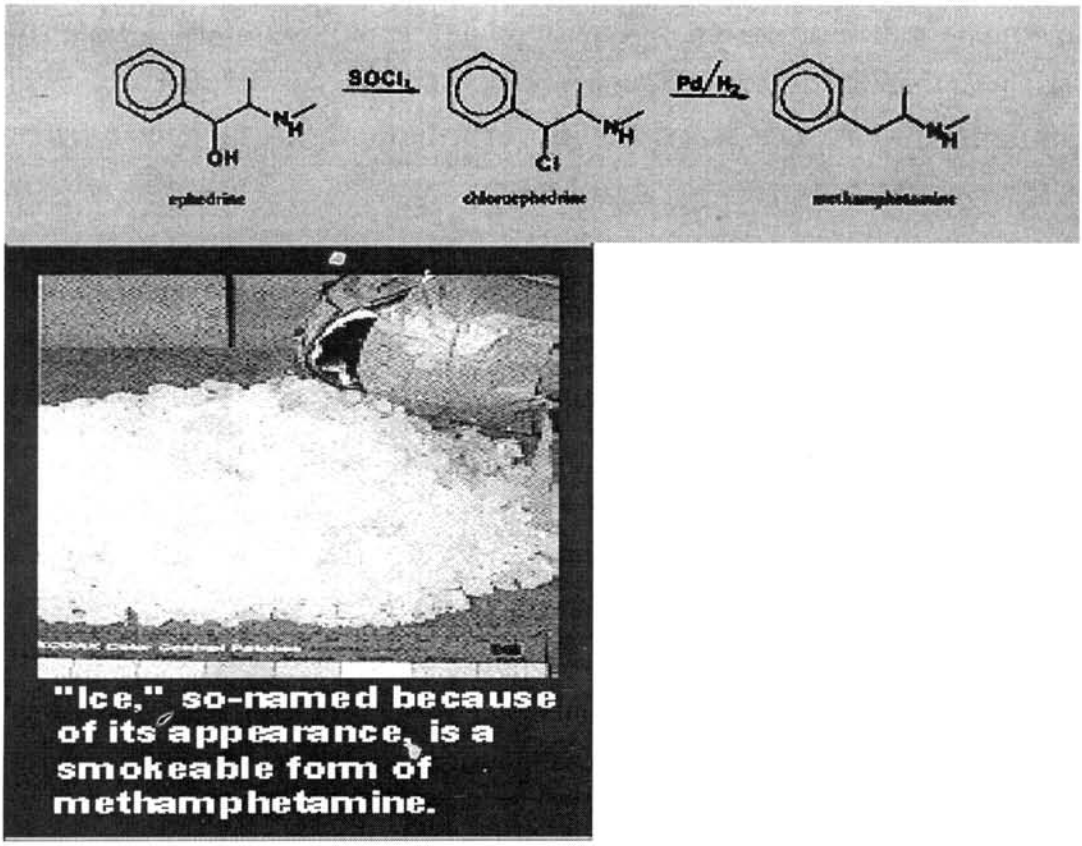
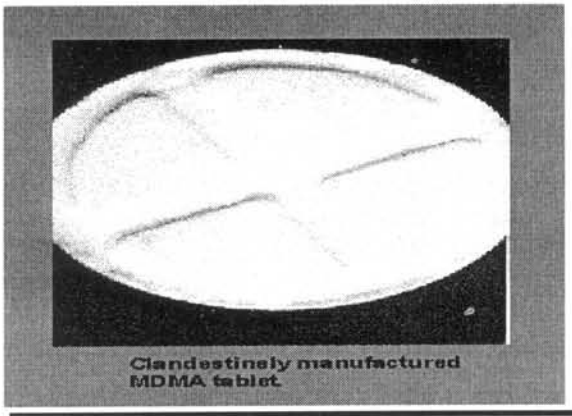


Figure 3 Smokable Methamphetamine or "Ice" (NIDA, 1998)

