

اثرات فارماکولوژیک و درمانی کانابینوئیدها

دکتر حامد شفارودی، دکتر لیلا معزی: گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

منشا، کانابینوئیدها

کانابینوئیدها در ساقه‌ها، برگ‌ها، گل‌ها و رزین ترشح شده (حشیش) گیاه کانابیس ساتیوا وجود دارند. مقدار THC بین گونه‌های مختلف و محصولات کانابیس متفاوت است (جدول ۱). در طی ۲۰ سال گذشته کشت مصنوعی و به کارگیری تکنیک‌های پیشرفته جهت کاشت، باعث افزایش مقدار THC در گیاه کانابیس شده است به طوری که در اواسط دهه ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ پودر به دست آمده از گل‌های گیاه به طور متوسط حاوی ۱۰ میلی‌گرم THC بوده ولی در حال حاضر مقدار THC در سیگارهای تهیه شده از برگ‌های زیر‌گونه‌های Skunkweed و Netherweed به تنهایی ۱۵۰ میلی‌گرم و در صورتی که با روغن حشیش آغشته شوند ۲۰۰ میلی‌گرم است. بنابراین امروزه مصرف کننده‌های کانابیس با مقادیر بالاتری از این ترکیب مواجه هستند. این مسئله از این جهت که

خلاصه

گیاه کانابیس ساتیوا (*Cannabis sativa*) حاوی بیش از ۴۰۰ ترکیب متفاوت از جمله ۶۰ نوع کانابینوئید است. بیشتر کانابینوئیدها از لحاظ فارماکولوژیک ناشناخته هستند اما کانابینوئیدهایی چون Δ^8 -THC^۱, Δ^9 -THC^۲ و کانابیدیول بیشتر در این گیاه مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. کانابینوئیدها از قرن‌ها پیش جهت مصارف پزشکی مورد استفاده قرار می‌گرفتند. با کشف گیرنده‌های کانابینوئیدی، تحقیقات در مورد مشتقات طبیعی و سنتتیک این ترکیبات دو چندان شد. امروزه از کانابینوئیدها جهت افزایش اشتها، کاهش درد، اختلالات سایکولوژیک (اضطراب، افسردگی، اختلال دوقطبی، شیزوفرنی، وابستگی به الکل) و اختلالات سیستم اعصاب مرکزی (تهوع و استفراغ، اسپاستیسیته، دیستونیا، آسیب مغزی و صرع) استفاده می‌شود.

به حشیش، توسط لوله‌ای بلند به‌طور گروهی استنشاق می‌شود. خوردن برگ‌های گیاه یا طبخ کیک با آن‌ها یا نوشیدن عصاره استخراج شده گیاه از راههای دیگر مصرف کانابیس هستند. مصرف وریدی کانابینوئیدها متدال نیست زیرا این ترکیبات حلالیت اندکی در آب دارند (۲).

فارماکولوژیک کانابینوئیدها جذب

THC و سایر کانابینوئیدها بعد از استنشاق ناشی از دود نمودن، سریعاً جذب می‌شوند و اثرات آنها در عرض چند دقیقه ظاهر می‌شود. میزان جذب THC در فرم استنشاقی بین ۴۵ تا ۴۰ درصد متفاوت است. جذب THC از دستگاه گوارش کند و غلظت آن در مقادیر مساوی معادل ۲۵ تا ۳۰ درصد فرم استنشاقی است. عبور اولیه کبدی باعث کاهش غلظت خونی THC در مصرف خوراکی می‌شود.

شروع اثرات کانابیس در روش مصرفی فوق کند (۰/۵ تا ۲ ساعت) و طول اثر آن به علت جذب آهسته طولانی است (۲).

اثرات THC وابسته به دوز بوده و مطالعات انجام شده در دهه ۷۰ با دوزهای پایین‌تری از این ترکیبات صورت می‌گرفته است، حائز اهمیت می‌باشد (۱).

