บทที่ 1

บทนำ

ปัญหายาเสพติดเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศซึ่งมีผู้สนใจกันมาก ประกอบกับประเทศไทยมีดินแดนส่วนหนึ่งอยู่ในบริเวณ "สามเหลี่ยมทองคำ" ซึ่งมีการปลูกฝิ่นกันมาก ฝิ่นที่ผลิตได้บางส่วนได้รับการดัดแปลงเป็นยาเสพติดที่ร้ายแรงขึ้น เช่น มอร์ฟีน เฮโรอีน ซึ่งยาเสพติดเหล่านี้ได้แพร่กระจาย เข้าไปในชุมชนต่าง ๆ ในประเทศ เป็นต้นตอของปัญหาเยาวชนติดยาเสพติดในปัจจุบัน (วิชัย โปษยะจินดา, 2523)

1. ความเป็นมาของฝิ่น มอร์ฟีน และเฮโรอีน

ฝิ่นเป็นพืชที่มนุษย์รู้จักปลูกและใช้มาหลายพันปี เมื่อประมาณ 5,000 ปีมาแล้ว ในกระเบื้องดินเผาจารึกของชาวสุมาเรียนก็มีหลักฐานกล่าวถึงการปลูกและการใช้ฝิ่น (จรัส สุวรรณเวลา และคณะ, 2521) คนส่วนมากเชื่อว่าแหล่งเริ่มต้นของต้นฝิ่นอยู่ในตะวันออกกลาง ชาวฟินีเมืองในสมัยนั้นรู้ว่ากินฝิ่นแล้วจะระงับปวด ต่อมาชาวอาหรับในอัฟริกาเหนือนำฝิ่นไปค้าขายกับจีนและอินเดีย ฝิ่นจึงแพร่หลายมากขึ้น

ประมาณปี พ.ศ. 2100 ชาวโปรตุเกสติดต่อค้าขายกับจีนรวมทั้งชาวดัชท์และชาวอังกฤษ ชาวอังกฤษลอบนำฝิ่นจากอินเดียเข้าไปในจีน จนเกิดสงครามฝิ่นระหว่างจีนกับอังกฤษในปี พ.ศ. 2382-2385 แต่การนำฝิ่นเข้าไปในจีนยังมีอยู่ต่อไป

Frederich Serturner ชาวเยอรมันแยกมอร์ฟีนจากฝิ่นได้ในปี พ.ศ. 2349 หลังจากนั้นก็มีการใช้มอร์ฟีนเป็นยาระงับปวดกันมากขึ้น Alexander Wood ได้ปรับปรุงเทคนิคการใช้มอร์ฟีนโดยใช้วิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนังแทนวิธีรับประทาน เพื่อให้สามารถระงับปวดได้รวดเร็วขึ้น (Ray,1978) ต่อมามีผู้ใช้มอร์ฟีนโดยการฉีดเข้าเส้นเลือดและใช้วิธีนี้กับทหารในสงคราม เช่น สงครามกลางเมืองในอเมริกา (พ.ศ. 2404-2408) สงครามระหว่างฝรั่งเศสกับเยอรมัน (พ.ศ. 2413) เมื่อสงครามสงบ ปรากฏว่าทหารผ่านศึกติดมอร์ฟีนกันมาก (Ray, 1978)

ในปี พ.ศ. 2417 C.R. Wright ชาวอังกฤษ ได้รายงานวิธีสังเคราะห์เฮโรอีนจากมอร์ฟีน (Lund และ Harris, 1943) และบริษัทผลิตยา Bayer ได้ผลิตเฮโรอีนออกขายและโฆษณาว่าเฮโรอีนเป็นยาระงับปวดชนิดไม่เสพติด ใช้แทนมอร์ฟีนและโคเดอีนได้ ในสมัยนั้นจึงได้ใช้เฮโรอีนกันอย่างแพร่หลาย ต่อมาจึงทราบกันว่า เฮโรอีนเป็นอนุพันธ์ของมอร์ฟีนที่มีฤทธิ์เสพติดมากกว่ามอร์ฟีน

ฝิ่นเข้ามาในประเทศไทยในสมัยใดยังไม่ทราบแน่ชัด เท่าที่มีหลักฐานครั้งแรกในสมัยกรุงศรีอยุธยา มีบทลงโทษผู้เสพฝิ่นและขายฝิ่น (เสถียร วิชัยลักษณ์, 2478) ต่อมาในรัชกาลที่ 3 เป็นระยะที่ตรงกับสมัยที่อังกฤษนำฝิ่นจากอินเดียไปบังคับขายให้จีน มีคนจีนติดฝิ่นเพิ่มมากขึ้น และคนจีนที่เข้ามาค้าขายในประเทศไทยนำการใช้ฝิ่นเข้ามาด้วย ในรัชสมัยนี้ เมื่อปี พ.ศ. 2382 ได้มีประกาศให้เลิกสูบฝิ่นและขายฝิ่นแต่ก็ไม่ได้ผล พระบาทสมเด็จพระจอมเกล้าเจ้าอยู่หัว จึงทรงเปลี่ยนนโยบายใหม่ยอมให้คนจีนเสพและขายฝิ่นได้ตามกฎหมาย แต่ต้องเสียภาษีให้กับประเทศไทย (จรัส สุวรรณเวลา และคณะ, 2521)

ประมาณ 150 ปีต่อมา มีชาวเขาอพยพมาอยู่ทางตอนเหนือของประเทศไทย นำการปลูกฝิ่นเข้ามาด้วย จึงทำให้ฝิ่นแพร่หลายในประเทศไทยมากขึ้น จนกระทั่งในปี พ.ศ. 2502 คณะปฏิวัติซึ่งปกครองประเทศในสมัยนั้นได้มีประกาศห้ามสูบฝิ่นและจำหน่ายฝิ่นทั่วประเทศ จัดสถานพยาบาลรักษาผู้ที่ติดฝิ่น แต่ปัญหายาเสพติดก็ไม่ได้ลดลง เพราะเฮโรอีนได้เกิดระบาดขึ้น ในปัจจุบันฝิ่นและเฮโรอีนได้กลายเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศ (วิชัย โปษยะจินดา, 2523)

