

เอกสารวิชาการ

เรื่อง

Ephylone สารกลุ่มคาทีโนน (cathinone)  
ที่พบว่ามีการใช้ในทางที่ผิดชนิดใหม่

โดย

นางสาวชลามาศ พราหมณ์ชูเอม

กองควบคุมวัตถุเสพติด

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

กระทรวงสาธารณสุข

## คำนำ

Ephylone เป็นสารสังเคราะห์กลุ่มคาทิโนน (cathinone) มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท dopamine, norepinephrine และ serotonin ส่งผลให้มีสารสื่อประสาทในสมองเพิ่มมากขึ้นและเกิดฤทธิ์การกระตุ้นประสาท ทำให้มีความรู้สึกเคลิบเคลิ้มเป็นสุข รู้สึกตื่นตัว ไม่เหนื่อยล้า จึงถูกนำไปใช้ในทางที่ผิดอย่างแพร่หลายและพบผู้เสียชีวิตจำนวนมากในต่างประเทศ ส่วนมากพบการจำหน่ายแบบผิดกฎหมายทางอินเทอร์เน็ตในรูปแบบเม็ดและผง พบรายงานการเสพโดยวิธีการรับประทาน การสูดทางจมูก อมใต้ลิ้น ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และทางทวารหนัก ซึ่งมีทั้งการเสพในรูปแบบสารเดี่ยว และเสพร่วมกับสารอื่น

ปัจจุบันสาร ephylone ไม่ได้รับรองให้ใช้เป็นยาและไม่พบการใช้ประโยชน์ในทางอุตสาหกรรมหรือประโยชน์ด้านอื่นนอกเหนือจากการใช้ในรูปแบบสารมาตรฐาน (Reference material) สำหรับใช้เป็นสารอ้างอิงในการวิเคราะห์หรือการวิจัยทางวิทยาศาสตร์เท่านั้น จึงมีข้อมูลทางด้านเภสัชวิทยา พิษวิทยา และขนาดการใช้ค่อนข้างจำกัด แม้ว่าปัจจุบันยังไม่พบการระบาดของสารดังกล่าวในประเทศไทย แต่มีการพบข้อมูลแหล่งผลิตและการแพร่ระบาดในแถบทวีปเอเชีย โดยเฉพาะแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ผู้เขียนจึงได้จัดทำเอกสารวิชาการฉบับนี้ขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์ให้ผู้ที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการเฝ้าระวังด้านยาเสพติดหรือสารที่ใช้ทดแทนยาเสพติดชนิดใหม่ รวมถึงผู้มีหน้าที่ฝ่ายปราบปรามการแพร่ระบาดของสารเสพติด ได้รับทราบข้อมูลทางวิชาการและรูปแบบของสารชนิดนี้ เพื่อประกอบการเฝ้าระวังการแพร่ระบาดในอนาคต และหวังเป็นอย่างยิ่งว่าเอกสารนี้จะเป็นประโยชน์แก่ผู้ที่สนใจและเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องต่อไป

นางสาวชลามาศ พรหมณ์ชูเอม

มีนาคม ๒๕๖๔

## บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

Ephylone เป็นสารสังเคราะห์กลุ่มคาทิโนน (cathinone) มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางสังเคราะห์ขึ้นครั้งแรกโดยบริษัท เบอริงเกอร์ อินเกลเฮล์ม จำกัด ซึ่งเป็นบริษัทด้านยาจากประเทศเยอรมนี ในปี ค.ศ. ๑๙๖๐ มีกลไกออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท dopamine, norepinephrine และ serotonin ส่งผลให้มีสารสื่อประสาทในสมองเพิ่มมากขึ้นและเกิดฤทธิ์การกระตุ้นประสาท ทำให้มีความรู้สึกเคลิบเคลิ้มเป็นสุข รู้สึกตื่นตัว ไม่เหนื่อยล้า จึงถูกนำไปใช้ในทางที่ผิดอย่างแพร่หลายและพบผู้เสียชีวิตจำนวนมากในต่างประเทศ ปัจจุบันไม่ได้รับรองให้ใช้เป็นยาและไม่พบการใช้ประโยชน์ในทางอุตสาหกรรมหรือประโยชน์ด้านอื่นนอกเหนือจากการใช้ในรูปแบบสารมาตรฐาน (Reference material) สำหรับใช้เป็นสารอ้างอิงในการวิเคราะห์หรือการวิจัยทางวิทยาศาสตร์เท่านั้น สารดังกล่าวมีชื่อที่นิยมเรียกในหมู่ผู้เสพ (street name) ว่า MDEVP, bk-EBDP, bk-ETHYL-K และ bk-EPDP เนื่องจากสาร ephylone มีกลไกการออกฤทธิ์เช่นเดียวกับยาอี (ecstasy, MDMA) ที่ให้ความรู้สึกเคลิบเคลิ้มเป็นสุข จึงมีการนำมาเสพเพื่อทดแทน MDMA รวมถึงการปลอมปนสารดังกล่าวและทำรูปแบบโลโก้บนเม็ดที่สื่อให้เข้าใจผิดว่าเป็น MDMA อีกด้วย พบการจำหน่ายผิดกฎหมายผ่านทางอินเทอร์เน็ตในรูปแบบเม็ดและผง นิยมเสพโดยวิธีการรับประทาน ส่วนวิธีการเสพแบบอื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ การสูดทางจมูก อมใต้ลิ้น ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และทางทวารหนัก ซึ่งมีทั้งการเสพในรูปแบบสารเดี่ยว และเสพร่วมกับสารอื่น คณะกรรมการยาเสพติดแห่งสหประชาชาติ (Commission on Narcotic Drug: CND) ในการประชุมสมัยที่ ๖๒ เมื่อเดือนมีนาคม พ.ศ. ๒๕๖๒ มีมติให้ควบคุมเป็นสาร ephylone ใน schedule II ภายใต้อนุสัญญาว่าด้วยวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท ค.ศ. ๑๙๗๑ (Convention on Psychotropic Substances, ๑๙๗๑) ปัจจุบันสารดังกล่าวมีการควบคุมตามกฎหมายในหลายประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกา สิงคโปร์ ญี่ปุ่น สหราชอาณาจักร นิวซีแลนด์ เป็นต้น

ด้วยฤทธิ์ของสาร ephylone ก่อให้เกิดผลเสียต่อสุขภาพร่างกายอย่างมาก ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อร่างกายและจิตใจในลักษณะสำคัญ สามารถทำให้เกิดการเสพติดได้และพบผู้เสียชีวิตจากการเสพสารดังกล่าวจำนวนมาก โดยเฉพาะในประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศในกลุ่มสหภาพยุโรป โดยมีจุดตั้งต้นการแพร่ระบาดจากประเทศจีน รวมถึงพบการจำหน่ายในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เช่น สิงคโปร์ แม้ว่าปัจจุบันยังไม่พบข้อมูลการแพร่ระบาดของ ephylone หรือสารอนุพันธ์สังเคราะห์กลุ่มคาทิโนน แต่ด้วยยุคสมัยที่เปลี่ยนไป การติดต่อสื่อสารเพื่อแลกเปลี่ยนข้อมูลการซื้อขายสินค้า สามารถดำเนินการได้ง่ายผ่านระบบอินเทอร์เน็ต จึงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะสนับสนุนให้มีการแพร่ระบาดของสาร ephylone ในประเทศไทยได้อย่างรวดเร็ว ประกอบกับปัจจุบันยังไม่มีการใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์และในทางอุตสาหกรรม จึงเสนอให้ควบคุมสาร ephylone เป็นยาเสพติดให้โทษประเภทที่ ๑ ตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. ๒๕๒๒ และควรมีการศึกษาข้อมูลของสารอนุพันธ์สังเคราะห์กลุ่มคาทิโนนชนิดใหม่ให้เป็นปัจจุบัน เพื่อเสนอแนวทางการควบคุมและเฝ้าระวังสารดังกล่าวไม่ให้มีการนำไปใช้ในทางที่ผิด ตลอดจนการให้ข้อมูลกับเจ้าหน้าที่ฝ่ายปราบปรามหรือหน่วยตรวจวิเคราะห์รับทราบถึงข้อมูลเบื้องต้นของสารดังกล่าว

## สารบัญ

## หน้า

เอกสารวิชาการ.....	ก
คำนำ .....	ก
บทสรุปสำหรับผู้บริหาร.....	ข
สารบัญ .....	ค
สารบัญตาราง .....	จ
สารบัญรูปภาพ.....	ฉ
บทที่ ๑ บทนำ .....	๑
๑.๑    ความเป็นมาและความสำคัญ.....	๑
๑.๒    วัตถุประสงค์ของการดำเนินการ .....	๒
๑.๓    ขั้นตอนการดำเนินการ .....	๒
๑.๔    ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ .....	๒
บทที่ ๒ ข้อมูลทางวิชาการของสารกลุ่มคาทีโนน.....	๓
๒.๑    เภสัชวิทยาและระบาดวิทยาของสารกลุ่มคาทีโนน.....	๓
๒.๑.๑    สารกลุ่มคาทีโนน (cathinone).....	๓
๒.๑.๒    โครงสร้างและประเภทของคาทีโนน (cathinone) .....	๓
๒.๒    การนำสารกลุ่มคาทีโนน (cathinone) ไปใช้ในทางที่ผิด.....	๑๐
บทที่ ๓ วิธีดำเนินการศึกษา.....	๑๒
๓.๑    รูปแบบการศึกษาวิจัย.....	๑๒
๓.๒    ขั้นตอนการดำเนินการ .....	๑๒
๓.๓    สถานที่ดำเนินการศึกษาวิจัย .....	๑๒
๓.๔    ระยะเวลาดำเนินการ.....	๑๒
บทที่ ๔ ผลการศึกษาวิจัย .....	๑๓
๔.๑    เภสัชวิทยาของ Ephylone .....	๑๓
๔.๑.๑    ข้อมูลทั่วไปของ Ephylone .....	๑๓
๔.๑.๒    เภสัชวิทยา.....	๑๔
๔.๑.๓    อาการไม่พึงประสงค์และพิษวิทยา .....	๑๖
๔.๑.๔    การติดยาและการถอนยา.....	๑๖

๔.๑.๕	การใช้ประโยชน์ทางการแพทย์และอุตสาหกรรม.....	๑๖
๔.๒	ระบาดวิทยา สถานการณ์การใช้สาร Ephyllone ในทางที่ผิด .....	๑๗
๔.๒.๑	การนำไปใช้ในทางที่ผิดและระบาดวิทยา.....	๑๗
๔.๒.๒	การควบคุมตามอนุสัญญาระหว่างประเทศ.....	๒๐
๔.๒.๓	การควบคุมตามกฎหมายในประเทศต่าง ๆ.....	๒๑
๔.๒.๔	การควบคุม Ephyllone ตามกฎหมายในประเทศไทย .....	๒๑
บทที่ ๕	บทสรุปและข้อเสนอแนะ .....	๒๒
๕.๑	บทสรุป.....	๒๒
๕.๒	ข้อเสนอแนะ.....	๒๒
๕.๓	ช่องทางการสืบค้นข้อมูลการนำสารหรือผลิตภัณฑ์ที่นำไปใช้ในทางที่ผิด.....	๒๓
บรรณานุกรม	.....	๒๔

## สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ ๑	ตารางแสดงข้อมูลชื่อสารและโครงสร้างของอนุพันธ์สารคาทีโนน (cathinone) กลุ่มที่ ๑.....๕
ตารางที่ ๒	ตารางแสดงข้อมูลชื่อสารและโครงสร้างของอนุพันธ์สารคาทีโนน (cathinone) กลุ่มที่ ๒.....๖
ตารางที่ ๓	ตารางแสดงข้อมูลชื่อสารและโครงสร้างของอนุพันธ์สารคาทีโนน (cathinone) กลุ่มที่ ๓.....๖
ตารางที่ ๔	ตารางแสดงข้อมูลชื่อสารและโครงสร้างของอนุพันธ์สารคาทีโนน (cathinone) กลุ่มที่ ๔.....๗
ตารางที่ ๕	กลไกการออกฤทธิ์ของสารคาทีโนน (cathinone) และอนุพันธ์.....๙
ตารางที่ ๖	อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้สารคาทีโนน (cathinone) และอนุพันธ์.....๙
ตารางที่ ๗	รายงานการตรวจพบสารกลุ่มฟีนิลเอทิลเอมีน (Phenethylamine) ในปี ค.ศ. ๒๐๑๖ โดย DEA..๑๙