شیوع و الکوهای مصرف کانابیس

در طول ۱۰ سال گذشته مصرف روزانه کانابیس به‌طور قابل توجهی در جوامع غربی افزایش یافته است. مطالعات انجام شده در انگلستان نشان می‌دهند بیشتر از ۴۰ درصد نوجوانان ۱۵-۱۶ ساله و ۵۹ درصد دانش‌آموزان ۱۸ ساله حداقل یک بار از فرآورده‌های کانابیس استفاده نموده‌اند. حدود ۵۰ درصد دانشجویان تجربه چندین بار مصرف داشته و ۲۰ درصد آن‌ها به دفعات بیشتر یا به‌طور دائم از این ترکیبات استفاده نموده‌اند.

برگ‌های خشک شده سرشاخه‌های گیاه، ماری جوانا نام دارد که می‌تواند همانند سیگار کشیده شود. گاهی دود ناشی از سوزاندن توده‌ای از برگ‌های گیاه یا تنباق‌کوی آغشته شده

جدول ۱ - محصولات مشتق شده از گیاه کانابیس

نحوه	شکل	متغیر	مقدار THC
برگ‌ها، سرشاخه‌ها، ساقه، کل‌های خشک شده گیاه	ماری جوانا (US)	سیگارهای معمولی	۱-۳ درصد (۱۰ میلی‌گرم)
سیگارهای حاوی زیرگونه‌های Sinsemilla، Netherweed، Skunkweed و ...		سیگارهای حاوی ۱۵۰ میلی‌گرم و در صورت آغشته شدن به روغن حشیش بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم)	۲۰-۶ درصد (۰/۶ تا ۱۵۰ میلی‌گرم)
رژین‌های ترشح شده از گیاه		محصول استخراج شده توسط حلال‌های آلى	۱۰ تا ۲۰ درصد (گاهی تا ۶۵ درصد)
روغن حشیش		محصول استخراج شده توسط حلال‌های آلى	۱۵ تا ۲۰ درصد (گاهی تا ۶۵ درصد)

توزیع

کانابینوییدها پس از ورود به جریان خون سریعاً در سراسر بدن مخصوصاً بافت‌هایی که جریان خون بیشتری دارند (مغز، ریه‌ها، کبد و ...) توزیع می‌شوند. این ترکیبات به علت لیپوفیل بودن به راحتی در بافت‌های چربی تجمع و به آرامی آزاد و در سایر ارگان‌ها از جمله مغز توزیع مجدد پیدا می‌کنند.

نیمه عمر حذف پلاسمایی THC تقریباً ۵۶ ساعت و در افرادی که به طور مزمن از این ترکیبات استفاده می‌کنند ۲۸ ساعت است. به علت تجزیه این ترکیبات در بافت‌های چربی، نیمه عمر بافتی آن‌ها ۷ روز و حذف کامل یک دوز آن ممکن است بیشتر از ۲۰ روز به طول انجامد (۲).

متabolیسم

کانابینوییدها در کبد متabolیزه شده و بیشتر از ۲۰ نوع متabolیت (بعضی از آن‌ها سایکواکتیو هستند) به وجود می‌آورند. ۱۵ تا ۲۰ درصد متabolیت‌های غیرفعال از ادرار دفع می‌شوند. همچنین بسیاری از متabolیت‌های فعال و غیرفعال در صفراترشح و وارد روده شده که ۱۵ درصد از این مقدار بازجذب شده و ۲۵ تا ۶۵ درصد با مدفع دفع می‌شوند (۲).

فارماکو دینامیک کانابینوییدها

در سال‌های ۱۹۹۰ و ۱۹۹۳ دو گیرنده مجزا به نام‌های CB₁ و CB₂ در سیستم کانابینوییدی کلون شدند. هر دو گیرنده به G پروتئین‌ها جفت شده و فعال شدن آن‌ها باعث مهار آدنیلیل - سیکلаз و کاهش تولید cAMP و تغییر در فعالیت کانال‌های یونی می‌شوند. کانابینوییدها از طریق تاثیر بر گیرنده‌های فوق، کانال‌های کلسیمی