2. <u>ลักษณะการได้รับฝิ่นและสารประเภทฝิ่น</u>

ปัญหายาเสพติดปรากฏอยู่ในคนไทยในรูปแบบต่าง ๆ กัน แต่ละกลุ่มประชากรก็มีชนิดของยาและลักษณะของปัญหาแตกต่างกันออกไป จากการศึกษาการปลูกฝิ่นและการใช้ฝิ่นของคนไทยโดยการสอบถาม การสังเกต และการวิเคราะห์ปัสสาวะ ชาวไทยภูเขาทางภาคเหนือปลูกฝิ่นและใช้ฝิ่น เพื่อเป็นยารักษาโรคทั้งทางร่างกายและจิตใจ และเพื่อความสนุกสนานรื่นเริง (จรัส สุวรรณเวลา, 2523) เยาวชนบางกลุ่มอาจจะใช้ยาเสพติดเนื่องจาก อยากลอง เพื่อนแนะนำ สภาวะแวดล้อมผลักดัน ความกดดันจากครอบครัว ฐานะทางเศรษฐกิจ สังคม ในที่สุดก็ติดยา (จรัส สุวรรณเวลา และคณะ, 2521) นอกจากนี้มีข้อมูลที่น่าสนใจจากคณะผู้วิจัยนี้ คือข้อมูลที่แสดงว่าชาวไทยภูเขาอาจได้รับสารประเภทฝิ่นเข้าร่างกายโดยไม่ตั้งใจ Suwanwela และคณะ (1977) รายงานการตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะชาวไทยภูเขาพบว่า อนุพันธ์มอร์ฟีนในปัสสาวะของผู้ที่ไม่ได้สูบฝิ่นบางรายมีค่าสูงถึง 1.8 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร และในฤดูกรีดฝิ่น ปริมาณอนุพันธ์มอร์ฟีนในปัสสาวะมีค่าสูงถึง 3 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตรในเด็กอายุระหว่าง 4-6 ปี และ 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตรในผู้ใหญ่ (Danutra และคณะ, 1978) จากผลการศึกษามีข้อมูลชี้แนะว่า ชาวไทยภูเขาอาจจะได้รับสารประเภทฝิ่น จากสิ่งแวดล้อมหรือจากการดำเนินชีวิตประจำวัน เช่น การกรีดฝิ่น เก็บยางฝิ่น และการรับประทานข้าวด้วยมือ เป็นต้น ผู้วิจัยรายงานว่า พบอนุพันธ์มอร์ฟีนในน้ำล้างมือของชาวไทยภูเขา และในตัวอย่างข้าวที่นำมาวิเคราะห์ โดยวิธีราดิโออิมมิวโนแอสเสย์ มูลเหตุของการวิเคราะห์ตัวอย่างข้าวได้จากข้อสังเกตว่า ชาวเขาที่ติดฝิ่นไปรับจ้างตำข้าวโดยได้รับค่าจ้างเป็นฝิ่น และสูบฝิ่นในช่วงเวลาที่ตำข้าว โดยใช้มือในการเตรียมฝิ่นสำหรับสูบ แล้วไปตำข้าวโดยไม่ได้ล้างมือ

ข้อมูลอีกอย่างหนึ่งคือ ชาวไทยภูเขาใช้เมล็ดฝิ่นและน้ำมันฝิ่นประกอบอาหาร เมล็ดฝิ่นมีรสเหมือนงา ใช้ทำเป็นขนมคล้ายถั่วตัด ใช้ปนข้าวหุงรับประทาน เมื่อทดลองใช้น้ำสกัดเมล็ดฝิ่นแล้ววิเคราะห์หาอนุพันธ์มอร์ฟีนโดยวิธีราดิโออิมมิวโนแอสเสย์ พบว่ามีประมาณ 28 ไมโครกรัมต่อเมล็ดฝิ่น 1 กรัม (Suwanwela และคณะ , 1977) เมื่อทดลองให้อาสาสมัครกินเมล็ดฝิ่น 5 กรัม เก็บปัสสาวะมาวิเคราะห์พบอนุพันธ์มอร์ฟีนสูงถึง 300 นาโนกรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร ในช่วง 8 ชั่วโมงหลังกินเมล็ดฝิ่น

ลักษณะการได้รับฝิ่น และสารประเภทฝิ่นโดยไม่ตั้งใจ อีกแบบหนึ่งที่น่าสนใจมาก คือ **ทารกที่ได้รับยาตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดา** มีรายงานว่ายาหลายชนิดสามารถผ่านรกได้ เช่น บาร์บิทูเรท มีเพอริดีน (meperidine) คลอโปรมาซีน (chlorpromazine) แอลกอฮอล์ (Moya และ Thorndike, 1962) และเมทาโดน (Blinick และคณะ,1975) มีรายงานว่าทารกที่คลอดจากมารดาติดบาร์บิทูเรท หรือ ฟีโนบาร์บิทาล และทารกจากมารดาที่ใช้ฟีโนบาร์บิทาลร่วมกับไดเฟนนิลไฮแดนโตอิน แสดงอาการถอนยา คล้ายกับทารกที่คลอดจากมารดาติดเฮโรอีน (Desmond และคณะ, 1972) แต่เกิดอาการช้ากว่าคือเกิดในช่วงสัปดาห์ที่ 2-4 หลังคลอด ขณะที่ทารกที่เกิดจากมารดาติดเฮโรอีนจะเกิดอาการถอนยาเมื่อคลอดได้ประมาณ 6 ชั่วโมง อาการถอนยาของทารกที่มารดาติดเฮโรอีน ได้แก่หงุดหงิด ตื่นเต้น กล้ามเนื้อกระตุก อาเจียร ร้องเสียงแหลม จาม หายใจไม่สะดวก เป็นไข้ ท้องร่วง น้ำมูกไหล น้ำลายไหล เหงื่อออก ตัวสั่น ชัก เป็นต้น (Zelson, Rubio และ Wasserman, 1971) อาการเหล่านี้ชี้แนะว่าทารกอาจได้รับยาผ่านทางรก แต่ข้อสันนิษฐานว่ามอร์ฟีนผ่านรกได้นั้นเกิดจากการสังเกตทางคลีนิคก่อน Shute และ Davis (1933) วิเคราะห์อุจจาระของทารกที่มารดาใช้มอร์ฟีนก่อนคลอด โดยวิธีมาร์ควิส พบเมตาโบไลท์ของมอร์ฟีนในอุจจาระของทารกทุกราย Zelson, Rubio และ Wasserman (1971) ศึกษาอาการของทารกที่มารดาติดเฮโรอีน พบว่า 67.4% มีอาการถอนยาในช่วง 4 วันแรกเกิด และเมื่อวิเคราะห์ปัสสาวะของทารก 19 คน โดยวิธีทินเลเยอร์โครมาโตกราฟฟี พบมอร์ฟีนหรือคอดีนหรือทั้งสองอย่างในปัสสาวะของทารก 10 คน และทารก 6 คนใน 10 คนนี้ไม่มีอาการถอนยา อย่างไรก็ตาม Zelson, Rubio และ Wasserman เชื่อว่าการที่มารดาติดยาจะมีผลไปถึงทารกทั้งตอนอยู่ในครรภ์และเมื่อคลอดออกมา ถ้าอาการถอนยาที่เกิดขึ้นค่อนข้างรุนแรง ทารกอาจตายได้หากไม่ได้รับการรักษา รายงานที่สนับสนุนข้อสันนิษฐานว่ามอร์ฟีนผ่านรกได้ เช่น รายงานของ Kirby (1979) ซึ่งทดลองฉีด ^{3}H- มอร์ฟีนเข้าใต้ผิวหนังหนูที่มีอายุการตั้งครรภ์ต่าง ๆ กัน แล้ววิเคราะห์พบ ^{3}H- มอร์ฟีนในรกและเนื้อเยื่อของลูกหนู สำหรับหลักฐานในคนนั้น Nybell-Lindahl และคณะ(1981) รายงานว่าพบมอร์ฟีนในเลือดจากสายสะดือทารก เมื่อมารดาได้รับมอร์ฟีนเป็นยาระงับปวดตอนคลอด