## สารบัญรูปภาพ

หน้า

ภาพที่ ๑ โครงสร้างของสารแอมเฟตามีน (Amphetamine) และสารคาทีโนน (Cathinone).....	๔
ภาพที่ ๒ โครงสร้างทั่วไปของสารกลุ่มคาทีโนน (Cathinone).....	๔
ภาพที่ ๓ แสดง “bath salt” รูปแบบผงสีขาวที่ตรวจยึดโดย DEA.....	๑๑
ภาพที่ ๔ แสดง “bath salt” รูปแบบเกล็ดสีขาวปนน้ำตาลที่ตรวจยึดโดย DEA.....	๑๑
ภาพที่ ๕ แสดงสูตรโครงสร้างของ ephylone (รูปซ้าย) และ cathinone (รูปขวา).....	๑๓
ภาพที่ ๖ กระบวนการเมแทบอลิซึมของ ephylone .....	๑๕
ภาพที่ ๗ แสดงยาอี (ecstasy, MDMA) รูปแบบเม็ดที่มีสาร ephylone ปลอมปน .....	๑๗
ภาพที่ ๘ แสดงยาอี (ecstasy, MDMA) รูปแบบผงมีสาร ephylone ปลอมปน.....	๑๘
ภาพที่ ๙ เว็บไซต์สำหรับสืบค้นข้อมูลสาร NPS ของ UNODC .....	๒๓

## บทที่ ๑

### บทนำ

#### ๑.๑ ความเป็นมาและความสำคัญ

Ephylone เป็นสารสังเคราะห์ในกลุ่มคาทิโนน (cathinone) มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท dopamine, norepinephrine และ serotonin ส่งผลให้มีสารสื่อประสาทในสมองเพิ่มมากขึ้นและเกิดฤทธิ์การกระตุ้นประสาท ทำให้มีความรู้สึกเคลิบเคลิ้มเป็นสุข รู้สึกตื่นตัว ไม่เหนื่อยล้า จึงถูกนำไปใช้ในทางที่ผิดอย่างแพร่หลายและพบผู้เสียชีวิตจำนวนมากในต่างประเทศ ส่วนมากพบการจำหน่ายแบบผิดกฎหมายทางอินเทอร์เน็ต คณะกรรมการยาเสพติดแห่งสหประชาชาติ (Commission on Narcotic Drug: CND) ในการประชุมสมัยที่ ๖๒ เมื่อเดือนมีนาคม พ.ศ. ๒๕๖๒ มีมติให้ควบคุมเป็นสาร ephylone ใน schedule II ภายใต้อนุสัญญาว่าด้วยวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท ค.ศ. ๑๙๗๑ (Convention on Psychotropic Substances, ๑๙๗๑)

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยกองควบคุมวัตถุเสพติด มีภารกิจหลักในการควบคุมวัตถุเสพติดให้เป็นไปตามที่กำหนดไว้ในพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. ๒๕๒๒ พระราชบัญญัติวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท พ.ศ. ๒๕๕๙ และพระราชกำหนดควบคุมการใช้สารระเหย พ.ศ. ๒๕๓๓ ซึ่งภารกิจดังกล่าวครอบคลุมถึงการศึกษาและจัดทำมาตรฐานด้านวัตถุเสพติดตลอดจนการพัฒนากฎหมาย หลักเกณฑ์ และกฎระเบียบที่สอดคล้องกับสากล เหมาะสมต่อสถานการณ์ ด้วยฤทธิ์ของสาร ephylone ก่อให้เกิดผลเสียต่อสุขภาพร่างกายอย่างมาก ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อร่างกายและจิตใจในลักษณะสำคัญ สามารถทำให้เกิดการเสพติดได้ แม้ว่าปัจจุบันยังไม่พบข้อมูลการแพร่ระบาดของ ephylone หรือสารอนุพันธ์สังเคราะห์กลุ่มคาทิโนนอีกหลายตัวในประเทศไทย แต่ด้วยยุคสมัยที่เปลี่ยนไป การติดต่อสื่อสาร แลกเปลี่ยนข้อมูล การตกลงซื้อขายสินค้า สามารถดำเนินการได้ง่ายผ่านระบบอินเทอร์เน็ต จึงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะสนับสนุนให้มีการแพร่ระบาดของสาร ephylone ในประเทศไทยได้อย่างรวดเร็ว และมีความสำคัญอย่างยิ่งในการศึกษาข้อมูลของสารดังกล่าว เพื่อประกอบการพิจารณาของคณะกรรมการและคณะอนุกรรมการที่เกี่ยวข้องเพื่อเสนอการควบคุมสารดังกล่าว ตามกฎหมายต่อไป นอกจากนี้ข้อมูลการศึกษาจะเป็นประโยชน์สำหรับเจ้าหน้าที่ฝ่ายปราบปรามในการเฝ้าระวัง ป้องกัน และบริหารจัดการผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ทันท่อสถานการณ์ รวมถึงเป็นข้อมูลสำหรับบุคคลทั่วไปและผู้สนใจ เพื่อให้เกิดความตระหนักถึงประโยชน์และโทษของสารกลุ่มคาทิโนน รวมถึงอันตรายของสาร ephylone ต่อไป



## ๑.๒ วัตถุประสงค์ของการดำเนินการ

๑.๒.๑ เพื่อศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับเภสัชวิทยา การระบาดวิทยา รวมถึงข้อมูลวิชาการด้านต่าง ๆ ของสาร Ephylone

๑.๒.๒ เพื่อศึกษาแนวทางการควบคุมสารตามกฎหมายเพื่อให้สอดคล้องกับสถานการณ์ปัจจุบัน

## ๑.๓ ขั้นตอนการดำเนินการ

๑.๓.๑ สืบค้นข้อมูลการระบาดของสารเสพติดชนิดใหม่จากเอกสารวิชาการและทางอินเทอร์เน็ต

๑.๓.๒ คัดเลือกสารเสพติดชนิดใหม่ที่สนใจศึกษาและมีการระบาดอย่างแพร่หลายจำนวน ๑ รายการ

๑.๓.๓ รวบรวมข้อมูลของสารเสพติดใหม่ที่คัดเลือกตาม ๑.๓.๒ จากนั้นดำเนินการศึกษา วิเคราะห์สรุปผล และนำเสนอแนวทางแก้ไขหรือปรับปรุงการดำเนินงานรวมถึงแนวทางการควบคุมตามกฎหมายเพื่อให้สอดคล้องกับสถานการณ์ปัจจุบัน

## ๑.๔ ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

๑.๔.๑ เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับเจ้าหน้าที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อประกอบการพิจารณาเสนอการควบคุมสารตามกฎหมาย และเฝ้าระวังการนำสารกลุ่มคาทีโนน (cathinone) ไปใช้ในทางที่ผิด

๑.๔.๒ เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับเจ้าหน้าที่ฝ่ายปราบปรามในการเฝ้าระวัง ป้องกัน และบริหารจัดการกับผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็ว ทันต่อสถานการณ์

๑.๔.๓ เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับบุคคลทั่วไปและผู้สนใจ เพื่อให้เกิดความตระหนักถึงประโยชน์และโทษของสารกลุ่มคาทีโนน (cathinone) รวมถึงอันตรายจากสาร ephylone

## บทที่ ๒

### ข้อมูลทางวิชาการของสารกลุ่มคาทีโนน

#### ๒.๑ เกษีวิทยาและระบาดวิทยาของสารกลุ่มคาทีโนน

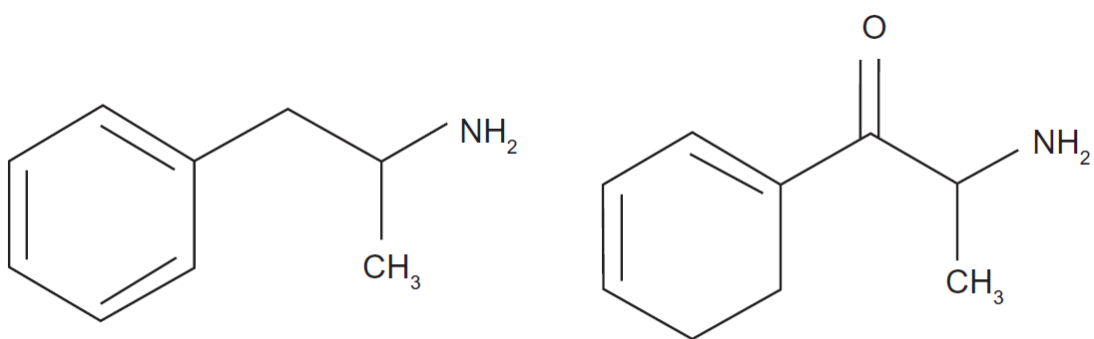
##### ๒.๑.๑ สารกลุ่มคาทีโนน (cathinone)

สารคาทีโนน (cathinone) เป็นสารประกอบแอลคาลอยด์ตามธรรมชาติที่พบในพืชคาท (Khat) มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Catha edulis* อยู่ในวงศ์ Celastraceae พบในประเทศแถบแอฟริกาตะวันออก และอาหรับใต้ ในอดีตมีการใช้นิยมนำใบสดมาเคี้ยวเพื่อให้ฤทธิ์เคลิบเคลิ้มเป็นสุข และกระตุ้นประสาท ปัจจุบันยังพบการใช้ในประเทศโซมาเลีย เยเมน เคนยา และเอธิโอเปีย ใบของพืช Khat มีสารประกอบแอลคาลอยด์หลายชนิด โดยเฉพาะสารประกอบกลุ่ม phenylalkylamine alkaloids ได้แก่ norpseudoephedrine, cathinone และ cathine ซึ่งสาร cathinone มีความแรงมากกว่า cathine ถึง ๑๐ เท่า โดยสาร cathinone มีฤทธิ์ในการกระตุ้นประสาท ลดความอยากอาหาร และทำให้เคลิบเคลิ้มเป็นสุข อย่างไรก็ตาม สาร cathinone สลายตัวได้ง่ายหลังจากตัดใบออกจากต้น จึงทำให้ส่วนใหญ่นิยมเสพใบสดและมีการเสพเฉพาะในพื้นที่ที่พบพืช Khat เท่านั้น [๑]

เนื่องจากสาร cathinone จากใบสดมีฤทธิ์ต่อระบบประสาทและทำให้เกิดอาการนอนยาเพียงเล็กน้อย ซึ่งตรงข้ามกับสารคาทีโนนสังเคราะห์ หรือ synthetic cathinone ที่มีฤทธิ์กระตุ้นประสาทมากกว่า จึงทำให้มีความสนใจนำสารกลุ่ม cathinone มาใช้ทางการแพทย์ โดยเริ่มการสังเคราะห์ครั้งแรกในปี ค.ศ. ๑๙๒๘ ที่ประเทศเยอรมัน ได้แก่ สาร methcathinone และสาร mephedrone เพื่อนำมาใช้ในการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและใช้ทางการแพทย์ในการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า วิตกกังวล โรคพาร์กินสัน และการลดความอยากอาหารในผู้ป่วยโรคอ้วน ในสหภาพโซเวียต มีการนำ methcathinone มาใช้ทางการแพทย์เพื่อลดอาหารวิตกกังวล คลายเครียด แต่ต้องยกเลิกการใช้เนื่องจากพบการนำไปใช้ในทางที่ผิด นอกจากนี้ยังมีการใช้สาร diethylpropion เพื่อลดการอยากอาหาร แต่พบว่าเกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาทในสัตว์ทดลอง จึงยกเลิกการใช้ ปัจจุบันเหลือเพียงสาร bupropion ชนิดเดียวที่มีการนำมาใช้ทางการแพทย์เพื่อลดอาการวิตกกังวลและช่วยในการเลิกบุหรี่ [๑]