ยาอี จัดเป็นยาเสพย์ติดที่ค่อนข้างอันตราย ในปัจจุบันวิธีการตรวจวิเคราะห์หาระดับยากลุ่มนี้ในปัสสาวะและเลือดของผู้เสพยังไม่เป็นที่แพร่หลายแม้กระทั่งในประเทศอเมริกาและยุโรป ทำให้ขาดพยานหลักฐานที่สำคัญในการจับกุมผู้ที่สงสัยว่าได้เสพยากลุ่มนี้เข้าไป แม้อาการแสดงจะบ่งชี้ว่าได้ใช้ยานี้ ซึ่งต่างจากกรณีของยาบ้า การพัฒนาหลักการและน้ำยาตรวจวิเคราะห์หาปริมาณยากลุ่มนี้เป็นไปอย่างค่อนข้างช้า เชื่อว่าเป็นเพราะยากลุ่มนี้ยังไม่เป็นที่นิยมใช้มากนักและไม่ใช่ปัญหาร้ายแรงในประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งเป็นที่ตั้งของบริษัทผู้ผลิตเครื่องมือและน้ำยาตรวจวิเคราะห์ส่วนใหญ่ ยากลุ่มนี้จัดเป็นยากระตุ้นประสาทที่นิยมใช้เฉพาะกลุ่มคน คือนิยมใช้เพื่อการสันทนาการ (recreation) ใช้มากในกลุ่มวัยรุ่น ตามสถานเริงรมย์ และ งานเต้นรำ อาการประสาทหลอนจากฤทธิ์ของยา MDMA ประกอบกับบรรยากาศรอบข้างขณะเสพ (setting environment) ทำให้ผู้เสพจินตนาการราวกับว่าอยู่บนสวรรค์ ทำให้มีผู้ขนานนามยาชนิดนี้ว่า 'Ecstasy, XTC, or X' (รูปที่ 4) จากการศึกษาพบว่า อาการประสาทหลอนของยากลุ่มนี้เกิดจาก l-form ของยา เชื่อว่าส่วนที่ออกฤทธิ์คือส่วน methylenedioxy ที่มีความคล้ายคลึงกับที่พบในโมเลกุลของ mescaline ส่วน d-form มีฤทธิ์กระตุ้นประสาทส่วนกลางคล้ายยาบ้า (Moore, 1999)

ในระบบประสาท ยากลุ่ม MDA นี้นอกจากจะออกฤทธิ์ที่ dopaminergic neuron แล้วยังออกฤทธิ์ที่เซลล์ประสาทชนิดที่ผลิตสาร serotonin (serotonergic neuron) ที่ควบคุมสภาวะทางอารมณ์ด้วย ผลจากการใช้ยากลุ่มนี้ระยะยาว นอกจากจะเกิดความผิดปกติคล้ายที่พบในผู้เสพยาบ้าแล้ว Fischer และ คณะ (1995) ยังพบว่า ยากลุ่มนี้ทำอันตรายกับ serotonergic neuron ด้วย (รูปที่ 4) ผลที่แสดงออกมาคือ ผู้เสพจะมีความไม่คงที่ทางอารมณ์ หงุดหงิด ฉุนเฉียว ก้าวร้าวได้ง่าย รวมทั้งมีภาวะความจำเสื่อม เนื่องจากยากลุ่มนี้ยังไม่เคยประสพความสำเร็จในการนำมาใช้เป็นยารักษาโรคอย่างเช่นยาบ้า และไม่เคยมีการนำมาใช้อย่างถูกต้องตามกฎหมาย เป็นยาที่ค่อนข้างใหม่เมื่อเทียบกับยาบ้า จึงไม่เคยได้รับการปรับปรุงวิธีการผลิต ยาอีที่ผลิตขึ้นมาจึงพบเฉพาะที่เป็นไอโซเมอร์ผสม ไม่พบที่เป็นไอโซเมอร์อิสระ และเนื่องจากไอโซเมอร์ทั้งสองของยากลุ่มนี้ก่อให้เกิดผลอันพึงปรารถนาต่อผู้เสพติด ผลจากทั้งสองไอโซเมอร์อาจเป็นปัจจัยให้เกิดการติดยา และอาจเป็นอีกเหตุผลหนึ่งที่ไม่มีผู้สนใจที่จะสังเคราะห์แยกไอโซเมอร์ของยากลุ่ม MDA นี้