ทารกอาจจะได้รับยาจากมารดาอีกทางหนึ่ง คือ จากการรับประทานน้ำนมมารดาที่ใช้ยา Ferguson, Wilson และ Schaffner (1976) พบนิโคตินในน้ำนมมารดาที่ติดบุหรี่ แต่เขาให้ความเห็นว่า ระดับที่พบไม่เป็นอันตรายต่อสุขภาพของทารก Blinick และคณะ (1975) รายงานว่า ระดับเมทาโดนในน้ำนมมารดาที่อยู่ในระหว่างการใช้เมทาโดนวันละ 10-80 มิลลิกรัม แทนเฮโรอีนสูงถึง 50-570 นาโนกรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร นอกจากนี้มีรายงานจากการใช้ยาชนิดอื่น ๆ เช่น Thomas และคณะ (1977) วิเคราะห์คีนอร์เกสตรีลโดยวิธีราดิโออิมมิวโนแอสเสย์ในน้ำนมมารดาที่ใช้ยานี้คุมกำเนิดวันละ 30 ไมโครกรัม ปรากฏว่าเมื่อเลิกใช้ยาไปแล้ว 2 สัปดาห์ ยังคงพบคีนอร์เกสตรีลในน้ำนมมารดาอยู่ สำหรับมอร์ฟีนหรืออนุพันธ์มอร์ฟีน Terwilliger และ Hatcher (1934) วิเคราะห์มอร์ฟีนในน้ำนมมารดาที่ฉีดมอร์ฟีนซัลเฟตเข้าใต้ผิวหนัง 128 มิลลิกรัมต่อวัน และในน้ำนมอาสาสมัครที่ฉีดมอร์ฟีนซัลเฟตเข้าใต้ผิวหนัง 16 มิลลิกรัม โดยวิธีมาร์ควิส ปรากฏว่าผลการวิเคราะห์ สรุปไม่ได้ชัดเจน ต่อมา Kwit และ Hatcher (1935) รายงานผลทำนองเดียวกันในการศึกษาจากน้ำนมคนไข้ฉีดมอร์ฟีน 16 มิลลิกรัม นอกจากนี้เขารายงานว่า ตรวจไม่พบโคเดอีนในน้ำนมคนไข้ที่ใช้โคเดอีน-ซัลเฟต 32-65 มิลลิกรัม ในระยะต่อมาได้มีรายงานถึงการขับถ่ายมอร์ฟีนหรืออนุพันธ์มอร์ฟีนในน้ำนม บางรายงานไม่สามารถตรวจพบมอร์ฟีนในน้ำนม (Knowles, 1965) บางรายงานแสดงว่าพบมอร์ฟีนเพียงเล็กน้อย ในปริมาณที่ไม่มีผลต่อทารก (Arena, 1966; O'Brien, 1974; Platzker, Lew และ Stewart, 1980) Findlay และคณะ (1981) วิเคราะห์โคเดอีนในน้ำนมและในพลาสมาของอาสาสมัครที่รับประทานยาที่ประกอบด้วย แอสไพริน 454 มิลลิกรัม เฟนนาซิติน 324 มิลลิกรัม คาเฟอีน 64 มิลลิกรัม และโคเดอีนฟอสเฟต 60 มิลลิกรัม และพบว่าระดับโคเดอีนในน้ำนมเป็น 1.5-2.4 เท่า ของระดับในพลาสมา โดยที่ระดับสูงสุดเป็น 455 นาโนกรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตรหลังกินยา 1 ชั่วโมง เมื่อวิเคราะห์มอร์ฟีนซึ่งเป็นเมตาโบไลท์ของโคเดอีนในน้ำนม ปรากฏว่าระดับมอร์ฟีนเป็น 6.7 และ 16 นาโนกรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร หลังกินยา 1 ชั่วโมง โดยมีระดับสูงสุดเป็น 22 นาโนกรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร หลังกินยา 12 ชั่วโมง

ในปี ค.ศ. 1956 Goodfriend, Shey และ Kleim ได้รวบรวมรายงานการรักษาอาการถอนยาในทารกที่มารดาติดมอร์ฟีนหรืออนุพันธ์มอร์ฟีน ปรากฏว่ามีการรักษาโดยให้ทารกรับประทาน paregoric, laudanum, มอร์ฟีน, บาร์บิทูเรท และน้ำนมมารดาที่ใช้ยา เป็นต้น ผู้รายงานส่วนมากให้ความเห็นว่า ควรจะรักษาอาการถอนยาในทารกด้วยการให้รับประทานน้ำนมจากมารดาที่ยังใช้ยาขนาดเดิมอยู่ และ Goodfriend, Shey และ Kleim ให้ความเห็นว่าการที่ตรวจไม่พบมอร์ฟีนในน้ำนมนั้น อาจเกิดจากการที่มอร์ฟีนเปลี่ยนรูปในร่างกายและได้อนุพันธ์ที่มีคุณสมบัติป้องกันอาการถอนยาในทารกได้ Cobrinik, Hood และ Chusid (1959) พบว่าน้ำนมมารดาที่ติดเฮโรอีนรักษาอาการถอนยาในทารกได้ดี แต่ถ้าให้ทารกหยุดรับประทานน้ำนมทารกจะเกิดอาการถอนยาขึ้นมาอีก แต่เขาไม่เห็นด้วยกับการรักษาทารกโดยให้ทารกรับประทานน้ำนมมารดา เพราะไม่สามารถควบคุมขนาดยาที่ทารกได้รับ แต่อาจใช้วิธีรักษาทารกโดยแยกรักษา