##### ๒.๑.๒ โครงสร้างและประเภทของคาทีโนน (cathinone)

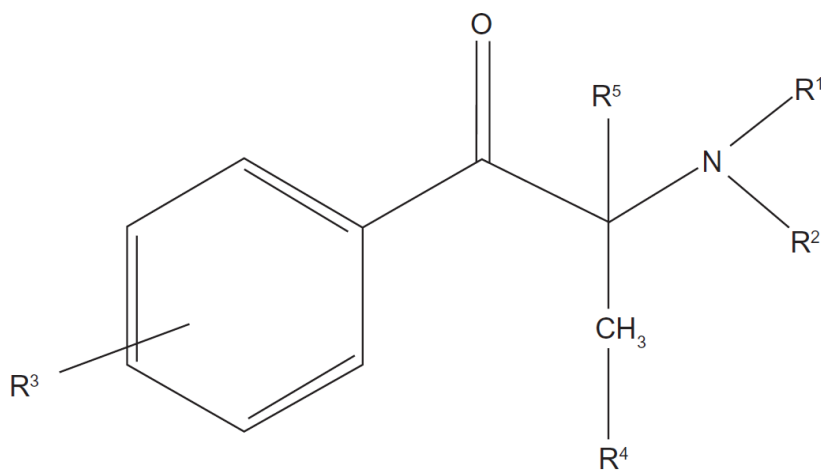
สาร cathinone มีความคล้ายกับ amphetamine [๒] ทั้งในส่วนโครงสร้างและการออกฤทธิ์ต่อร่างกาย อาจเรียกได้ว่าสาร cathinone เป็น natural amphetamines หรือเป็นสารแอมเฟตามีนจากธรรมชาติ โดยมีส่วนที่แตกต่างกันคือสาร cathinone จะมี ketone group อยู่ตรงกลางระหว่าง side chains และ aromatic ring (ภาพที่ ๑) [๑] สำหรับการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสาร cathinone จะแทนที่ R-group ในโครงสร้างหลัก [๑] (ภาพที่ ๒) ซึ่งจะทำได้อนุพันธ์ใหม่กว่า ๓๐ ชนิด โดยสามารถแบ่งกลุ่มอนุพันธ์สังเคราะห์ใหม่ตามโครงสร้างการแทนที่ได้ ๔ กลุ่ม ดังนี้ [๒]



**Amphetamine**

**Cathinone**

ภาพที่ ๑ โครงสร้างของสารแอมเฟตามีน (Amphetamine) และสารคาทีโนน (Cathinone)  
 (ที่มา: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC๓๗๐๖๒๕๖/>)

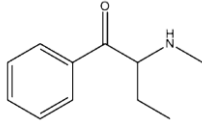
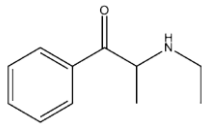
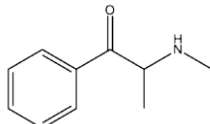
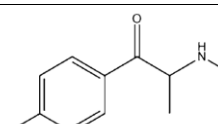
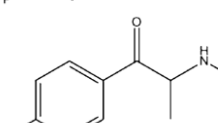
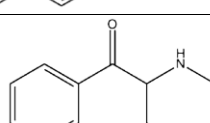
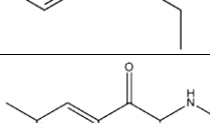


ภาพที่ ๒ โครงสร้างทั่วไปของสารกลุ่มคาทีโนน (Cathinone)  
 (ที่มา: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC๓๗๐๖๒๕๖/>)

๑) กลุ่มที่ ๑ *N*-alkylated cathinone derivatives

เป็นกลุ่มที่มีการแทนที่ R-group ด้วย *N*-alkyl compound, alkyl group หรือ halogen บน aromatic ring ได้แก่ Buphedrone, Ethcathinone, Ephedrone, Methcathinone, Flephedrone, Mephedrone และ Pentedrone (ตารางที่ ๑)

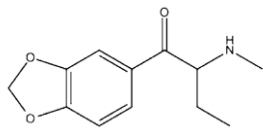
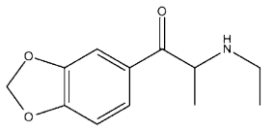
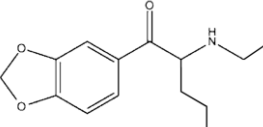
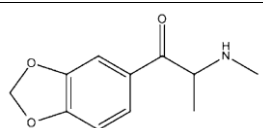
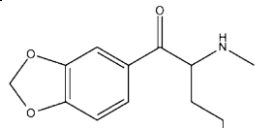
ตารางที่ ๑ ตารางแสดงข้อมูลชื่อสารและโครงสร้างของอนุพันธ์สารคาทีโนน (cathinone) กลุ่มที่ ๑

ชื่อสาร	โครงสร้าง
Buphedrone	
Ethcathinone	
Ephedrone, methcathinone, CAT	
Flephedrone	
Mephedrone	
Pentedrone	
3,4-dimethylmethcathinone	

๒) กลุ่มที่ ๒ Methylendioxy-*N*-alkylated cathinone derivatives

เป็นกลุ่มที่มีการแทนที่ R-group ด้วย Methylendioxylyl ได้แก่ ephylone, methylone, pentylone และ butylone ซึ่งลักษณะโครงสร้างและการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารกลุ่มนี้คล้ายคลึงกับ 3,4-methylendioxy-methamphetamine (MDMA) (ตารางที่ ๒)

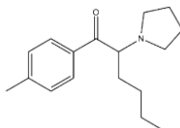
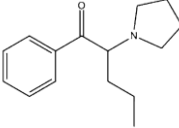
ตารางที่ ๒ ตารางแสดงข้อมูลชื่อสารและโครงสร้างของอนุพันธ์สารคาทีโนน (cathinone) กลุ่มที่ ๒

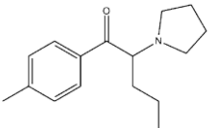
ชื่อสาร	โครงสร้าง
Butylone	
Ethylone	
Ephylone	
Methylone	
Pentylone	

๓) กลุ่มที่ ๓ *N*-pyrrolidine cathinone derivatives

เป็นกลุ่มที่มีการแทนที่ R-group ด้วย *N*-pyrrolidinyl โดยกลุ่มนี้เป็นสารประกอบหลักที่พบการสังเคราะห์เพื่อนำมาใช้ในทางที่ผิด ได้แก่ MPHP (4-methyl-alpha-pyrrolidinohexanophenone), alpha-PVP (alpha-pyrrolidinovalerophenone) และ Pyrovalerone (4-methyl-alpha-pyrrolidinovalerophenone) (ตารางที่ ๓)

ตารางที่ ๓ ตารางแสดงข้อมูลชื่อสารและโครงสร้างของอนุพันธ์สารคาทีโนน (cathinone) กลุ่มที่ ๓

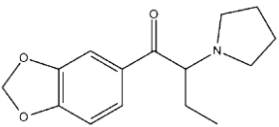
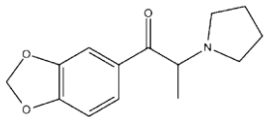
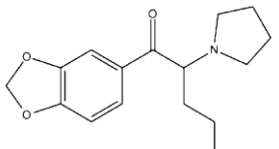
ชื่อสาร	โครงสร้าง
MPHP (4-methyl-alpha-pyrrolidinohexanophenone)	
alpha-PVP (alpha-pyrrolidinovalerophenone)	

ชื่อสาร	โครงสร้าง
Pyrovalerone (4-methyl-alpha-pyrrolidinovalero-phenone)	

#### ๔) กลุ่มที่ ๔ Methylenedioxy- *N*- pyrrolidine cathinone derivatives

เป็นกลุ่มที่มีการแทนที่ R-group ด้วย Methyleneoxy และ *N*-pyrrolidiny ได้แก่ MDPBP (3,4-methylenedioxy-alpha-pyrrolidinobutiophenone), MDPPP (3,4-methylenedioxy-alpha-pyrrolidino-propio-phenone) และ MDPV (3,4-methylenedioxyprovalerone) (ตารางที่ ๔)

ตารางที่ ๔ ตารางแสดงข้อมูลชื่อสารและโครงสร้างของอนุพันธ์สารคาทีโนน (cathinone) กลุ่มที่ ๔

ชื่อสาร	โครงสร้าง
MDPBP (3,4-methylenedioxy-alpha-pyrrolidinobutiophenone)	
MDPPP (3,4-methylenedioxy-alpha-pyrrolidino-propio-phenone)	
MDPV (3,4-methylenedioxyprovalerone)	

สาร cathinone และอนุพันธ์สังเคราะห์ที่มีโครงสร้างที่สามารถผ่าน blood-brain barrier (BBB) ได้ดี ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง มีผลกระตุ้นการเกิด sympathomimetic effect และเพิ่มปริมาณของสารสื่อประสาทกลุ่ม catecholamines ที่ inter-synapse spaces สาร cathinone มี ๒ stereoisomeric forms [๑] เช่นเดียวกับ amphetamine โดย D-isomer ออกฤทธิ์ได้รุนแรงกว่า L-isomer สาร cathinone และอนุพันธ์สังเคราะห์ ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง monoamine transporters เช่น dopamine transporter (DAT), noradrenaline transporter (NAT) และ serotonin transporter (SERT) ซึ่งเป็นการยับยั้งกระบวนการเก็บกลับ (reuptake mechanism) ของสารสื่อประสาท ได้แก่ dopamine, noradrenaline และ serotonin มีผลทำให้ระดับของสารสื่อประสาทเหล่านี้ ที่บริเวณ synaptic cleft สูงขึ้นและไปจับกับ postsynaptic receptor โดยสารอนุพันธ์ของ cathinone แต่ละตัวจะมีการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันขึ้นกับลักษณะโครงสร้างและความจำเพาะต่อชนิดของ transporter [๒]

การศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ของสาร cathinone เริ่มตั้งแต่ปี ค.ศ. ๑๙๗๕ โดยพบว่า เมื่อเคี้ยวใบของพืช khat จนได้สาร cathinone ออกมา สารนี้จะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายผ่านทางเยื่อในช่องปาก กระเพาะอาหาร และลำไส้เล็ก ตามลำดับ ความเข้มข้นในเลือดของสาร cathinone ที่ได้จากการเคี้ยวใบ khat เปรียบเทียบกับการได้รับสาร cathinone ทางปาก อยู่ที่  $138 \pm 39$  นาที และ  $127 \pm 30$  นาที ตามลำดับ [๒] ซึ่งจะเห็นได้ว่าการได้รับสาร cathinone จากการเคี้ยวใบ khat ทำให้ระดับความเข้มข้นของสาร cathinone ในเลือดสูงขึ้นช้ากว่าการได้รับโดยการกินโดยตรง ค่าครึ่งชีวิตของสาร cathinone เท่ากับ  $1.5 \pm 0.8$  ชั่วโมง ส่วนสารอนุพันธ์ ได้แก่ medphedron และ MDPV ค่าครึ่งชีวิตอยู่ที่ประมาณ ๑ ชั่วโมง การกำจัดสาร cathinone และอนุพันธ์ออกจากร่างกายจะผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึม phase I และ phase II มีเพียงส่วนน้อยที่พบในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะ โดยพบเพียงร้อยละ ๒-๗ เท่านั้น ใน phase I จะเกิดกระบวนการ demethylation, oxidation และ reduction ส่วนของ  $\beta$ -keto group ในโครงสร้าง ส่วนใน phase II จะเกิดกระบวนการ glucuronidation และ sulfate conjugation จากการศึกษาใน Human liver microsomes ของ Mayer และคณะ พบว่า สาร cathinone และอนุพันธ์จะถูกเมแทบอลิซึมผ่าน cytochrome P๔๕๐ (CYP) enzymes ดังนี้ CYP๒B๖, CYP๒C๑๙, CYP๒D๖, และ CYP๑A๒ [๑]

กลไกการออกฤทธิ์ของสาร cathinone และอนุพันธ์สามารถแบ่งเป็น ๓ รูปแบบ [๒] ดังนี้

๑) สาร cathinone และอนุพันธ์ที่ออกฤทธิ์คล้ายโคเคน (cocaine) และ MDMA หรือ “Cocaine-MDMA-mixed cathinones” ซึ่งจะออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการเก็บกลับและเพิ่มการปลดปล่อยของสารสื่อประสาทกลุ่ม monoamine โดยอนุพันธ์ของ cathinone ที่ออกฤทธิ์คล้ายโคเคน (cocaine) จะยับยั้ง dopamine transporter และ norepinephine ได้ดีกว่า serotonin transporter ได้แก่ mephedrone, methylone, ethylone และ butylone ส่วนอนุพันธ์ที่ออกฤทธิ์คล้าย MDMA จะมีผลเพิ่มการหลั่ง serotonin คือ naphyrone