وابسته به ولتاژ را مسدود و کانال‌های پتانسیمی را فعال و در نهایت منجر به هیپرپلاریزاسیون سلول می‌شوند. گیرنده‌های CB₁ به طور وسیعی در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) و سیستم اعصاب محیطی (PNS) پراکنده هستند. این گیرنده‌ها با تراکم زیادی در هیپوکامپوس، کورتکس، olfactory area، بازال گانگلیا، مخچه و طناب نخاعی یافت می‌شوند. الگوی پراکنده گیرنده‌های CB₁ در نواحی یاد شده اثرات کانابینوییدها را بر حافظه، حالت‌های هیجانی (emotion)، شناخت و حرکت توجیه می‌کند. گیرنده‌های CB₁ در ناحیه خاکستری دور قناتی (PAG)^۳ و شاخ پشتی نخاع شوکی یعنی مناطقی که در تعديل انتقال درد نقش دارند، یافت می‌شوند. گیرنده‌های CB₁ در ساقه مغز به مقدار ناچیزی پراکنده بوده در نتیجه تجویز این ترکیبات به مقدار زیاد باعث دپرسیون تنفسی نمی‌شود. گیرنده‌های CB₂ منحصرآ در محیط پراکنده بوده و به شکل نزدیکی با سلول‌های سیستم ایمنی مخصوصاً ماکروفاژها در ارتباط می‌باشند و در طحال به مقدار زیادی پراکنده‌اند (۱).

کشف گیرنده‌های کانابینوییدی، محققین را به جستجو جهت پیدا نمودن لیگاندهای درون‌زای این گیرنده‌ها ترغیب نمود. چنین ترکیبی اولین بار در سال ۱۹۹۲ از مغز خوک جدا شد. این ترکیب که از لحاظ شیمیایی با کانابینوییدهای گیاهی متفاوت بوده و مشتقی از آراشیدونیک اسید است، آناندامید (anandamide) نام‌گذاری شد. آناندامید آگونیست نسبی گیرنده‌های CB₁ و CB₂ بوده و بر گیرنده‌های والینوییدی (VR₁) نیز موقّر می‌باشد. ۲- آراشیدونیل گلیسرول

ر این ترکیبات را از علل مصرف دوباره آن ذکر می‌کند.

اثرات euphoriant، بستگی به دوز، روش مصرف، انتظارات فرد مصرف کننده از این ترکیبات، شرایط محیطی و شخصیت فرد مصرف کننده دارد. دوزهای پایین کانابیس باعث ایجاد سرخوشی، پرحرفی، گاهی خنده‌های کنترل نشده، انفکاک از محیط، کاهش اضطراب و هوشیاری و تغییرات ادراکی می‌شود. کانابینوئیدها همانند الک، نیکوتین، اوپیوئیدها و آمفاتامین روی مراکز پاداش مغز (Reward) از جمله Nucleous accumbens تاثیر می‌گذارند. در نتیجه پدیده‌های واپستگی، تحمل و علایم ناشی از قطع در مورد آنها وجود دارند (۴).

دیسفوریا

دیسفوریا نسبت به کانابینوئیدها مخصوصاً در مصرف کننده‌های مبتدی شایع است. احساس اضطراب شدید و panic، احساس ناخوشایند، پارانوئیا (paranoid feeling)، بی‌قراری، دگرسان بینی شخصیتی (derealization) و محیطی (depersonalization) احساس عدم کنترل و ترس از مردن از شایع‌ترین حالات دیسفوریا هستند. در بعضی اشخاص یوفوریا و دیسفوریا به طور متناوب و به صورت خنده و گریه متوالی دیده می‌شوند (۴).

اثرات سداتیو و ضداضطرابی

صرف حاد یک دوز کانابیس در ابتدا ایجاد یک تحريك اولیه نموده و سپس باعث دپرسیون عمومی CNS می‌شود. اثرات خواب آور کانابینوئیدها مشابه الک و بنزو دیازپین‌ها است (۴).

2-arachidonylglycerol) و پالmitoylethanolamide (Palmitoylethanolamide) از دیگر کانابینوئیدهای درون‌زا هستند.

آنادامید و ۲-آرشیدونیل گلیسرول بعد از آزادسازی توسط حامل‌هایی که در غشاء آستروروسیت‌ها و نورون‌ها وجود دارند باز جذب می‌شوند. این حامل‌ها اشباع‌پذیر هستند. آناندامید در داخل سلول توسط یک هیدرولاز میکروزیمی به نام FAAH⁴ به آرشیدونیک اسید و اتانول آمین تبدیل می‌شوند (۱).