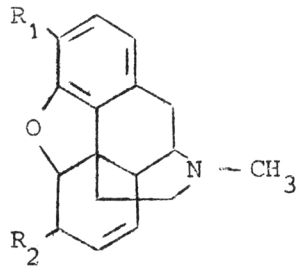
ด้วยอนุพันธ์มอร์ฟีน หรือบาร์บิทูเรท Vorherr (1974) รายงานว่าน้ำนมมารดาที่ใช้เฮโรอีน จะทำให้ทารกติดยาหรือป้องกันอาการถอนยาในทารกที่ติดยาได้ เขาวิจารณ์ว่ามอร์ฟีนที่ขับถ่ายออกมาในน้ำนม จะทำให้เกิดผลเสียกับทารก ถ้าเอ็นไซม์กลูคิวโรนิลทรานสเฟอเรสในตับของทารกยังทำงานไม่ได้เต็มที่ เพราะทารกไม่สามารถทำลายยาหรืออาจเกิดผลเสียโดยไปยับยั้งการเจริญเติบโตของตับในส่วนที่เกี่ยวกับการคอนจูเกทยา และเป็นสาเหตุของโรคดีซ่าน

มีรายงานการศึกษาอิทธิพลของขนาดมอร์ฟีนที่ให้แก่สัตว์ทดลองต่อการดื้อยา โดยให้หนูแรทได้รับมอร์ฟีนตอนเริ่มต้นเป็น 3 ระดับ คือ ระดับต่ำ ระดับกลาง ระดับสูง แล้วงดยาระยะหนึ่ง จึงผ่าตัดสอดสายโปลีเอธิลีนไว้ในช่องท้องของสัตว์ทดลอง และศึกษาการฉีดสารละลายมอร์ฟีนเข้าตนเองผ่านสายโปลีเอธิลีน โดยเปิดโอกาสให้สัตว์ทดลองกดคานในกรงที่มีระบบเครื่องฉีดยาอัตโนมัติ ฉีดมอร์ฟีนเข้าตนเองตามความต้องการของสัตว์นั้น (มรกต พันธเศรษฐ, 2522) ผลการศึกษาปรากฏว่า ขนาดมอร์ฟีนที่ให้แก่สัตว์ทดลองในระยะแรก มีผลต่อการเกิดดื้อยาอย่างเป็นสัดส่วนโดยตรง การได้รับฝิ่นเข้าร่างกายโดยไม่ตั้งใจ เป็นการได้รับฝิ่นที่ระดับค่อนข้างต่ำแต่ได้รับเป็นระยะเวลานาน เช่น ชาวเขาที่ไม่ได้สูบฝิ่น ได้รับอนุพันธ์มอร์ฟีนเข้าร่างกายจากการรับประทานเมล็ดฝิ่นและข้าวสารที่มีอนุพันธ์มอร์ฟีนเจือปนอยู่ ทารกที่ได้รับอนุพันธ์มอร์ฟีนผ่านทางรก และจากการรับประทานน้ำนมจากมารดาที่ใช้สารประเภทฝิ่น ทารกเหล่านี้บางคนไม่แสดงอาการว่าติดยาหรือบางคนแสดงอาการว่าติดยา การได้รับยาอาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงภายในร่างกายของคนเหล่านี้ เมื่อเขาได้รับยาอีกครั้งหนึ่ง เขามีแนวโน้มที่จะเกิดสภาวะการดื้อต่อยา การติดยา ได้สูงกว่าคนปกติที่ไม่เคยได้รับยานี้มาก่อนหรือไม่ โดยทั่วไปแล้วการวิจัยเพื่อตอบคำถามบางอย่างไม่สามารถกระทำในมนุษย์ได้เนื่องจากเหตุผลทางจริยธรรม แต่การศึกษาการเสพติดในสัตว์ทดลองไม่อาจให้คำตอบเกี่ยวกับปัญหาการเสพติดในมนุษย์ได้ทั้งหมด เพราะสัตว์ทดลองมีสภาวะแวดล้อมและพฤติกรรมการแสดงออกไม่ซับซ้อนเหมือนมนุษย์การศึกษาในคนกลุ่มหนึ่งซึ่งไม่สามารถหลีกเลี่ยงการได้รับฝิ่นเข้าร่างกายโดยไม่ตั้งใจ จึงอาจเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาเพื่อจะตอบคำถามดังกล่าว

3. ข้อมูลพื้นฐานของมอร์ฟีน

3.1 โครงสร้างและคุณสมบัติทางเคมีของมอร์ฟีน

มอร์ฟีนเป็นสารอินทรีย์ที่มีแอมมีนเบส มีชื่อทางเคมีว่า 7,8 Dehydro-4,5 epoxy-3,6-dihydroxy-N-methylmorphinan มีสูตรโมเลกุล $C_{17}H_{19}NO_3$ น้ำหนักโมเลกุล 285.33 มีโครงสร้างเป็นพวกอนุพันธ์ของฟีแนนทรีน (phenanthrene derivative) (รูปที่ 1)



	R_1	R_2
มอร์ฟีน	- OH	- OH
โคเดอีน	- OCH_3	- OH
เฮโรอีน	- O-C-CH_3 (=O)	- O-C-CH_3 (=O)

รูปที่ 1 โครงสร้างของมอร์ฟีน โคเดอีน และเฮโรอีน

มอร์ฟีนได้จากการสกัดยางของต้นฝิ่น papaver somniferum โครงสร้างที่มีสมบัติทางเภสัชวิทยาเป็น levo isomer ผลึกของมอร์ฟีนโมโนไฮเดรตเบสมีจุดหลอมเหลว 254-256 องศาเซลเซียส มีค่า pKa เป็น 8.02-8.05

3.2 <u>ฤทธิ์ของมอร์ฟีน</u>

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่สำคัญของมอร์ฟีนได้แก่ ฤทธิ์ที่มีต่อระบบประสาทส่วนกลาง และฤทธิ์ต่อทางเดินอาหาร