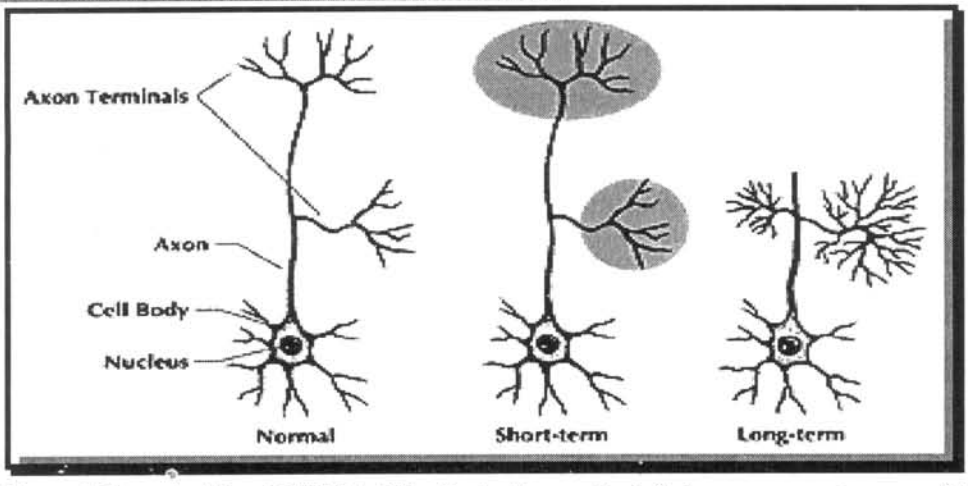


Figure 4 Neurotoxicity of MDMA. [The illustration on the left shows a normal neuron. The shaded area in the middle illustration shows the axon terminals of the neuron that are damaged by MDMA. The illustration on the right shows how, 12-18 months after being damaged by MDMA, serotonin-producing nerve fibers have regrown excessively in some areas and not at all in others.] (Fischer *et al.*, 1995)

ความสำคัญของการตรวจแยกไอโซเมอร์

การตรวจแยกไอโซเมอร์ของยามีการทำกันมากในงานวิจัย โดยเฉพาะยาที่ใช้ในการรักษาโรค เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจเลือกผลิตยาเฉพาะไอโซเมอร์ใดไอโซเมอร์หนึ่งหรือในรูปของไอโซเมอร์ผสม โดยคำนึงถึงค่าใช้จ่ายกับผลดี-ผลเสียที่จะเกิดขึ้นกับผู้ใช้ยา (cost-effective) ตัวอย่างที่น่าสนใจและเป็นการเริ่มต้นที่นำไปสู่ความสนใจในไอโซเมอร์ของยาคือ ยา Thalidomide ยาชนิดนี้เคยมีการนำมาใช้เป็นยาลดอาการคลื่นไส้-อาเจียนในสตรีตั้งครรภ์ แล้วพบว่าเป็นสาเหตุให้ทารกที่คลอดออกมามีความพิการ แขน-ขาไม่พัฒนาตามปกติตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดา (teratogenic effect) ทำให้มีการห้ามใช้ยาชนิดนี้ การศึกษาพบว่า เฉพาะ l-isomer ของยาชนิดนี้เท่านั้นที่ก่อให้เกิดความผิดปกติในการพัฒนาของทารกในครรภ์ d-form มีฤทธิ์ในการรักษาโรค (Fabro *et al.*, 1967) หลังจากนั้นได้มีการนำความสำคัญของไอโซเมอร์ของยาตัวอื่น ๆไปใช้ประกอบในการตัดสินใจเลือกผลิตยาเฉพาะไอโซเมอร์เช่น levo-dopa หรือ l-dopa สำหรับรักษา Parkinson's disease, d-propoxyphene (Darvon) ใช้เป็นยาแก้ปวด และ l-propoxyphene (Novrad) ใช้เป็นยาแก้ไอ (Drayer, 1986) เป็นต้น การศึกษาวิจัยเหล่านี้จะไม่สามารถทำได้หากขาดเครื่องมือและหลักการตรวจแยกชนิดและปริมาณของไอโซเมอร์ของยาทั้งจากตัวยาโดยตรงและจากสิ่งส่งตรวจของสัตว์ทดลองและของคนที่ได้รับยานั้น ๆ