๒) สาร cathinone และอนุพันธ์ที่ออกฤทธิ์คล้าย methamphetamine หรือ “methamphetamine-like cathinones” ซึ่งจะออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการเก็บกลับของสารกลุ่ม catecholamines (dopamine และ norepinephine) และเพิ่มการหลั่ง dopamine และ norepinephine ได้แก่ cathinone, methcathinone, flepedrone และ clphedrone โดยจะไม่มีผลต่อการเพิ่มการปลดปล่อยของสาร serotonin

๓) สาร cathinone และอนุพันธ์ที่ออกฤทธิ์คล้ายโคเคน (cocaine) หรือ “cocaine-like cathinones” ได้แก่ pyrovalerone, MDPV และ MDPBP โดยออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการเก็บกลับของสารสื่อประสาทกลุ่ม monoamine อย่างเฉพาะเจาะจง โดยจะไม่มีผลต่อการเพิ่มการปลดปล่อยของสารสื่อประสาทกลุ่มนี้ รายละเอียดสรุปตามตารางที่ ๕ [๓]

### ตารางที่ ๕ กลไกการออกฤทธิ์ของสารคาทีโนน (cathinone) และอนุพันธ์

	Monoamine Reuptake Inhibition			Monoamine Release		
	Dopamine	Norepinephrine	Serotonin	Dopamine	Norepinephrine	Serotonin
<b>Cocaine-MDMA-mixed cathinones</b>						
Mephedrone	+++	+++	++	++	++	++
Methylone	+++	+++	++	++	++	++
<b>Methamphetamine-like cathinones</b>						
Cathinone	++	+++	+	+++	+++	-
Methcathinone	++	+++	+	+++	+++	-
<b>Cocaine-like cathinones</b>						
Pyrovalerone	++	+++	++	-	-	-
MDPV	++	+++	++	-	-	-

จากกลไกการออกฤทธิ์ข้างต้น ทำให้เกิดผลทางเภสัชวิทยา เช่น ทำให้รู้สึกตื่นตัว เคลิ้มฝัน ไม่เหนื่อยล้า นอนไม่หลับ มีความเชื่อมั่นในตัวเองสูง ก้าวร้าว เพิ่มการเคลื่อนไหว เพิ่มความต้องการทางเพศ เป็นต้น โดยอาการที่เกิดขึ้นจะแตกต่างกันไปขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น อายุ เพศ ปริมาณสารที่เข้าสู่ร่างกาย สภาวะร่างกายของแต่ละคน การใช้อื่นที่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาท หรือการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ร่วมด้วย การได้รับสาร cathinone หรืออนุพันธ์สังเคราะห์เพียง ๑-๒ ครั้ง ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อร่างกาย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เหงื่อออก ปวดศีรษะ หัวใจเต้นเร็ว กล้ามเนื้อเกร็งกระตุก เป็นต้น หากได้รับสารมากเกินไป (overdose) จะส่งผลต่อการทำงานของหัวใจและสมอง เช่น สูญเสียความทรงจำ ประสาทหลอน ก้าวร้าว ตื่นตระหนก ซึมเศร้า มีความคิดจะฆ่าตัวตาย ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ หัวใจหยุดเต้น เป็นต้น รวมถึงมีผลต่อภาวะสมดุลของเกลือแร่ในร่างกาย โลหิตจาง กล้ามเนื้อสลายตัว และทำให้เสียชีวิตได้ [๓] รายละเอียดสรุปตามตารางที่ ๖

### ตารางที่ ๖ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้สารคาทีโนน (cathinone) และอนุพันธ์

อาการไม่พึงประสงค์ทางร่างกาย	อาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและประสาท
ระบบหัวใจและหลอดเลือด: หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูง เจ็บหน้าอก หัวใจหยุดเต้น	ภาวะกระสับกระส่าย วิดกกังวล ก้าวร้าว มีความเชื่อมั่นในตัวเองสูง เบื่ออาหาร ประสาทหลอน ซึมเศร้า มีความคิดทำร้ายตัวเองหรือฆ่าตัวตาย มีภาวะหลงลืม สูญเสียความทรงจำ เกิดภาวะติดยา ตื้อยา ต้องการเพิ่มขนาดการใช้ยามากขึ้น
ระบบประสาทส่วนกลาง: ปวดหัว ชัก มึนงง สับสน ง่วงซึม	
ระบบทางเดินอาหาร: คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ตัวยาว	
ระบบการหายใจ: หายใจหอบเหนื่อย ภาวะหายใจล้มเหลว	
ระบบขับถ่ายปัสสาวะ: hyponatremia, hyperkalemia, serum creatinine สูง ไตอักเสบ ไตวาย	
ระบบการมองเห็น: ม่านตาขยาย มองภาพไม่ชัด	
ระบบอื่น ๆ : เกิดผื่นแพ้ ตัวร้อน มีไข้สูง เหงื่อออก เป็นต้น	



## ๒.๒ การนำสารกลุ่มคาทีโนน (cathinone) ไปใช้ในทางที่ผิด

การนำอนุพันธ์สังเคราะห์ของสารกลุ่ม cathinone ไปใช้ในทางที่ผิดเกิดขึ้นในช่วงต้นของทศวรรษ ๑๙๙๐ ต่อมาในปี ค.ศ. ๒๐๐๔ มีรายงานการนำอนุพันธ์สังเคราะห์ของสารกลุ่ม cathinone ไปใช้ในทางที่ผิดในแถบทวีปเอเชีย ประเทศอิสราเอล ประเทศสมาชิกในสหภาพยุโรป และสหรัฐอเมริกา [๑] จากรายงานของ US Department of Justice National Drug Intelligence Center พบว่า อนุพันธ์สังเคราะห์ของสารกลุ่ม cathinone เริ่มแพร่ระบาดจากประเทศจีน ปากีสถาน และอินเดีย พบการซื้อขายผ่านอินเทอร์เน็ตหรือร้านสะดวกซื้อ โดยสารที่เป็นที่นิยมมากและมีราคาถูก คือ bath salts [๑] โดยสำนักงานป้องกันและปราบปรามยาเสพติด (Drug Enforcement Administration: DEA) ของประเทศสหรัฐอเมริกา รายงานว่า มีการตั้งชื่อสำหรับใช้ซื้อขายตามตลาดมืดมากมาย เช่น plant food/fertilizer, vacuum freshener, pond cleaner, insect repellent, bliss, cloud nine, lunar wave, vanilla sky และ white lightning เป็นต้น โดยมีลักษณะเป็นผงละเอียดสีขาว หรือเกล็ดเล็กๆ สีขาวปนน้ำตาล (ภาพที่ ๓ และ ๔) [๔] ใช้เสพโดยการกิน สูดเข้าทางจมูก สูบ และฉีดเข้าหลอดเลือด [๕] จำหน่ายโดยบรรจุของพลาสติก ห่ออะลูมิเนียมฟอยล์ หรือขวดแก้ว โดยจะระบุข้อความ “not for human consumption”, “not for human use” หรือ “not tested for hazards or toxicity” เพื่อหลีกเลี่ยงการตรวจจับจากเจ้าหน้าที่ [๑] ราคาขายในตลาดมืดของสหรัฐอเมริกาอยู่ที่ ๒๕-๓๕ ดอลลาร์สหรัฐต่อกรัม หรือในสหภาพยุโรปราคาอยู่ที่ ๑๘-๒๕ ยูโรต่อกรัม [๓]

ในสหภาพยุโรป พบรายงานการนำ mephedrone ไปใช้ในทางที่ผิดจนเสียชีวิตในปี ค.ศ. ๒๐๐๘ ที่ประเทศสวีเดน [๒] จากการศึกษาทางระบาดวิทยาเกี่ยวกับการใช้อนุพันธ์สังเคราะห์ของสารกลุ่ม cathinone ในสหราชอาณาจักรในปี ค.ศ. ๒๐๑๐ พบว่า ร้อยละ ๔๑.๗๐ จาก ๒,๒๐๐ คน เคยใช้สาร mephedrone [๑] โดยพบรายงานผู้เสียชีวิตจากการใช้ mephedrone ในประเทศอังกฤษ จำนวน ๔๕ ราย สกอตแลนด์ ๑๒ ราย และเวลส์อีก ๑ ราย ต่อมาในเดือนสิงหาคม ค.ศ. ๒๐๑๑ พบผู้เสียชีวิตเพิ่มเติมอีก ๙๐ ราย ที่เกาะทางเหนือของประเทศอังกฤษ โดยส่วนใหญ่อายุระหว่าง ๒๕-๓๔ ปี [๒] จากรายงานของ US poison centers ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบการนำสารกลุ่ม cathinones ไปใช้ทางที่ผิดระหว่างปี ค.ศ. ๒๐๐๙-๒๐๑๐ จำนวน ๓๐๒ ราย และในปี ค.ศ. ๒๐๑๑ พบเพิ่มขึ้นถึง ๖,๑๓๘ ราย ถัดมาในปี ค.ศ. ๒๐๑๒ มีรายงานการพบผู้เสียชีวิต ๒ ราย จากการใช้ MDPV เป็นครั้งแรกที่ประเทศสหรัฐอเมริกา [๒] นอกจากนี้ยังพบการใช้ methylone และ MDPV เดี่ยวๆ หรือใช้ร่วมกับ mephedrone โดยผู้เสียชีวิตส่วนใหญ่มีอายุระหว่าง ๑๙-๓๘ ปี จากรายงานของ Hasegawa และคณะ พบผู้หญิงอายุ ๑๘ ปีเสียชีวิตจากใช้สารอนุพันธ์ชนิดใหม่ คือ PV9 หรือ “aroma liquid” หลังจากชั้นสูตร โดยเก็บเนื้อเยื่อของอวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกายพบสาร PV9 สูงที่สุดที่ไต เนื่องจากเป็นอวัยวะที่กำจัดสารออกจากร่างกายได้เร็วที่สุดทางปัสสาวะ [๖] นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้เสียชีวิตจากการใช้สารอนุพันธ์ของ cathinone ร่วมกันถึง 3 ชนิด ได้แก่ 4-methoxy-PV8, PV9 และ 4-methoxy-PV9 [๗]



ภาพที่ ๓ แสดง “bath salt” รูปแบบผงสีขาวที่ตรวจยึดโดย DEA  
(ที่มา: <https://www.dea.gov/factsheets/bath-salts>)



ภาพที่ ๔ แสดง “bath salt” รูปแบบเกล็ดสีขาวปนน้ำตาลที่ตรวจยึดโดย DEA  
(ที่มา: <https://www.dea.gov/factsheets/flakka-alpha-pvp>)

## บทที่ ๓ วิธีดำเนินการศึกษา

การศึกษาวิจัย เรื่อง “Ephylone สารกลุ่มคาทีโนน (cathinone) ที่พบว่ามีการใช้ในทางที่ผิดชนิดใหม่” เป็นการศึกษาเชิงคุณภาพ (Qualitative research) มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาข้อมูลทางด้านเภสัชวิทยา การระบาดวิทยา รวมถึงข้อมูลวิชาการด้านต่าง ๆ ของสาร Ephylone เพื่อเป็นข้อมูลในการควบคุมสาร Ephylone ตามกฎหมายในประเทศไทยอย่างเหมาะสมและสอดคล้องกับสถานการณ์ในปัจจุบัน

### ๓.๑ รูปแบบการศึกษาวิจัย

การศึกษานี้ใช้วิธีการศึกษารวบรวม และวิเคราะห์ข้อมูลจากเอกสารทางวิชาการและงานวิจัย (documentary research) เป็นหลัก โดยสืบค้นและคัดเลือกเอกสารทางวิชาการหรือบทความวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่จากหน่วยงานหรือวารสารที่น่าเชื่อถือ

### ๓.๒ ขั้นตอนการดำเนินการ

๓.๒.๑ สืบค้นข้อมูลการระบาดของสารเสพติดชนิดใหม่จากเอกสารวิชาการและบทความวิจัยต่าง ๆ ที่เผยแพร่ทางอินเทอร์เน็ต

๓.๒.๒ คัดเลือกสารเสพติดชนิดใหม่ที่สนใจศึกษาและมีการระบาดอย่างแพร่หลายจำนวน ๑ รายการ

๓.๒.๓ รวบรวมข้อมูลของสารเสพติดใหม่ทั้งทางด้านเภสัชวิทยา ข้อมูลความปลอดภัย การระบาดวิทยารวมถึงการนำไปใช้ในทางที่ผิด จากเอกสารวิชาการหรือบทความวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์จากหน่วยงานหรือวารสารที่น่าเชื่อถือ