<u>ฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง</u> มอร์ฟีนมีทั้งฤทธิ์กดและกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ผลของการกดระบบประสาทส่วนกลางจะทำให้อาการเจ็บปวดต่าง ๆ หมดไป ทำให้ประสาทขาดการรับรู้ ความคิดอ่านช้าลง ทำให้มีความรู้สึกสบายหายกังวล มอร์ฟีนทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว จึงทำให้ผู้ใช้ยามีความรู้สึกสบาย แต่ในที่สุดจะทำให้ง่วงนอนและหลับ นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์กดศูนย์ต่าง ๆ ในระบบประสาทส่วนกลาง เช่น กดศูนย์การไอ ทำให้ระงับอาการไอ กดศูนย์ควบคุมอุณหภูมิในร่างกายทำให้อุณหภูมิในร่างกายลดลง และที่สำคัญที่สุดคือ ฤทธิ์ในการกดศูนย์ควบคุมการหายใจ ทำให้อัตราการหายใจลดลง ถ้าลดลงมากก็ทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้ สำหรับทางด้านจิตใจ มอร์ฟีนจะทำให้จิตใจเปลี่ยนแปลงไป บางครั้งจะมีอารมณ์เป็นสุข บางครั้งก็มีอารมณ์เป็นทุกข์ ทำให้สมรรถภาพในการทำงานลดลง

ผลของการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง จะทำให้มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ม่านตาหรี่ บางคนจะมีอาการดิ้นเต้นเกิดขึ้นด้วย

<u>ฤทธิ์ต่อทางเดินอาหาร</u> มอร์ฟีนจะทำให้กระเพาะอาหารและลำไส้ทำงานน้อยลง หูรูดต่าง ๆ หดตัวเล็กลง จึงทำให้เกิดอาการท้องผูก และการถ่ายปัสสาวะลำบาก

3.3 <u>การดูดซึม การกระจายตัว การเปลี่ยนแปลงรูป และการขับถ่าย</u>

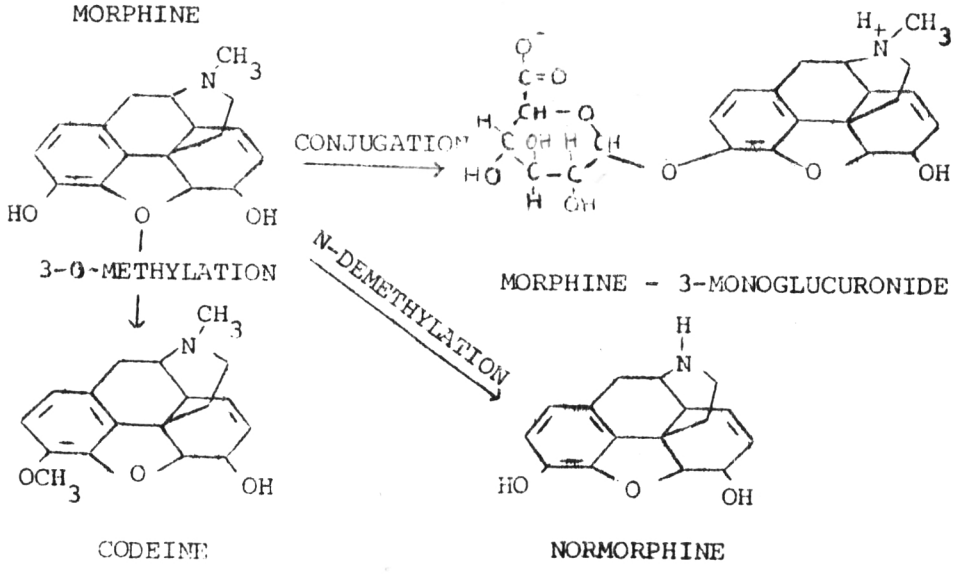
การใช้มอร์ฟีนมีได้หลายวิธี เช่น วิธีรับประทาน ฉีดสารละลายมอร์ฟีนเข้าใต้ผิวหนัง ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ฉีดเข้าเส้นเลือด การให้มอร์ฟีนโดยวิธีรับประทาน มอร์ฟีนเป็นแอมมีนเบส มีค่า pKa ค่อนข้างสูง จะแตกตัวอยู่ในรูปอิออนเป็นส่วนมากภายในกระเพาะอาหาร ทำให้ถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้เพียงเล็กน้อย ตับจะเปลี่ยนมอร์ฟีนเป็นอนุพันธ์กลูคิวโรไนด์อย่างรวดเร็ว

จนระดับมอร์ฟีนอิสระในพลาสมาต่ำเกินกว่าจะออกฤทธิ์ระงับปวดได้ แพทย์จึงมักให้ยาโดยวิธีการฉีด เพราะร่างกายจะดูดซึมมอร์ฟีนเข้าสู่ระบบหมุนเวียนโลหิตโดยตรง ทำให้ออกฤทธิ์ได้เร็วกว่ามาก (สดใส อัศวิไล และคณะ, 2522)

มอร์ฟีนอิสระเมื่อเข้าสู่กระแสเลือดแล้ว จะกระจายไปทั่วร่างกายและเข้าสู่ภายในเซล เช่น ไต ตับ ปอด ม้าม ที่ซึ่งพบมากคือ ไต ปกติเนื้อเยื่อจะไม่ค่อยสะสมมอร์ฟีน ระดับมอร์ฟีนในเนื้อเยื่อจะลดลงหลังจากได้รับยา 24 ชั่วโมง ปริมาณยาในสมองและความเข้มข้นของยาในระบบประสาทส่วนกลางจะสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ (Way และ Adler, 1961) แม้ว่ามอร์ฟีนจะออกฤทธิ์ ส่วนใหญ่อยู่ในระบบประสาทส่วนกลาง แต่มอร์ฟีนจะผ่าน blood brain barrier ได้น้อยมาก (Oldendorf และคณะ, 1972)

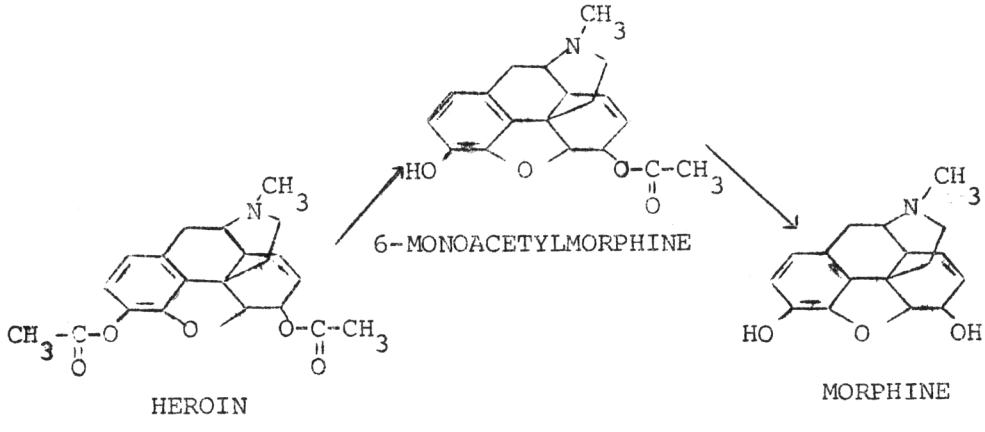
มอร์ฟีนจะเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปในร่างกาย โดยขบวนการต่าง ๆ ดังนี้ (รูปที่ 2)