ในทางนิติเวชศาสตร์ ดังได้กล่าวไว้ข้างต้นในกรณีของยาบ้าที่สามารถผลิตได้จากสารตั้งต้นหลายชนิด อันมีผลให้ยาที่ได้มีทั้งในรูปไอโซเมอร์อิสระ และในรูปไอโซเมอร์ผสม ในอดีตเนื่องจากวิธีการผลิตอย่างถูกกฎหมายกับอย่างผิดกฎหมายของสหรัฐอเมริกามีความแตกต่าง ทำให้การใช้ยาบ้าอย่างถูกกฎหมายจะตรวจพบเฉพาะไอโซเมอร์ใดไอโซเมอร์หนึ่ง ขณะที่การใช้อย่างผิดกฎหมายจะทำให้ตรวจพบทั้งสองไอโซเมอร์ วิธีการตรวจอย่างง่าย เช่นวิธีที่อาศัยหลักการทำปฏิกริยาและวัดเทียบสี (หรือที่เคยได้ยินกันว่า "ตรวจปัสสาวะสีม่วง") หากผลเป็นบวก ผู้ถูกจับอาจอ้างได้ว่าใช้ยาบ้าชนิด l-form ที่สามารถให้ผลบวกได้ แต่ไม่ใช่สารควบคุม ทำให้มีโอกาสหลีกเลี่ยงการจับกุมได้ จึงต้องมีการตรวจแยกไอโซเมอร์เพื่อนำผลมายืนยันการใช้ยาอย่างผิดกฎหมาย ปัจจุบันแม้ว่าการผลิตในตลาดมืดบางแห่งจะให้ d-methamphetamine ซึ่งไม่ต่างจากที่ใช้อย่างถูกกฎหมาย แต่ก็เป็นข้อมูลให้ทางการได้ทราบว่า สารตั้งต้นชนิดใดเข้ามาเป็นที่นิยมในตลาดมืดในช่วงเวลานั้น ๆ เพื่อนำไปปรับปรุงกฎหมายและแนวทางปฏิบัติ ในอันที่จะควบคุมการผลิตอย่างผิดกฎหมายให้มีประสิทธิภาพ การทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์และตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ ของยาเสพย์ติดแต่ละ ไอโซเมอร์ ยังช่วยในการอธิบายผลทั้งในระยะสั้นและระยะยาวของการเสพยานั้น ๆ ข้อมูลเหล่านี้อาจนำไปเป็นประโยชน์ในการช่วยให้ผู้เสพเลิกใช้ยาได้โดยการหายาหรือสารตัวอื่นมาช่วยลดอาการอยากยา (withdrawal sign) ของผู้ติดยาได้

ในประเทศไทย ข้อมูลเกี่ยวกับยาบ้า เอฟีดรีน และ ยาอี ยังนับว่ามีอยู่ไม่มาก หรือ อาจยังไม่ได้รับการเผยแพร่อย่างกว้างขวาง ขณะที่โทษภัยจากการใช้ยาบ้า โดยเฉพาะการคลุ้มคลั่งจับตัวประกัน การทำร้ายตนเองของผู้เสพ และการก่ออุบัติเหตุบนท้องถนนจากการหลับใน เป็นปัญหาที่พบเห็นอยู่บ่อย ๆ การระดมจับแหล่งผลิตและแหล่งขายยาบ้าในประเทศไทยในระยะหลังนี้ จัดเป็น