๓.๒.๔ ดำเนินการศึกษาค้นคว้า วิเคราะห์ และสรุปผล เพื่อนำเสนอแนวทางการควบคุมตามกฎหมายในประเทศไทยอย่างเหมาะสม

### ๓.๓ สถานที่ดำเนินการศึกษาวิจัย

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

### ๓.๔ ระยะเวลาดำเนินการ

ระหว่างเดือนสิงหาคม ๒๕๖๓ – กุมภาพันธ์ ๒๕๖๔

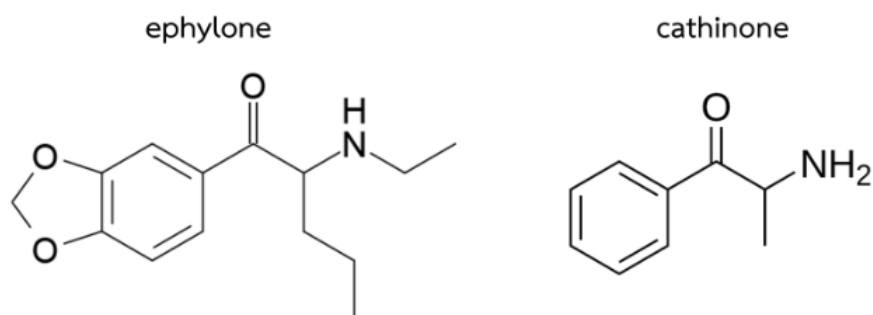
## บทที่ ๔

### ผลการศึกษาวิจัย

#### ๔.๑ เกสัชวิทยาของ Ephylone

##### ๔.๑.๑ ข้อมูลทั่วไปของ Ephylone

Ephylone เป็นสารสังเคราะห์ในกลุ่มคาทิโนน (cathinone) มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางสังเคราะห์ขึ้นครั้งแรกโดยบริษัท เบอริงเกอร์ อินเกลไฮม์ จำกัด ซึ่งเป็นบริษัทด้านยาจากประเทศเยอรมนี ในปี ค.ศ. ๑๙๖๐ [๘] พบการใช้ในทางที่ผิดเพื่อผ่อนคลายอารมณ์ให้เคลิบเคลิ้มมีความสุข (recreational drug) โครงสร้างทางเคมีของ ephylone สังเคราะห์ขึ้นโดยการแทนที่ R-group ด้วย Methyleneoxy ในโครงสร้างหลักของ cathinone ส่วนของ aromatic ring (ภาพที่ ๕) จัดเป็นอนุพันธ์ของ cathinone กลุ่มที่ ๒ Methyleneoxy-N-alkylated cathinone derivatives



ภาพที่ ๕ แสดงสูตรโครงสร้างของ ephylone (รูปซ้าย) และ cathinone (รูปขวา)

(ที่มา: <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/N-Ethylnorpentylone.pdf>)

ชื่อทั่วไป (Commonly used names) : ephylone

ชื่ออื่น ๆ : N-Ethylnorpentylone, N-Ethylpentylone

ชื่อทางเคมีตาม IUPAC : 1-(2*H*-1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(ethylamino)pentan-1-one

ชื่อทางเคมีอื่น ๆ : 1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-ethylaminopentan-1-one

1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-ethylamino-pentanone-(1)

1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(ethylamino)-1-pentanone

1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(ethylamino)pentan-1-one

2-Ethylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)pentan-1-one

ชื่อเรียกในหมู่ผู้เสพ (street name) : MDEVP, bk-EBDP, bk-ETHYL-K, bk-EPDP และ

ephylone

สูตรโมเลกุล (Molecular formula) :  $C_{14}H_{19}NO_3$

น้ำหนักโมเลกุล (Molar mass) : 249.31 g/mol

โครงสร้างทางเคมี : มี 1 chiral centers มี 2 stereoisomers คือ (S)-N-ethylnorpentylone and (R)-N-ethylnorpentylone

CAS Number : 952016-47-6 (free base), 17763-02-9 (hydrochloride salt)

ลักษณะทางกายภาพ : ephylone ส่วนในรูปเกลือไฮโดรคลอไรด์มีลักษณะเป็นผงสีขาวหรือผงสีขาวครีม หรืออาจอยู่ในรูปผลึกแข็งสีขาวอมเหลือง ส่วนในรูปสารบริสุทธิ์ (pure form) มีลักษณะเป็นผงละเอียดสีขาว จากรายงานของศูนย์เฝ้าระวังสารเสพติดและการติดยาเสพติดแห่งยุโรป (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) พบว่า ของกลางที่ตรวจจับได้ส่วนใหญ่มีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาว ส่วนสำนักงานป้องกันและปราบปรามยาเสพติด (Drug Enforcement Administration: DEA) ของประเทศสหรัฐอเมริกา รายงานว่า ของกลางที่ตรวจจับได้มีทั้งลักษณะผงละเอียดและผลึก รวมถึงอัดเป็นแท่งสีขาว

การละลาย : ephylone ในรูปเกลือไฮโดรคลอไรด์สามารถละลายได้ในเมทานอล น้ำ และไดเมทิลซัลฟอกไซด์ (dimethyl sulfoxide) และละลายได้เล็กน้อยในไดคลอโรมีเทน (dichloromethane)

จุดหลอมเหลว : ephylone ในรูปเกลือไฮโดรคลอไรด์ มีจุดหลอมเหลวที่ ๒๓๘-๒๔๑ องศาเซลเซียส [๘]

#### ๔.๑.๒ เกสัชวิทยา

สาร ephylone ที่สังเคราะห์ขึ้นครั้งแรกโดยบริษัท เบอริงเกอร์ อินเกลไฮม์ จำกัด โดยผลิตในหลายรูปแบบทั้งแบบเม็ดและผง โดยรูปแบบการให้สารมี ๓ แบบ คือ การรับประทาน การฉีดเข้าเส้นเลือด และการให้ทางทวารหนัก [๘] ในรูปแบบการรับประทานมักมีขนาดการใช้อยู่ที่ ๑-๑๕๐ มิลลิกรัม ส่วนรูปแบบการฉีดเข้าเส้นเลือด มีขนาดการใช้อยู่ที่ ๐.๓-๓๐ มิลลิกรัม เนื่องจากสาร ephylone เป็นอนุพันธ์สังเคราะห์ของกลุ่ม cathinone คาดได้ว่าการออกฤทธิ์คล้ายกัน โดยการออกฤทธิ์จะเกิดขึ้นภายในเวลา ๕-๑๕ นาที หลังจากการเสพ โดยการรับประทาน สูดเข้าจมูก หรือฉีดเข้าหลอดเลือด และจะมีฤทธิ์อยู่ประมาณ ๓ ชั่วโมง [๘]

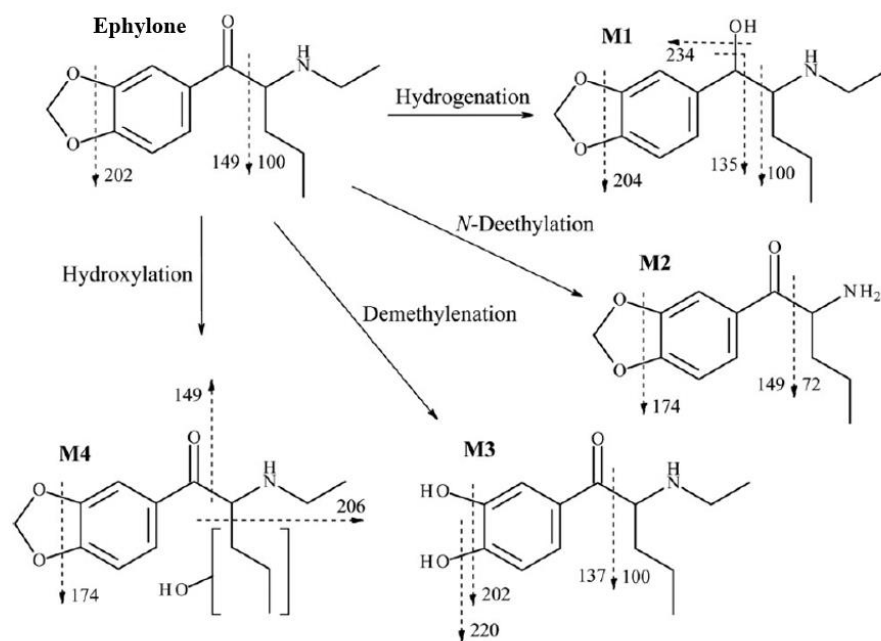
จากข้อมูลการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) โดยทำการเก็บตัวอย่างเลือดของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับสาร ephylone พบว่า สาร ephylone ผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึม เพื่อกำจัดสารออกจากร่างกาย ๔ รูปแบบ [๑๐] (ภาพที่ ๖) ดังนี้

๑. กระบวนการ Hydrogenation คือการ reduction เปลี่ยนส่วนของ  $\beta$ -keto group ในโครงสร้างเป็นแอลกอฮอล์ (-OH) ได้สาร 1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(ethylamino)pentan-1-ol)

๒. กระบวนการ N-deethylation ได้เป็นโครงสร้าง primary amine (2-amino-1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)pentan-1-one)

๓. กระบวนการ Demethylenation ได้เป็น (1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(ethylamino)pentan-1-one)

๔. กระบวนการ Hydroxylation ที่  $\alpha$ -carbon side chain ได้เป็น 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(ethylamino)-hydroxy-pentan-1-one



ภาพที่ ๖ กระบวนการเมแทบอลิซึมของ ephylone

(ที่มา: <https://academic.oup.com/jat/article/๔๒/๗/๔๙๕๗๐๖๑>)

การศึกษาด้านเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) ของสาร ephylone ในปัจจุบันทั้งการศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง พบว่า สาร ephylone มีกลไกออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท dopamine, norepinephrine และ serotonin โดยเน้นการออกฤทธิ์ที่ dopamine transporters เป็นหลัก จากการออกฤทธิ์นี้ ทำให้มีสารสื่อประสาทในสมองเพิ่มมากขึ้นและเกิดฤทธิ์กระตุ้นประสาท ทำให้มีความรู้สึกเคลิบเคลิ้มเป็นสุข ทำให้รู้สึกตื่นตัว ไม่เหน็ดเหนื่อย [๑๑]

จากการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro* study) โดยใช้เซลล์สมองของหนูทดลอง พบว่า สาร ephylone มีผลยับยั้ง monoamine transport ตามลำดับ ดังนี้ dopamine transporter > norepinephrine transporters > serotonin transporters [๘] อย่างไรก็ตาม ephylone ไม่มีผลกระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาท dopamine, norepinephrine และ serotonin [๑๑] จากกลไกดังกล่าวทำให้ ephylone ออกฤทธิ์คล้ายกับ cocaine มากกว่า methamphetamine สำหรับสารอนุพันธ์สังเคราะห์ของ cathinone ที่ออกฤทธิ์คล้าย ephylone คือสารกลุ่ม pyrovalerone type เช่น MDPV และ  $\alpha$ -PVP [๘] ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับ catecholamine อย่างจำเพาะเจาะจงโดยไม่มีผลกระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาท [๒]

สำหรับการศึกษาในสัตว์ทดลอง (*in vivo* study) มีศึกษาขนาดของ ephylone ในการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางในหนูทดลอง พบว่า มีค่า  $ED_{50}$  เท่ากับ ๒.๗๕ mg/kg<sup>[๑]</sup> ( $ED_{50}$  = ปริมาณของสารต่อน้ำหนักตัวที่สามารถทำให้สัตว์ทดลองแสดงอาการโดยไม่ถึงตาย ร้อยละ ๕๐ ของจำนวนสัตว์ทดลองทั้งหมด) และการศึกษาพฤติกรรมเคลื่อนที่ (locomotor activity) ในหนูทดลองโดยให้สาร ephylone ๕ mg/kg เปรียบเทียบกับ

methamphetamine ๕ mg/kg โดยการฉีดเข้าหน้าท้อง พบว่า ephylone มีผลเพิ่ม locomotor activity อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเพิ่มขนาด ephylone เป็น ๒๐ mg/kg และ ๕๐ mg/kg พบว่า ephylone กระตุ้นการเกิดพฤติกรรมเคลื่อนไหวแบบ stereotypy (การเดินถอยหลังและการโยกหัวรุนแรง) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาพฤติกรรมของหนูทดลองโดยเปรียบเทียบระหว่าง ephylone, cocaine, methamphetamine และ MDMA พบว่า สารทุกตัวมีผลเพิ่ม locomotor activity ในลักษณะแบบ dose-dependent [๘]