1. Conjugation ที่ตับได้เป็น morphine 3 - glucurcnide, morphine 6 - glucuronide, morphine 3,6 diglucuronide, morphine ethereal sulfate (Yeh,Gorodetzky และ Krebs, 1977)
2. N-Demethylation ที่ตับได้เป็น normorphine และเกิด conjugation ต่อได้เป็น normorphine 3 - glucuronide (Boerner, Roe และ Decker, 1974)
3. O-Methylation ที่ตับได้เป็น codeine (Boerner และ Albbott, 1973)



รูปที่ 2 วิธีการเปลี่ยนรูปของมอร์ฟีน (ดัดแปลงจาก Way และ Adler, 1961)

เฮโรอีนและมอร์ฟีนมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาเหมือนกัน เพราะเฮโรอีนเมื่อเข้าในร่างกายจะเกิดการเปลี่ยนรูปได้เป็น 6-monoacetylmorphine และ morphine ดังรูปที่ 3 เฮโรอีนละลายในไขมันได้ดีกว่ามอร์ฟีน ดังนั้นจึงซึมผ่านเข้าสู่สมองได้ดีกว่ามอร์ฟีน ฤทธิ์ของเฮโรอีนจึงแรงกว่ามอร์ฟีน แต่ฤทธิ์ของเฮโรอีนก็คือ ฤทธิ์ของมอร์ฟีนนั่นเอง



รูปที่ 3 วิธีการเปลี่ยนรูปของเฮโรอีน (Way และ Adler 1961)

มอร์ฟีนส่วนใหญ่ถูกขับถ่ายออกมาในปัสสาวะ ไตจะขับถ่ายยาที่ได้รับประมาณ 80% ภายใน 24 ชั่วโมง ในรูปต่าง ๆ คือ total morphine 74%, free morphine 10%, free normorphine 1% และ total normorphine 4% (Yeh, 1975) บางส่วนถูกขับออกมาในน้ำดี อุจจาระ น้ำลาย น้ำนม และลมหายใจ (Way และ Adler, 1961)

4. <u>การวิเคราะห์มอร์ฟีน</u>

การวิเคราะห์ยาที่ใช้ในทางที่ผิดและเมตาโบไลท์ของยาในสารตัวอย่างจากร่างกายมีบทบาทสำคัญมากในการศึกษาเรื่องยาเสพติด การวิเคราะห์ยาเสพติดอาจเป็นประโยชน์ในด้านการบำบัดรักษาและติดตามผลการรักษาคนไข้เสพติด ด้านรักษาอาการเฉียบพลันที่เกิดจากการใช้ยามากเกินขนาด และด้านนิติเวชวิทยาเป็นต้น (WHO Final Report 1979) เทคนิคการวิเคราะห์มอร์ฟีนมีปรากฏอยู่ในรายงานต่าง ๆ เช่น วิธีสเปคโตรโฟโตเมทรี (Goldbaum และ Williams, 1968; Mulé, 1964; Holcomb และคณะ, 1978) ฟลูออโรเมทรี

(Doedens และคณะ , 1974) ทินเลเยอร์โครมาโตกราฟฟี (TLC) (Holcomb และคณะ, 1978; Kokoski และ Mishrilal, 1975) แกสโครมาโตกราฟฟี (Wallace และคณะ, 1974; Moore, 1978; Street, Vycudilik และ Machata, 1979) แกสโครมาโตกราฟฟี-แมสสเปคโตรเมทรี (Slooten และ Helm, 1976) ลิควิดโครมาโตกราฟฟี (Jane และ Taylor, 1975) และอิมมิวโนแอสเสย์ต่าง ๆ เช่น ราดิโออิมมิวโนแอสเสย์ (Spector และ Parker, 1970) สารตัวอย่างจากร่างกายที่ใช้ศึกษากัน ได้แก่ ปัสสาวะ เลือด ซีรัม พลาสมา น้ำลาย และเนื้อเยื่อส่วนต่าง ๆ นอกจากนี้ยังมีการวิเคราะห์มอร์ฟีนในยาเม็ดต่าง ๆ ส่วนประกอบของต้นฝิ่น เช่น ฝักฝิ่น เมล็ดฝิ่น เป็นต้น

การวิเคราะห์มอร์ฟีนโดยทั่วไปมีขั้นตอนที่สำคัญคือ สกัดมอร์ฟีนจากสารตัวอย่าง ทำให้สารที่สกัดได้บริสุทธิ์ และวิเคราะห์ทางคุณภาพและปริมาณของสารนั้น

4.1 การสกัดมอร์ฟีน

วิธีการสกัดมอร์ฟีนโดยทั่วไปมี 3 วิธีคือ สกัดโดยใช้เรซินที่มีประจุ เช่น Reeve Angel SA-2 (Gorodetzky, 1973) สกัดโดยใช้เรซินที่ไม่มีประจุ เช่น XAD-2 resin (Stolman และ Pranitis, 1977) และสกัดโดยใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ วิธีหลังนี้เป็นวิธีที่นิยมใช้กันมากที่สุด มีการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ชนิดต่าง ๆ สกัดมอร์ฟีนที่ pH ของสารละลายในช่วง 8.5-9.5 ประสิทธิภาพของการสกัดขึ้นกับชนิดของตัวทำละลายอินทรีย์ และความเป็นกรดด่างของสารตัวอย่าง สำหรับมอร์ฟีนที่อยู่ในรูปคอนจูเกต เช่น มอร์ฟีนกลูคิวโรไนด์ ต้องไฮโดรไลซ์ก่อน ด้วยเอ็นไซม์ β - กลูคิวโรไนด์เดสหรือกรดเกลือ (Yeh, 1975; Fry, Will และ Twycross, 1974)