แนวทางป้องกันการติดยาที่ดีอย่างหนึ่ง แต่หากมีการศึกษาวิจัย และการเผยแพร่ข้อมูลให้ประชาชนได้ตระหนักถึงพิษภัยของยาบ้า อาจช่วยให้ผู้ที่กำลังติดยาหันมาเลิกใช้ยา และผู้ที่คิดจะลองใช้ยา ได้งดการลองใช้ยา เท่ากับเป็นการลดความต้องการในตลาด (demand) อาจทำให้การปราบปรามการใช้ยาบ้า และ ยาอี มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

ชนิดา พลานุเวช, สมชาย อิสระวาณิชย์, เบญจภรณ์ รุ่งพิทักษ์ไชย, วิไล ชินเวชกิจวานิชย์ และ วิภา ด่านธำรงกูล. 2540. การวิเคราะห์ส่วนประกอบทางเคมีของยาบ้าในตลาดมืด. วารสารวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ 11 : 73-80.

พิลาศสักษณ์ ดอกจันทน์, ชัยพัฒน์ ธิตะจารี และ ประภัสสร อินตามูญ. 2541. รายงานการตรวจของกลางยาบ้าของจังหวัดภาคเหนือตอนบนในช่วงปี 2531-2540. วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 4: 479-484.

สุพัฒน์ ธีรเวชเจริญชัย. 2536. ยาและสิ่งเสพย์ติดให้โทษ. บริษัท โรงพิมพ์ไทยวัฒนาพานิช จำกัด, กรุงเทพฯ.

Aboul-Enein HY. and Basha LIA. 1997. Chirality and drug hazards. In Impact of stereochemistry on drug development and use. Edited by Aboul-Enein HY., Wainer IW. John Wiley & Sons, Inc. New York. pp 1-20.

Allen AC. and Cantrell TS. 1989. Synthetic reductions in clandestine amphetamine and methamphetamine laboratories: A review. Forensic Sci Int 42: 183-197.

Andrews KM. 1995. Ephedra's role as a precursor in the clandestine manufacture of methamphetamine. J Forensic Sci 40: 551-560.

Ariens EJ. 1984. Stereochemistry, a basic for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology. Eur J Clin Pharm 26: 663-668.

Arimany J., Medallo J., Pujol A., Vingut A., Borondo JC. and Valverde JL. 1998. Intentional overdose and death with 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDEA; "Eve"): Case report. Am J Forensic Med Pathol 19: 148-151.

Baker R., Tautman D., Lowry S., Harvey CM. and Poklis A. 1997. Fatal ephedrine intoxication. J Forensic Sci 42: 157-159.

Balanzo X., Rafel J., de la Torre R. and Cami J. 1996. Acute fatal poisoning caused by methylenedioxyamphetamine. Med Clin 106: 718.

Baselt RC. And Cravey RH. 1995. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 4th Edition. Chemical Toxicology Institute, California. pp 475-479.

Bost R.O. 1988. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and other amphetamine derivatives. J Forensic Sci 33: 576-587.

Bruno A., Nolte KB. and Chapin J. 1993. Stroke associated with ephedrine use. Neurology 43: 1313-1316.

Cho AK. and Wright J. 1987. Pathways of metabolism of amphetamine and related compounds. Life Sci 22: 363-372.

Choi DW. 1992. Excitotoxic cell death. J Neurobiol 23: 1261-1276.

Cimbura G. 1972. 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDA): Analytical and forensic aspects of fatal poisoning. J Forensic Sci 17: 329-333.

Cody JT. 1992. Determination of methamphetamine enantiomer ratios in urine by gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr 580: 77-95.

Cody JT. and Schwarzhoff R. 1993. Interpretation of methamphetamine and amphetamine enantiomer data. J Anal Toxicol 17: 321-326.

Cooke BJA. 1994. Chirality of methamphetamine and amphetamine from workplace urine samples. J Anal Toxicol 18: 49-51.