#### ๔.๑.๓ อาการไม่พึงประสงค์และพิษวิทยา

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ หงุดหงิด กระสับกระส่าย นอนไม่หลับ ประสาทหลอน กล้ามเนื้อสลาย โคมา ระบบหายใจล้มเหลว และเสียชีวิต ส่วนการศึกษาด้านพิษวิทยาของ ephylone นั้นมีค่อนข้างจำกัด โดยมีการศึกษาในหนูทดลอง พบว่า ค่า LD<sub>๕๐</sub> เท่ากับ ๒๔๐ mg/kg [๘] (LD<sub>๕๐</sub> = ปริมาณของสารที่ให้กับสัตว์ทดลองทั้งหมดเพียงครั้งเดียว แล้วทำให้กลุ่มของสัตว์ทดลองตายลงร้อยละ ๕๐ ของจำนวนสัตว์ทดลองทั้งหมด) สำหรับข้อมูลการตรวจระดับความเข้มข้นของ ephylone ในเลือด มีรายงานข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาอาการเป็นพิษหรือผู้ที่เสียชีวิตจากการใช้สารเสพติด พบว่า มีระดับความเข้มข้นของ ephylone ในเลือดอยู่ระหว่าง ๗-๑๗๐ ng/ml [๑๑] นอกจากนี้ ยังมีรายงาน clinical case พบว่า ระดับความเข้มข้นของ ephylone ที่ทำให้เกิดอาการเป็นพิษรุนแรงจนทำให้เกิด cerebrovascular complications คือ ๑๔๘ ng/ml ส่วนระดับความเข้มข้นสูงสุดที่ตรวจพบในผู้เสียชีวิต คือ ๑๗๐ ng/ml [๘]

อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์และพิษวิทยาของ ephylone ในมนุษย์หรือในระดับ clinical study แต่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากของสารกลุ่ม synthetic cathinones ได้แก่ อาการทางจิต เช่น มีพฤติกรรมก้าวร้าว (aggression) ภาวะกายใจไม่สงบ (agitation), หวาดระแวง (paranoia) หลงผิด (delusions) อาการทางกาย เช่น ชัก ภาวะโซเดียมต่ำ ภาวะตัวร้อนเกิน (hyperthermia) กล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis) ภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย (disseminated intravascular coagulation) ไตวาย ตับวาย และเสียชีวิต [๑]

#### ๔.๑.๔ การติดยาและการถอนยา

ไม่พบข้อมูลการศึกษาเรื่องการติดยาและการถอนยาของ ethylone ทั้งในมนุษย์และสัตว์ แต่ด้วยกลไกออกฤทธิ์ที่ยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท dopamine, norepinephrine และ serotonin ส่งผลให้สารสื่อประสาทเพิ่มขึ้นบริเวณภายนอกเซลล์ และเกิดการเสพติดได้

#### ๔.๑.๕ การใช้ประโยชน์ทางการแพทย์และอุตสาหกรรม

ปัจจุบันไม่ได้รับการรับรองให้ใช้เป็นยาและไม่พบการใช้ประโยชน์ในทางอุตสาหกรรมหรือนำไปใช้ประโยชน์ด้านอื่น มีเพียงการใช้ในรูปแบบสารมาตรฐาน (Reference material) สำหรับใช้เป็นสารอ้างอิงในการวิเคราะห์หรือการวิจัยทางวิทยาศาสตร์เท่านั้น [๘]

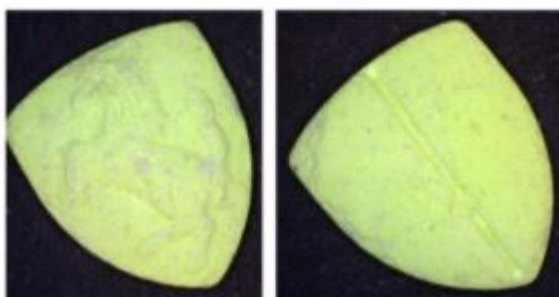
## ๔.๒ ระบาดวิทยา สถานการณ์การใช้สาร Ephylone ในทางที่ผิด

### ๔.๒.๑ การนำไปใช้ในทางที่ผิดและระบาดวิทยา

#### ๑) ข้อมูลการใช้และการจำหน่าย

การนำสาร Ephylone ไปใช้ในทางที่ผิดครั้งแรกที่ประเทศสหรัฐอเมริกาในเดือนพฤษภาคม ปี ค.ศ. ๒๐๑๔ และต่อมาในปี ค.ศ. ๒๐๑๖ พบการใช้กันอย่างแพร่หลายในประเทศสมาชิกของสหภาพยุโรป ศูนย์เฝ้าระวังสารเสพติดและการติดยาเสพติดแห่งยุโรป (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)) พบว่า ของกลางที่ตรวจยึดได้ส่วนใหญ่มีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาวและรูปแบบเม็ดที่มีโลโก้บนเม็ดสื่อให้เข้าใจผิดว่าเป็น 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) หรือยาอี [๑๒] ในส่วนของสำนักงานป้องกันและปราบปรามยาเสพติด (Drug Enforcement Administration: DEA) ของประเทศสหรัฐอเมริกา รายงานว่า ของกลางที่ตรวจจับได้มีทั้งลักษณะผงละเอียด ผลึก ก้อน แคปซูล และเม็ด โดยมีรูปแบบการเสพส่วนใหญ่ใช้วิธีการรับประทาน [๙] ส่วนวิธีการเสพแบบอื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ การสูดทางจมูก อดั้ลิ้น ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และทางทวารหนัก ซึ่งมีทั้งการเสพในรูปแบบสารเดี่ยว และเสพร่วมกับสารอื่น นิยมจำหน่ายทั้งในรูปแบบเม็ดและผง ผ่านทางอินเทอร์เน็ตและตามตลาดมืดในรูปแบบ racemic mixture [๘]

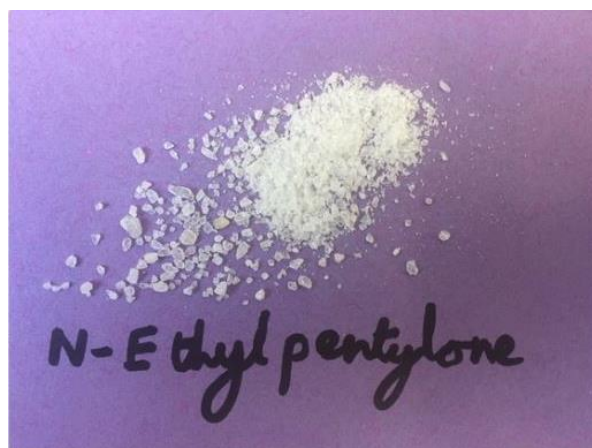
จากรายงานการจับกุมผู้ลักลอบจำหน่ายยาเสพติดของสหรัฐอเมริกา พบว่า การตรวจจับยาเสพติดคาดว่าเป็นยาอี (ecstasy, MDMA) หรือชื่อในตลาดมืดคือ Molly แต่ผลตรวจพิสูจน์กลับเป็น ephylone ซึ่งสอดคล้องผลการตรวจวิเคราะห์สารเสพติดในปัสสาวะของผู้ต้องสงสัยที่คาดว่ามีการเสพ MDMA แต่ผลตรวจกลับพบสาร ephylone ซึ่งสนับสนุนเหตุผลที่มีการนำ ephylone มาใช้แทน MDMA เพื่อให้เกิดการกระตุ้นประสาท เพิ่มความรู้สึกเคลิบเคลิ้มเป็นสุข นอกจากการนำมาใช้ทดแทน MDMA แล้ว ยังพบว่ามีการจำหน่ายโดยการกล่าวอ้างว่าเป็นยาอี (ecstasy, MDMA) แล้วปลอมปนสาร ephylone ทำให้กลุ่มผู้เสพเข้าใจผิดด้วย พบการจำหน่ายในรูปแบบเม็ดและผง [๘] ดังภาพที่ ๗ และภาพที่ ๘



ภาพที่ ๗ แสดงยาอี (ecstasy, MDMA) รูปแบบเม็ดที่มีสาร ephylone ปลอมปน

ที่มา: <https://energycontrol-international.org/ecstasy-mdma-aldulterated-with-n-ethyl-pentylone-report/>





ภาพที่ ๘ แสดงยาอี (ecstasy, MDMA) รูปแบบผงมีสาร ephylone ปปลอมปน

ที่มา: <https://energycontrol-international.org/ecstasy-mdma-aldulterated-with-n-ethyl-pentylone-report/>

ในปี ค.ศ. ๒๐๑๖ หน่วยงานศุลกากรและตรวจรักษาความปลอดภัยชายแดนแห่งสหรัฐอเมริกา (The U.S. Customs and Border Protection) ตรวจพบการลักลอบจำหน่ายสาร ephylone ทั้งสิ้น ๓๘๘ คดี (คิดเป็นน้ำหนักสุทธิ ๘๒ กิโลกรัม) [๙] และสำนักงานป้องกันและปราบปรามยาเสพติด (Drug Enforcement Administration: DEA) ของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้รายงานข้อมูลคดียาเสพติดที่มีรายงานผลวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการระบุว่าเป็น ephylone ระหว่างปี ค.ศ. ๒๐๑๖-๒๐๑๘ ดังนี้ ในปี ค.ศ. ๒๐๑๖ พบคดีที่เกี่ยวกับ ephylone เท่ากับ ๖๓ คดี (จากคดีที่เป็น cathinone ทั้งหมด ๓๔๗ คดี คิดเป็นร้อยละ ๑๘.๒๐) ในปี ค.ศ. ๒๐๑๗ พบคดีที่เกี่ยวกับ ephylone เท่ากับ ๒๐๑ คดี (จากคดีที่เป็น cathinone ทั้งหมด ๓๖๙ คดี คิดเป็นร้อยละ ๕๔.๕๐) และไตรมาสแรกของปี ค.ศ. ๒๐๑๘ ระบุเป็น ephylone พบคดีที่เกี่ยวกับ ephylone เท่ากับ ๑๗ คดี (จากคดีที่เป็น cathinone ทั้งหมด ๒๙ คดี คิดเป็นร้อยละ ๕๘.๖) [๑๓]

## ๒) ระบาดวิทยา

สถาบันนิติวิทยาศาสตร์ของประเทศไทย รายงานข้อมูลการใช้สาร ephylone ครั้งแรกในเดือนพฤษภาคม ปี ค.ศ. ๒๐๑๔ ต่อมาในปี ค.ศ. ๒๐๑๖ - ๒๐๑๘ พบการใช้ในทางที่ผิดเพิ่มขึ้นเป็น ๒,๑๙๑ ราย, ๖,๑๓๔ ราย และ ๘,๕๔๗ ราย ตามลำดับ [๙] ในเดือนมกราคม ค.ศ. ๒๐๑๖ พบรายงานการแพร่ระบาดของสาร ephylone ครั้งแรกในสหภาพยุโรปที่ประเทศสโลวีเนีย โดยรายงานจากศูนย์เฝ้าระวังสารเสพติดและการติดยาเสพติดแห่งยุโรป (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction : EMCDDA) ตรวจพบการแพร่ระบาดทั้งรูปแบบผงและเม็ด รวมถึงการตรวจพบสาร ephylone ในตัวอย่างปัสสาวะซึ่งพบในหลายประเทศ ได้แก่ ออสเตรีย เบลเยียม บอสเนียและเฮอร์เซโกวีนา เช็ก ฝรั่งเศส เยอรมัน กรีซ อิตาลี ฮังการี ไอร์แลนด์ นอร์เวย์ โปรตุเกส โรมาเนีย สเปน สวีเดน ตุรกี และอังกฤษ) [๑๔] จากรายงานประจำปีของ National Forensic Laboratory Information System (NFLIS) ของ DEA ในปี ค.ศ. ๒๐๑๖ พบข้อมูลการตรวจวิเคราะห์ของสาร ephylone จำนวน ๑,๗๒๐ ครั้ง (คิดเป็นร้อยละ ๐.๕๐ ของการตรวจพบสารกลุ่มฟีนิลเอทิลเอมีน (Phenethylamine) ซึ่งจากรายงานนี้ สาร ephylone จัดเป็นสารอนุพันธ์สังเคราะห์กลุ่ม cathinone