4.2 การทำให้สารบริสุทธิ์

การทำให้สารบริสุทธิ์นี้เป็นวิธีที่จะช่วยกำจัดสิ่งเจือปน ซึ่งจะใช้วิธีใดก็ขึ้นกับความเข้มข้นของสารที่ศึกษาและปริมาณของสิ่งเจือปน วิธีทั่วไปที่ใช้กันคือ ทินเลเยอร์โครมาโตกราฟฟี คอลัมน์โครมาโตกราฟฟี เป็นต้น

4.3 หลักการของวิธีวิเคราะห์มอร์ฟีน

4.3.1 วิธีสเปคโตรโฟโตเมทรี

การวิเคราะห์โดยวิธีสเปคโตรโฟโตเมทรี อาศัยหลักการที่ว่า โมเลกุลของสารบางชนิดสามารถดูดแสงในช่วงคลื่นใดช่วงคลื่นหนึ่ง เราสามารถวัดปริมาณแสงที่สารนั้นดูดไว้โดยอาศัยอุลตราไวโอเลท - วิสซิเบิลสเปคโตรโฟโตมิเตอร์ (Cohen และ Bondo, 1977) เมื่อสารดูดแสงพลังงานที่ถูกดูดไว้จะกระตุ้นให้โมเลกุลของสารเกิดการเปลี่ยนระดับพลังงาน จากระดับที่มีพลังงานต่ำไปยังระดับที่มีพลังงานสูงขึ้น โมเลกุลของสารที่อยู่ในระดับที่มีพลังงานสูงกว่าปกติจะเสถียรน้อยลง สารเหล่านี้พยายามทำให้โมเลกุลเสถียรขึ้น โดยการคายพลังงานออกมา

ในรูปต่างๆ ถ้าโมเลกุลนี้ปรับตัวมาอยู่ที่ระดับที่มีพลังงานต่ำ โดยการสูญเสียโฟตอน จะเกิดปรากฏการณ์เรืองแสงขึ้น เราวัดความสามารถในการเรืองแสงของสารต่าง ๆ ได้โดยอาศัยสเปคโตรฟลูออโรโฟโตมิเตอร์ (Terhaar และ Porro, 1977) สำหรับมอร์ฟีนไม่มีคุณสมบัติในการเรืองแสง แต่สามารถเตรียมเป็นอนุพันธ์ที่เรืองแสงได้ เช่น pseudomorphine เป็นต้น

4.3.2 วิธีอิมมิวโนแอสเสย์

หลักการวิเคราะห์สารหรือยาโดยวิธีอิมมิวโนแอสเสย์ อาศัยปฏิกิริยาการรวมตัวระหว่างแอนติเจนและแอนติบอดี ถ้าให้ P เป็นแอนติเจนหรือยา และ Q เป็นแอนติบอดีที่มีความจำเพาะกับ P เมื่อนำ P มาทำปฏิกิริยากับ Q จะเกิดปฏิกิริยาผันกลับได้สารประกอบแอนติเจน-แอนติบอดี (PQ) ดังสมการ (Ekins, 1974)

$$P + Q \rightleftharpoons PQ$$

$$K = \frac{[P]\ [Q]}{[PQ]}$$

เมื่อ K คือค่าสมดุลย์ของปฏิกิริยา

[P] คือความเข้มข้นของแอนติเจนหรือยา

[Q] คือความเข้มข้นของแอนติบอดี

[PQ] คือความเข้มข้นของสารประกอบ แอนติเจน-แอนติบอดี

การติดตามปฏิกิริยา อาจทำได้โดยติดฉลากแอนติเจนด้วยวิธีต่าง ๆ เพื่อให้สามารถวัดปริมาณของ P ในรูปอิสระ และ P ในรูปที่จับกับ Q ได้ วิธีที่ใช้มีอยู่ 4 วิธีคือ วิธีมัลติเปิลอิมมิวโนแอสเสย์ (EMIT) ใช้การติดฉลากด้วยเอ็นไซม์ (Rubeinstein, Schneider และ Ullman, 1972; Schneider และคณะ, 1973; Rowley และคณะ, 1975; Scharpe และคณะ,1976) วิธีฮีมแอกกลูติเนชั่น อินฮิบิชั่น (HI) ใช้การติดฉลากด้วยกลุ่มเซลเม็ดเลือดแดง (Adler, Liu และ Catlin, 1972; Adler และ Liu, 1971) วิธีฟรีเรดิคอลแอสเสย์ (FRAT) ใช้การติดฉลากด้วยไนทรอกไซด์ (Leute, Ullman และ Goldstein, 1972; Gorodetzky,และ Kullberg, 1974) และวิธีราดิโออิมมิวโนแอสเสย์ (RIA) ใช้การติดฉลากด้วยสารกัมมันตรังสี (Steiner และ Spratt, 1978; Usategui-Gomez และคณะ 1975; Catlin, Cleeland และ Grundberg, 1973; Spector และ Parker, 1970)

การวัดปริมาณยาโดยวิธีราดิโออิมมิวโนแอสเสย์นั้น ทำโดยใช้ยาที่ติดฉลากด้วยสารรังสี (*P) เช่น ^{3}H, ^{14}C และ ^{125}I เป็นต้นในปริมาณที่เหมาะสม และยา (P) ที่ต้องการหาปริมาณมาทำปฏิกิริยากับแอนติบอดี (Q) ที่จำเพาะต่อยานั้นในปริมาณคงที่ ดังสมการ

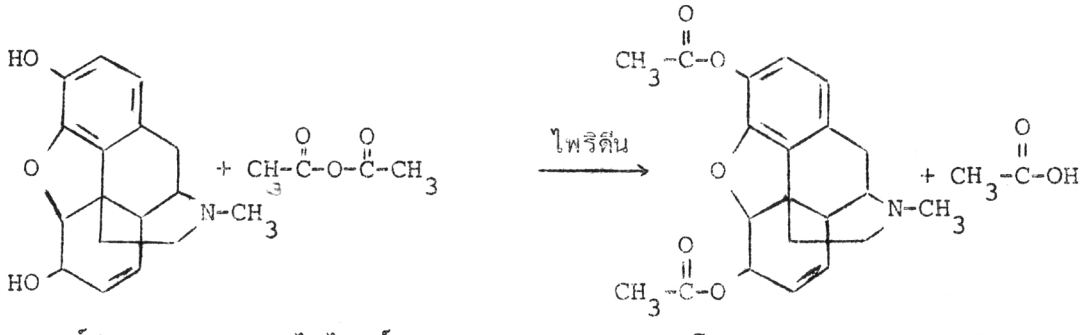
$$P + {}^{*}P + Q \rightleftharpoons PQ + {}^{*}PQ$$