Cox DE. and Williams K.R. 1996. "Adam" or "Eve"? - A toxicological conundrum. Forensic Sci Int 77: 101-108.

Drayer DE. 1986. Pharmacodynamic and pharmacokinetic difference between drug enantiomers in humans. An overview. Clin Phar Ther 40: 125-133.

Drayer DE. 1988. Problems in therapeutic drug monitoring: The dilemma of enmantiomeric drugs in man. Ther Drug Monit 10: 1-7.

Dowling GP., McDonough ET. and Bost RO. 1987. "Eve and Ecstasy" - Garden of Eden or Serpent? A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. JAMA 257: 1615-1617.

Fabro S., Smith RL. and Williams RT. 1967. Toxicity and teratogenicity of optical isomers of Thalidomide. Nature 215: 269.

Fidler H., Dhillon A., Gertner D. and Burroughs A. 1996. Chronic Ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) abuse: A recurrent and unpredictable cause of severe acute hepatitis. J Hepatol 25: 563-566.

Fineschi V. and Masti A. 1996. Fatal poisoning by MDMA (Ecstasy) and MDEA: A case report. Int J Legal Med 108: 272-275.

Fischer C., Hatzidimitriou G., Wlos J., Katz J. and Ricaurte G. 1995. Reorganization of ascending 5-HT axon projections in animals previously exposed to recreational drug 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"). J Neurosci 15: 5476-5485.

Forrest AR., Galloway JH., Marsh ID., Strachan GA. and Clark JC. 1994. A fatal overdose with 3,4-methylenedioxyamphetamine derivatives. Forensic Sci Int 64: 57-59.

Gibb JW., Hanson GR. and Johnson M. 1994. Toxicity: Neurochemical mechanisms of toxicity. In Amphetamine and its analogs: Psychopharmacology, toxicity, and abuse. Edited by Cho A.K., Segal DS. Academic Press, Inc. California. pp 269-295.

Henderson GL. 1988. Designer drugs: History & update. J Forensic Sci 33: 569-575.

Herraez-Hernandez R., Campins-Falco P. and Sevillano-Cabeza A. 1997. Liquid chromatographic analysis of amphetamine and related compounds in urine using solid-phase extraction and 3,5-dinitrobenzoyl chloride for derivatization. J Chromatogr Sci 35: 169-175.

Iwersen S. and Schmoldt A. 1996. Two very different fatal cases associated with the use of methylenedioxyethylamphetamine (MDEA): Eve as deadly as Adam. J Toxicol Clin Toxicol 34: 241-244.

Jirovsky D., Lemr K., Sevcik J., Smysl B. and Stransky Z. 1998. Methamphetamine: Properties and analytical methods of enantiomer determination. Forensic Sci Int 96: 61-70.

Kalant H. and Kalant OJ. 1975. Death in amphetamine users: Causes and rates. Can Med Assoc J 112: 299-304.

Kikura R., Shimamine M., Nakahara Y. and Terao T. 1992. Studies on origin of illicit methamphetamine. I. The relationship of enantiomeric compositions between methamphetamine and its raw material. Eisei Shikenjo Hokoku 10: 1-6.

Konig WA. 1988. Stereochemical aspects of pharmacology. In: Drug stereochemistry: Analytical methods and pharmacology. Edited by Wainer IW., Drayer DE. Marcel Dekker, Inc. New York. pp 113-145.

Kuczenski R., Segal DS., Cho AK. and Melega W. 1995. Hippocampus norepinephrine, caudate dopamine and serotonin, and behavior responses to the stereoisomers of amphetamine and methamphetamine. J Neurosci 15: 1308-1317.

Levy RH. and Boddy AV. 1991, Stereoselectivity in pharmacokinetics: A general theory. Pharm Res 5: 551-556.

Lukaszewski T. 1979. 3,4-Methylenedioxyamphetamine overdose. Clin Toxicol 15: 405-409.

Miller NS., Millman RB. and Gold MS. 1989. Amphetamine: Pharmacology, abuse, and addiction. Adv Alcohol Subst Abuse 8: 53-69.