ที่มีการนำมาใช้ในทางที่ผิดเป็นอันดับสอง รองจากสาร dibutylone (ตารางที่ ๗) [๑๕] และในปี ค.ศ. ๒๐๑๗ พบว่า สาร ephylone ถูกนำมาใช้ในทางที่ผิดเป็นอันดับหนึ่งของสารอนุพันธ์สังเคราะห์กลุ่ม cathinone คิดเป็นร้อยละ ๕๕, ๕๐ และ ๓๘ ในสามไตรมาสแรกของปี ค.ศ. ๒๐๑๗ ตามลำดับ [๑๖] [๑๗] [๑๘]

**ตารางที่ ๗** รายงานการตรวจพบสารกลุ่มฟินิลเอทิลเอมีน (Phenethylamine) ในปี ค.ศ. ๒๐๑๖ โดย DEA

สารกลุ่มฟินิลเอทิลเอมีน	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
Methamphetamine	๓๑๔,๘๗๒	๙๐.๘๒
Amphetamine	๑๒,๕๕๑	๓.๖๒
MDMA	๕,๗๒๖	๑.๖๕
Dibutylone	๒,๐๐๐	๐.๕๘
Lisdexamfetamine	๑,๘๒๑	๐.๕๓
<b>Ephylone</b>	<b>๑,๗๒๐</b>	<b>๐.๕๐</b>
MDA	๑,๔๗๘	๐.๔๓
Ethylone	๑,๒๓๐	๐.๓๕
Pentylone	๖๒๗	๐.๑๘
Phentermine	๕๖๐	๐.๑๖
25I-NBOMe	๓๙๕	๐.๑๑
Methylone	๑๘๙	๐.๐๕
4-chloromethcathinone	๑๖๒	๐.๐๕
Benzphetamine	๑๕๑	๐.๐๔
Other phenethylamines	๒,๑๖๓	๐.๖๒
<b>Total Phenethylamine Reports</b>	<b>๓๔๖,๖๘๒</b>	<b>๑๐๐.๐๐</b>
<b>Total Drug Reports</b>	<b>๑,๕๕๒,๖๐๔</b>	

MDMA=3,4-Methylenedioxyamphetamine,

MDA=3,4-Methylenedioxyamphetamine,

alpha-PVP=alpha-Pyrrolidinopentiophenone,

25I-NBOMe=2-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanamine

การรายงานข้อมูลการใช้สาร ephylone จนเกิดอาการเป็นพิษเฉียบพลัน (Acute intoxications) และเสียชีวิต มักพบในวัยรุ่นในหลายประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร นิวซีแลนด์ และแอฟริกาใต้ จากข้อมูล Monitoring the Future survey data ของมหาวิทยาลัยมิชิแกนในปี ค.ศ. ๒๐๑๖ พบว่า อัตราการนำสารอนุพันธ์สังเคราะห์กลุ่ม cathinone ไปใช้ในทางที่ผิด ร้อยละ ๐.๘ เป็นนักเรียนมัธยมศึกษาตอนปลาย ร้อยละ ๐.๓ เป็นวัยรุ่นถึงวัยผู้ใหญ่อายุระหว่าง ๑๙-๓๐ ปี [๑๐]

จากข้อมูลของ DEA พบว่า ที่รัฐแมริแลนด์ ประเทศสหรัฐอเมริกา มีผู้เสียชีวิตจากการใช้ ephylone ระหว่างปี ๒๐๑๖-๒๐๑๗ ทั้งสิ้น ๒๕ ราย และยังพบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือเกิดพิษอีก ๑๒๕ ราย (ข้อมูลระหว่างปี ๒๐๑๖-๒๐๑๘) [๙] จากข้อมูลการเกิดพิษเฉียบพลันจนทำให้เสียชีวิตจากการใช้ ephylone ในทางที่ผิด มีจำนวน ๑๕๑ ราย โดยพบเพียง ๕ รายที่มีการใช้ ephylone เพียงชนิดเดียว [๘] [๙]

จากรายงานของ Thirakul และคณะ ในปี ค.ศ. ๒๐๑๗ พบผู้เสียชีวิตจากการใช้ ephylone ในทางที่ผิด เป็นเพศชายอายุ ๒๙ ปี ในรัฐฟลอริดา ประเทศสหรัฐอเมริกา โดยมาโรงพยาบาลด้วยภาวะกระสับกระส่าย ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นเร็ว ผลตรวจเลือดพบค่า troponin สูง ตับวาย (liver shock) ไตอักเสบเฉียบพลัน (acute kidney injury) เกิดภาวะกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis) ระบบทางเดินหายใจล้มเหลว หัวใจหยุดเต้น และเสียชีวิต ตรวจสอบการใช้สารเสพติดพบมีการใช้สาร ephylone ร่วมกับยากลุ่มโอปิออยด์ แอมเฟตามีน แคนนาบินอยด์ และมอร์ฟีน [๑๙] เช่นเดียวกันกับรายงานของ Atherton และคณะ พบผู้เสียชีวิตจากการใช้ ephylone ในทางที่ผิดจำนวน ๔ ราย เป็นเพศชายอายุ ๓๔-๓๕ ปี สาเหตุการเสียชีวิตเกิดจากพิษเฉียบพลันจาก ephylone (acute intoxication) ตรวจสอบการใช้สารเสพติดพบมีการใช้สาร ephylone ร่วมกับยาหลายชนิด เช่น โคเคน กัญชา เฟนทานิล อัลปราโซแลม เป็นต้น [๒๐]

จากรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากการใช้ ephylone ร่วมกับยาเสพติดหรือวัตถุออกฤทธิ์ชนิดอื่น อาทิเช่น อนุพันธ์สังเคราะห์กลุ่ม cathinone เช่น butylone, dibutylone, pentylone เป็นต้น สารที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทที่ให้เคลิ้มสุข เช่น methamphetamine, fentanyl, fentanyl analogues, alcohol, benzodiazepines, heroin, cocaine, synthetic cannabinoids, MDMA และสารอื่น ๆ เช่น caffeine [๙] อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการใช้ ephylone ในทางที่ผิด ได้แก่ ภาวะกระสับกระส่าย (agitation) ความดันโลหิตต่ำ (hypotension) อัตราหัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) ภาวะร่างกายมีอุณหภูมิต่ำ (hypotermia) รูม่านตาขยาย (mydriasis) หัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest) ระบบหายใจล้มเหลว (respiratory failure) ผลตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการพบภาวะเลือดเป็นกรด (acidemia) ค่า troponin สูง ตับวาย (liver shock) ไตอักเสบเฉียบพลัน (acute kidney injury) เกิดภาวะกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis) อย่างไรก็ตาม สาเหตุการเสียชีวิตของผู้ที่นำสาร ephylone ไปใช้ในทางที่ผิด นอกจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือพิษเฉียบพลันแล้ว ยังเกิดจากการฆ่าตัวตาย การถูกยิง รวมถึงการเกิดอุบัติเหตุทางรถยนต์ด้วย [๘] [๑๐]

จากข้อมูลการแพร่ระบาดและมีการนำสาร ephylone ทางที่ผิดที่เพิ่มมากขึ้นในหลายประเทศทั่วโลก ประกอบกับเป็นสารที่มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งชนิดไม่ร้ายแรงและร้ายแรงจนทำให้เสียชีวิตได้ จึงได้มีการรายงานไปที่สำนักงานว่าด้วยยาเสพติดและอาชญากรรมแห่งสหประชาชาติเพื่อให้อำนาจเป็นสารออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทชนิดใหม่ โดยรายงานข้อมูลครั้งแรกในปี ค.ศ. ๒๐๑๕ (จำนวน ๑ ประเทศ) ปี ค.ศ. ๒๐๑๖ (จำนวน ๒๕ ประเทศ) ปี ค.ศ. ๒๐๑๗ (จำนวน ๑๐ ประเทศ) และปี ค.ศ. ๒๐๑๘ (จำนวน ๓ ประเทศ) [๘]

#### ๔.๒.๒ การควบคุมตามอนุสัญญาระหว่างประเทศ

คณะกรรมการยาเสพติดแห่งสหประชาชาติ (Commission on Narcotic Drug: CND) ในการประชุมสมัยที่ ๖๒ เมื่อเดือนมีนาคม พ.ศ. ๒๕๖๒ มีมติให้ควบคุมเป็นสาร ephylone ใน schedule II ภายใต้อนุสัญญาว่าด้วยวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท ค.ศ. ๑๙๗๑ (Convention on Psychotropic Substances, ๑๙๗๑)

#### ๔.๒.๓ การควบคุมตามกฎหมายในประเทศต่าง ๆ

สหรัฐอเมริกา: ควบคุม ephylone เป็น schedule I ภายใต้ the Controlled Substances Act [๒๑]

สิงคโปร์: ควบคุม ephylone เป็น Class A ภายใต้ The Misuse of Drugs [๒๒]

ญี่ปุ่น: ควบคุม ephylone เป็น Narcotics ภายใต้ Narcotics and Psychotropic Control Act [๒๓]

สหราชอาณาจักร: ephylone ถูกควบคุมเป็น Class B schedule I ภายใต้ The Misuse of Drugs เนื่องจากสารดังกล่าวเป็นสารกลุ่ม Cathinone derivatives [๒๔]

นิวซีแลนด์: ephylone ถูกควบคุมเป็น Schedule ๒ (Class B controlled drugs) ภายใต้ Misuse of Drugs Act ๑๙๗๕ เนื่องจากสารดังกล่าวเป็นสารกลุ่ม Cathinone derivatives [๒๕]

#### ๔.๒.๔ การควบคุม Ephylone ตามกฎหมายในประเทศไทย

ตามพระราชบัญญัติวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท พ.ศ. ๒๕๕๙ มาตรา ๗(๑) เรื่องระบุชื่อและจัดแบ่งประเภทวัตถุออกฤทธิ์ว่าวัตถุออกฤทธิ์อยู่ในประเภทใดประเภทหนึ่ง ได้แบ่งประเภทของวัตถุออกฤทธิ์เป็น ๔ ประเภท ดังต่อไปนี้

- ประเภท ๑ วัตถุออกฤทธิ์ที่ไม่ใช้ในทางการแพทย์ และอาจก่อให้เกิดการนำไปใช้หรือมีแนวโน้มในการนำไปใช้ในทางที่ผิดสูง
- ประเภท ๒ วัตถุออกฤทธิ์ที่ใช้ในทางการแพทย์ และอาจก่อให้เกิดการนำไปใช้หรือมีแนวโน้มในการนำไปใช้ในทางที่ผิดสูง
- ประเภท ๓ วัตถุออกฤทธิ์ที่ใช้ในทางการแพทย์ และอาจก่อให้เกิดการนำไปใช้หรือมีแนวโน้มในการนำไปใช้ในทางที่ผิด
- ประเภท ๔ วัตถุออกฤทธิ์ที่ใช้ในทางการแพทย์ และอาจก่อให้เกิดการนำไปใช้หรือมีแนวโน้มในการนำไปใช้ในทางที่ผิดน้อยกว่าประเภท ๓

สำหรับ Ephylone ปัจจุบันยังไม่พบข้อมูลการระบอบหรือการนำไปใช้ในทางที่ผิดในประเทศไทย และยังไม่ได้ถูกควบคุมภายใต้พระราชบัญญัติวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท พ.ศ. ๒๕๕๙

## บทที่ ๕

### บทสรุปและข้อเสนอแนะ

#### ๕.๑ บทสรุป

Ephylone เป็นสารสังเคราะห์กลุ่มคาทิโนน (cathinone) มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง มีกลไกออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท dopamine, norepinephrine และ serotonin ส่งผลให้มีสารสื่อประสาทในสมองเพิ่มมากขึ้นและเกิดฤทธิ์การกระตุ้นประสาท ทำให้มีความรู้สึกเคลิบเคลิ้มเป็นสุข รู้สึกตื่นตัว ไม่เหนื่อยล้า จึงถูกนำไปใช้ในทางที่ผิดอย่างแพร่หลายและพบผู้เสียชีวิตจำนวนมากในต่างประเทศ ปัจจุบันไม่ได้รับรองให้ใช้เป็นยาและไม่พบการใช้ประโยชน์ในทางอุตสาหกรรมหรือประโยชน์ด้านอื่นนอกเหนือจากการใช้ในรูปแบบสารมาตรฐาน (Reference material) สำหรับใช้เป็นสารอ้างอิงในการวิเคราะห์หรือการวิจัยทางวิทยาศาสตร์เท่านั้น สารดังกล่าวมีชื่อที่นิยมเรียกในหมู่ผู้เสพ (street name) ว่า MDEVP, bk-EBDP, bk-ETHYL-K และ bk-EPDP เนื่องจากสาร ephylone มีกลไกการออกฤทธิ์เช่นเดียวกับยาอี (ecstasy, MDMA) ที่ให้ความรู้สึกเคลิบเคลิ้มเป็นสุข จึงมีการนำมาเสพเพื่อทดแทน MDMA รวมถึงการปลอมปนสารดังกล่าวและทำรูปแบบโลโก้บนเม็ดที่สื่อให้เข้าใจผิดว่าเป็น MDMA อีกด้วย พบการจำหน่ายผิดกฎหมายผ่านทางอินเทอร์เน็ตในรูปแบบเม็ดและผง นิยมเสพโดยวิธีการรับประทาน ส่วนวิธีการเสพแบบอื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ การสูดทางจมูก อมใต้ลิ้น ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และทางทวารหนัก ซึ่งมีทั้งการเสพในรูปแบบสารเดี่ยว และเสพร่วมกับสารอื่น