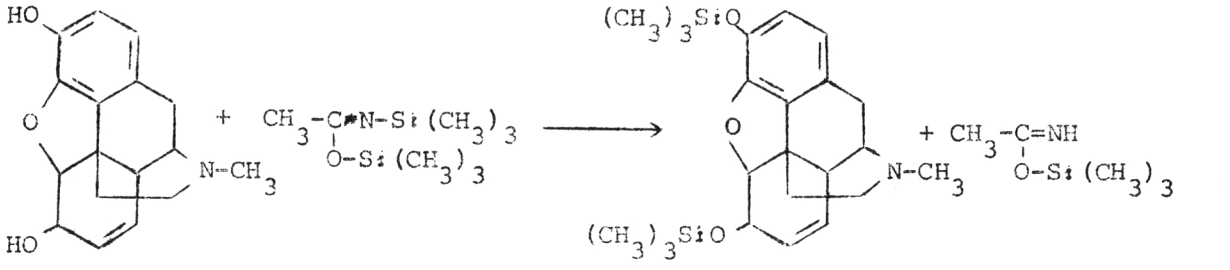
P และ *P มีความสามารถในการจับกับ Q ได้ จึงเกิดการแข่งขันระหว่าง P และ *P ในการจับกับ Q เมื่อปริมาณของ *P และ Q คงที่ การเพิ่มปริมาณของ P จะทำให้ *P จับกับ Q ได้น้อยลง นั่นคือ ปริมาณของ *PQ จะแปรเป็นสัดส่วนผกผันกับความเข้มข้นตั้งต้นของ P เราสามารถแยกยาในรูปที่จับกับแอนติบอดี (PQ + *PQ) ออกจากยาในรูปอิสระ (P + *P) ด้วย วิธีต่าง ๆ เช่น ตกตะกอนด้วยสารละลายอิ่มตัวของแอมโมเนียมซัลเฟต (Spector และ Parker 1970) ให้สารประกอบแอนติเจน-แอนติบอดีถูกดูดซับอยู่ที่ผิวของ Solid phase (Steiner และ Spratt 1978) และวัดปริมาณกัมมันตรังสีใน PQ + *PQ หรือใน P + *P หรือทั้งสองอย่าง แล้วสร้างเป็นกราฟมาตรฐาน สำหรับหาปริมาณยาในสารตัวอย่าง

4.3.3 <u>วิธีโครมาโตกราฟฟี</u>

โครมาโตกราฟฟี เป็นวิธีการแยกสารตั้งแต่สองสารขึ้นไป โดยอาศัยคุณสมบัติทางกายภาพของสาร หลักการแยกที่สำคัญประการหนึ่งคือ อาศัยการละลายที่แตกต่างกันระหว่าง phase 2 phase ซึ่งไม่ละลายเป็นเนื้อเดียวกัน phase หนึ่งเป็น stationary phase อีก phase หนึ่งเป็น mobile phase (Wotiz และ Clark, 1966) วิธีวิเคราะห์ที่ใช้หลักการนี้มีหลายวิธี เช่น ทินเลเยอร์โครมาโตกราฟฟี ลิควิดโครมาโตกราฟฟี และ แกสโครมาโตกราฟฟี เป็นต้น

สำหรับแกสโครมาโตกราฟฟีนั้น stationary phase เป็นของเหลวที่เคลือบอยู่บนตัวยึดและ mobile phase เป็นแกส สารที่นำมาวิเคราะห์โดยวิธีนี้ต้องสามารถระเหยกลายเป็นไอได้ ในกรณีที่สารมี polarity สูง เช่น มอร์ฟีน มักเกิดการกระจายตัวที่ผิวของ stationary phase ไม่สม่ำเสมอ อาจแก้ไขได้โดยการเตรียมอนุพันธ์เพื่อลด polarity เช่น เตรียมโดยวิธีอะเซทิลเลชั่นด้วย อะซีติกแอนไฮไดรด์ (Wallace, Biggs และ Blum, 1972) ไตรฟลูออโรอะซีติกแอนไฮไดรด์ หรือโปรปีโอนิคแอนไฮไดรด์ (Yeh, Mcquinn และ Gorodetzky, 1977) หรือโดยวิธีซิลิเลชั่นด้วย N,O- บิส (ไตรเมทิลซิลิล) อะเซตาไมด์ (BSA) (Prager, Harrington และ Governo, 1979) 25% ไตรเมทิลซิลิลอิมิดาโซล ในไพริดีน (Yeh และ Mcquinn,1975) สำหรับในวิทยานิพนธ์นี้ ใช้วิธีเตรียมอนุพันธ์ 2 วิธีคือ อะเซทิลเลชั่นด้วย อะซีติกแอนไฮไดรด์ และซิลิเลชั่นด้วย N,O- บิส (ไตรเมทิลซิลิล) อะเซตาไมด์ (BSA) ดังสมการ





N,O บิส (ไตรเมทิลซิลิล) อะเซตาไมด์

(BSA)

บิส -(O-ไตรเมทิลซิลิล) มอร์ฟีน

รูปที่ 4 วิธีการเตรียมอนุพันธ์ของมอร์ฟีน

วิทยานิพนธ์นี้ได้เลือกใช้วิธีราดิโออิมมิวโนแอสเสย์ เพื่อตรวจวิเคราะห์อนุพันธ์-มอร์ฟีนในน้ำนมคน โดยการสกัดน้ำนมด้วยคลอโรฟอร์ม และทำให้สารที่สกัดได้บริสุทธิ์ขึ้นโดยใช้คอลัมน์เซฟาเดกซ์ LH-20 แล้ววิเคราะห์ปริมาณสารด้วยวิธีราดิโออิมมิวโนแอสเสย์ นำเทคนิคที่ได้ไปวิเคราะห์หาปริมาณอนุพันธ์มอร์ฟีนในน้ำนมมารดาที่ติดยาเสพติดพร้อมทั้งวิเคราะห์เปรียบเทียบกับปริมาณอนุพันธ์มอร์ฟีนในปัสสาวะเป็นการติดตามผลการรักษาคนไข้ นอกจากนั้นได้วิเคราะห์หาปริมาณอนุพันธ์มอร์ฟีนจากเมล็ดฝิ่น และข้าวสารในตัวอย่างที่สกัดด้วยคลอโรฟอร์มโดยวิธีราดิโอ-อิมมิวโนแอสเสย์ และใช้วิธีแกสโครมาโตกราฟีตรวจวิเคราะห์มอร์ฟีนและโคเดอีนเชิงคุณภาพเพื่อยืนยันผลการตรวจวิเคราะห์โดยวิธีราดิโออิมมิวโนแอสเสย์