Moore K. 1997. Amphetamine/Sympathomimetic amines. In: Principles of forensic toxicology. Edited by Levine B. American Association for Clinical Chemistry, Inc. Washington, DC. pp 265-285.

Morgan JP. and Kagan DV. 1978. Street amphetamine quality and the controlled substances act of 1970. J Psychedel Drugs 10: 303-317.

Nichols DE. 1994. Biochemistry and chemistry of amphetamine: Medicinal chemistry and structure activity relationship. In: Amphetamine and its analogs: Psychopharmacology, toxicology, and abuse. Edited by Cho AK., Segal DS. Acedemic Press. California. pp 3-42.

NIDA research report. 1998. Methamphetamine: Abuse and addiction.

Poklis A., Mackel MA. and Drake W.K. 1979. Fatal intoxication from 3,4-methylenedioxyamphetamine. J Forensic Sci 24: 70-75.

Palfrey S. and Labib M. 1996. A simple HPLC method for the separation of amphetamine isomers in urine and its application in differentiating between 'street' amphetamine and prescribed d-amphetamine. Ann Clin Biochem 33: 344-346.

Puder KS., Kagan DV. and Morgan JP. 1988. Illicit methamphetamine: Analysis, synthesis, and availability. Am J Drug Alcohol Abuse 14: 463-473.

Ricaurte GA., Sabol KE. and Seiden LS. 1994. Toxicology: Functional consequences of neurotoxic amphetamine exposure. In: Amphetamine and its analogs: Psychopharmacology, toxicity, and abuse. Edited by Cho AK., Segal DS. Academic Press, Inc. California. pp 297-311.

Richards KC. and Borgstedt HH. 1971. Near fatal reaction to ingestion of the hallucinogenic drug MDA. JAMA 218. 1826-1827.

Roth LW., Richards RK., Shemano I. and Morphis BB. 1954. A comparison of the analeptic, circulatory and other properties of d- and l-desoxyephedrine. Arch Int Pharmacodyn 108: 362-398.

Segal DS. and Kuczenski R. 1994. Neuropsychopharmacology: Behavioral pharmacology of amphetamine. In: Amphetamine and its analogs: Psychopharmacology, toxicity, and abuse. Edited by Cho AK., Segal DS. Academic Press, Inc. California. pp 115-157.

Skinner HF. 1990. Methamphetamine synthesis via hydiodic acid/red phosphorus reduction of ephedrine. Forensic Sci Int 48: 123-34.

Snook C., Otten M. and Hassan M. 1992. Massive ephedrine overdose. Vet Hum Toxicol 34: 335.

Soine WH. 1986. Clandestine drug synthesis. Med Res Rev 6: 4-47.

Swanson EE., Scott HM. and Chen KK. 1943. Comparison of the pressor action of some optical isomers of sympathomimetic amines. J Pharm Exp Ther 79: 329-333.

Taylor KM. and Snyder SH. 1970. Amphetamine: Differentiation by d- and l-isomers of behavior involving brain norepinephrine or dopamine. Science 168: 1487-1489.

Tsatsakis AM., Michalodimitrakis MN. and Patsalis A.N. 1997: MDEA related death in Crete: A case report and literature review. Vet Hum Toxicol 39:24-244.

USDOJ publication. 1996. Effects of d-methamphetamine.

Wainer IW. and Marcotte AA. 1993. Stereochemical terms and concepts: An overview. In Drug stereochemistry: Analytical methods and pharmacology. Edited by Wainer IW., Drayer DE. Marcel Dekker, Inc. New York. pp 25-34.

Williams K. and Lee E. 1985. Importance of drug enantiomers in clinical pharmacology. Drugs 30: 333-354.

Wu AHB., Onigbinde TA., Wong SS. and Johnson KG. 1992. Identification of methamphetamines and over-the-counter sympathometic amines by full-scan GC-ion trap MS with electron impact and chemical ionization. J Anal Toxicol 16: 137-141.