คณะกรรมการยาเสพติดแห่งสหประชาชาติ (Commission on Narcotic Drug: CND) ในการประชุมสมัยที่ ๖๒ เมื่อเดือนมีนาคม พ.ศ. ๒๕๖๒ มีมติให้ควบคุมเป็นสาร ephylone ใน schedule II ภายใต้อนุสัญญาว่าด้วยวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท ค.ศ. ๑๙๗๑ (Convention on Psychotropic Substances, ๑๙๗๑) ปัจจุบันสารดังกล่าวมีการควบคุมตามกฎหมายในหลายประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกา สิงคโปร์ ญี่ปุ่น สหราชอาณาจักร นิวซีแลนด์ เป็นต้น

#### ๕.๒ ข้อเสนอแนะ

ด้วยฤทธิ์ของสาร ephylone กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางรุนแรง ซึ่งก่อให้เกิดผลเสียต่อสุขภาพร่างกายอย่างมาก ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อร่างกายและจิตใจในลักษณะสำคัญ สามารถทำให้เกิดการเสพติดได้ และพบผู้เสียชีวิตจากการเสพสารดังกล่าวจำนวนมาก โดยเฉพาะในประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศในกลุ่มสหภาพยุโรป โดยมีจุดตั้งต้นการแพร่ระบาดจากประเทศจีน รวมถึงพบการจำหน่ายในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เช่น สิงคโปร์ แม้ว่าปัจจุบันยังไม่พบข้อมูลการแพร่ระบาดของ ephylone หรือสารอนุพันธ์สังเคราะห์กลุ่มคาทิโนนอีกหลายตัว แต่ด้วยยุคสมัยที่เปลี่ยนไป การติดต่อสื่อสารเพื่อแลกเปลี่ยนข้อมูลการซื้อขายสินค้า รวมถึงการชำระเงินด้วยวิธีการต่าง ๆ สามารถดำเนินการได้ง่ายผ่านระบบอินเทอร์เน็ต จึงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะสนับสนุนให้มีการแพร่ระบาดของสาร ephylone ในประเทศไทยได้อย่างรวดเร็ว ประกอบกับปัจจุบันยังไม่มีการใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์หรือทางอุตสาหกรรม และมีแนวโน้มในการนำไปใช้ในทางที่ผิดสูง จึงเสนอให้ควบคุมสาร ephylone เป็นวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทในประเภท ๑ ตามพระราชบัญญัติวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท พ.ศ. ๒๕๕๙ นอกจากมาตรการควบคุมตามกฎหมายแล้ว ควรมีการศึกษาข้อมูลของสาร

อนุพันธ์สังเคราะห์กลุ่มคาทิโนนชนิดใหม่ให้เป็นปัจจุบัน เพื่อเสนอแนวทางการควบคุมและเฝ้าระวังสารดังกล่าว ไม่ให้มีการนำไปใช้ในทางที่ผิด โดยมีมาตรการควบคุมสารดังกล่าวตามกฎหมายอย่างเข้มงวด นอกจากนี้ข้อมูล การศึกษาที่เป็นปัจจุบันจะเป็นประโยชน์สำหรับเจ้าหน้าที่ฝ่ายปราบปรามในการเฝ้าระวัง ป้องกัน และบริหาร จัดการผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ทันต่อสถานการณ์ รวมถึงเป็นข้อมูลสำหรับบุคคลทั่วไปและผู้สนใจ เพื่อให้เกิดความตระหนักถึงประโยชน์และโทษของสารกลุ่มคาทิโนน รวมถึงอันตรายของสาร ephylone ต่อไป

### ๕.๓ ช่องทางการสืบค้นข้อมูลการนำสารหรือผลิตภัณฑ์ที่นำไปใช้ในทางที่ผิด

ปัจจุบันพบว่าการแพร่ระบาดของสารออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทชนิดใหม่ (New Psychoactive Substances, NPS) อย่างมากในหลายประเทศทั่วโลก ดังนั้น การสืบค้นข้อมูลวิชาการ การแพร่ระบาด และการ นำสาร NPS หรือผลิตภัณฑ์ไปใช้ในทางที่ผิดให้ทันต่อสถานการณ์ จึงมีความจำเป็นอย่างมาก เพื่อให้มีความรู้ความ เข้าใจเกี่ยวกับสารเหล่านี้มากขึ้น และสามารถนำข้อมูลไปใช้เป็นแนวทางการควบคุมตามกฎหมายได้อย่าง เหมาะสม จึงขอแนะนำช่องทางการสืบค้นข้อมูลการแพร่ระบาดของสาร NPS ของสำนักงานยาเสพติดและ อาชญากรรมแห่งสหประชาชาติ (UNODC) หรือ The UNODC Early Warning Advisory (EWA) (URL: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>) (ภาพที่ ๙)

The screenshot shows the UNODC Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS) website. The page has a blue header with the UNODC logo and the title "UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances". Below the header, there are navigation tabs for "Home" and "About". The main content area is titled "UNODC Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS)". It includes a brief description: "The EWA provides access to basic information on new psychoactive substances. Specific information on NPS including trend data, chemical details on individual substances, supporting documentation on laboratory analysis and legislative responses can be accessed by [registered users](#) only." Below this, there is a section titled "What are NPS?" with a yellow hexagonal graphic. The text explains: "New psychoactive substances have been known in the market by terms such as 'legal highs', 'herbal highs', 'bath salts', 'research chemicals'". To the right, there is a sidebar titled "NPS Substance Groups" with a pink hexagonal graphic showing pills. The sidebar lists various substance groups: Aminoindanes, Other substances, Phencyclidine-type substances, Phenethylamines, Piperazines, Plant-based substances, Synthetic cannabinoids, Synthetic cathinones, and Tryptamines. Other sidebar items include Pharmacology, Legal Responses, Publications, Global SMART Programme, EWA Partners, Latest News on NPS, and ICE-Portal.

ภาพที่ ๙ เว็บไซต์สำหรับสืบค้นข้อมูลสาร NPS ของ UNODC

(ที่มา: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>)

## บรรณานุกรม

- [๑] M. Capriola, "Synthetic cathinone abuse, *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, p. ๑๐๙-๑๑๕, ๒๐๑๓.
- [๒] M. Majchrzak, R. Celinski, P. Kus, T. Kowalska and M. Sajewicz, The newest cathinone derivatives as designer drugs: an analytical and toxicological review, *Forensic Toxicol*, vol. ๓๖, p. ๓๓-๕๐, ๒๐๑๘.
- [๓] L. Karila, B. Megarbane, O. Cottencin and M. Lejoyeux, Synthetic Cathinones: A New Public Health Problem, *Current Neuropharmacology*, p. ๑๒-๒๐, ๒๐๑๕.
- [๔] United States Drug Enforcement Administration, Bath Salts, <https://www.dea.gov/galleries/drug-images/bath-salts>, ๒๐๑๘.
- [๕] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Emergency department visits after use of a drug sold as "bath salts", *Morbidity and Mortality Weekly Report*, Michigan, ๒๐๑๐.
- [๖] K. Hasegawa, A. Wurita, K. Minakata, K. Gonmori, H. Nozawa, I. Yamagishi, K. Watanabe and O. Suzuki, Postmortem distribution of PV๙, a new cathinone derivative, in human solid tissues in a fatal poisoning case, *Forensic Toxicology*, vol. ๓๓, p. ๑๔๑-๑๔๗, ๒๐๑๕.
- [๗] K. Kudo, Y. Usumoto, R. Kikura-Hanajiri, N. Sameshima, A. Tsuji and N. Ikeda, "A fatal case of poisoning related to new cathinone designer drugs, ๔-methoxy PV๘, PV๙, and ๔-methoxy PV๙, and a dissociative agent, diphenidine," *Leg Med (Tokyo)*, vol. ๕, pp. ๔๒๑-๔๒๖, ๒๐๑๕.
- [๘] "Expert Committee on Drug Dependence Forty-first Meeting. Critical Review Report: N-ethylnorpentylone," World Health Organization, Geneva, ๒๐๑๘.
- [๙] "Drug Enforcement Administration, Diversion Control Division, Drug & Chemical Evaluation Section. N- Ethylpentylone. Background Information and Evaluation of ' Three Factor Analysis' ( Factors ๔, ๕ and ๖) for Temporary Scheduling.," Drug and Chemical Evaluation Section, Office of Diversion Control, Drug Enforcement Administration, ๒๐๑๘. [Online]. Available: <https://www.regulations.gov/document?D=DEA-๒๐๑๘-๐๐๑๑-๐๐๐๒>. [Accessed ๑๙ March ๒๐๒๑].

- [୧୦] A. J. Krotulski, D. M. Papsun, B. S. D. Martinis, A. L. Mohr and B. K. Logan, N-Ethyl Pentylone (Ephylone) Intoxications: Quantitative Confirmation and Metabolite Identification in Authentic Human Biological, *Journal of Analytical Toxicology*, vol. ୧୨, pp. ୧୬୩-୧୬୫, ୨୦୧୫.
- [୧୧] J. L. Costa, K. F. Cunha, R. Lanaro, R. L. Cunha, D. Walther and M. H. Baumann, Analytical quantification, intoxication case series and pharmacological mechanism of action for N-ethylnorpentylone (N-ethylpentylone or ephylone), *Drug Testing and Analysis*, vol. ୦୧, p. ୧୬୧-୧୬୩, ୨୦୧୫.
- [୧୨] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)–Europol ୨୦୧୬ Annual Report on the implementation of Council Decision, EMCDDA, Europol, Lisbon, ୨୦୧୬. [Online]. Available: [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/୧୩୧୫/TDAN\\_୧୩୦୦୧ENN\\_PDFWEB.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/୧୩୧୫/TDAN_୧୩୦୦୧ENN_PDFWEB.pdf). [Accessed ୦୧ March ୨୦୧୬].
- [୧୩] Emerging Threat Report. First Quarter ୨୦୧୫. Drug Enforcement Administration. Special Testing and Research Laboratory, ୨୦୧୫. [Online]. Available: <https://ndews.umd.edu/sites/ndews.umd.edu/files/dea-emerging-threat-report-୨୦୧୫-quarter-୧.pdf>. [Accessed ୦୧ March ୨୦୧୬].
- [୧୪] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Ephylone. The European Union Early Warning System, the Reitox National Focal Points in the EU Member States, Turkey, Norway, Bosnia and Herzegovina as well as the Europol National Units and, EMCDDA Database on New Drugs (EDND). Cais do Sodré,, Lisbon, Portugal, ୨୦୧୫.
- [୧୫] U.S. Department of Justice Drug Enforcement Administration. (୨୦୧୬), U.S. Department of Justice Drug Enforcement Administration. National Forensic Laboratory Identification System ୨୦୧୬ Annual Report., ୨୦୧୬. [Online]. Available: <https://www.nflis.deadiversion.usdoj.gov/DesktopModules/ReportDownloads/Reports/NFLIS୨୦୧୬AR.pdf>. [Accessed ୦୧ March ୨୦୧୬].
- [୧୬] Drug Enforcement Administration. (୨୦୧୬) Emerging Threat Report First Quarter ୨୦୧୬, ୨୦୧୬. [Online]. Available: <https://ndews.umd.edu/sites/ndews.umd.edu/files/emergingthreat-report-୨୦୧୬-quarter-୧.pdf>. [Accessed ୦୧ March ୨୦୧୬].