سیستم‌های رسپتوری کانابینوئیدی با سایر سیستم‌های نوروترانسمیتری مثل GABA، سیستم اوپیوئیدی و مونوآمینی تداخل دارند (۳).

اثرات کانابینوئیدها

اثرات حاد

مسومیت حاد با کانابیس به ندرت اتفاق می‌افتد. تاکنون مرگ و میر بر اثر مسومیت با این ترکیبات گزارش نشده است اگر چه اغماء در اثر مصرف خوراکی و اتفاقی کانابیس در کودکان ایجاد می‌شود. اعمال فارماکولوژیک کانابینوئیدها بسیار پیچیده است. این ترکیبات می‌توانند مجموعه‌ای از اثرات الک، آرام‌بخش‌ها، اوپیوئیدها و ترکیبات توهم‌زا همچون LSD را ایجاد نمایند (۴).

اثرات خلقی

سرخوشی

توانایی کانابینوئیدی برای ایجاد سرخوشی از مهم‌ترین علل مصرف مجدد این ترکیبات محسوب می‌شود به طوری که بررسی‌های انجام شده در این زمینه نشان می‌دهند ۷۵ درصد مصرف کننده‌های کانابیس، اثرات لذت‌بخش و

اثر بر مهارت‌های سایکوموتور

مجموع اثرات کانابیس بر ادراک، حافظه، شناخت و هماهنگی در حرکات منجر به تغییر در مهارت‌های سایکوموتور می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند دوزهای پایین کانابیس بر مهارت‌های حرکتی ساده یا زمان واکنش اثر ناچیزی دارند. اما حتی در این مقدار در انجام مهارت‌های پیچیده مثل مهارت‌هایی که احتیاج به هماهنگی دقیق چشمها و دست‌ها دارد، اختلال ایجاد می‌شود. این مهارت‌ها حداقل برای ۲ ساعت یا بیشتر بعد از مصرف یک دوز کانابیس تحت تاثیر قرار می‌گیرند (۴).

اثر بر مهارت‌های رانندگی

مطالعات نشان می‌دهند کانابیس باعث اختلال در مهارت‌های رانندگی شده و احتمال تصادف جاده‌ای در اثر مصرف این ترکیبات افزایش می‌یابد. در بسیاری از کشورها کانابیس بعد از الکل یکی از عوامل اصلی تصادفات منجر به فوت را تشکیل می‌دهد (۴).

اثرات مزمن ناشی از مصرف کانابیس

همان طور که ذکر شد اثرات دوزهای متوسط کانابیس ($THC = 20\text{mg}$) بر اعمالی که احتیاج به تمرکز دارد به مدت بیش از ۲۴ ساعت ادامه می‌یابد. حذف بافتی کند کانابینوئیدها و مصرف مداوم آن‌ها باعث افزایش غلظت پلاسمایی و اثرات مزمن در فرد مصرف‌کننده می‌شود (۴).

تحمل، وابستگی و اثرات ناشی از قطع مصرف کانابینوئیدها

نسبت به بسیاری از اثرات کانابینوئیدها از جمله سرخوشی (euphoria) و بسیاری از اثرات

اثرات ادراکی

تغییرات ادراکی ایجاد شده توسط کانابیس و THC در نتیجه تغییر در تمامی مسیرهای حسی است. درک از صدا و تصویر و موسیقی بسیار افزایش یافته و درک زمانی و مکانی دچار اختلال می‌شود. تخریب عملکرد مسیرهای بینایی در نتیجه مصرف مزمن کانابینوئیدها باعث اختلال بینایی حتی بعد از قطع این مواد می‌شود که از نظر بالینی مشابه تغییرات ایجاد شده در اثر مصرف LSD است (۴).

اثر بر عملکرد حرکتی

صرف حاد کانابیس در ابتدا باعث ایجاد یک حریک اولیه و افزایش فعالیت حرکتی شده و به دنبال آن سکون فیزیکی، آتاکسی (Ataxia)، اختلال در صحبت نمودن (dysarthria) و عدم تعادل حرکتی می‌شوند. علایم فوق با توجه به دوز مصرفی برای چندین ساعت تداوم می‌یابند (۴).

اثر بر شناخت و حافظه

اثرات کانابیس بر پروسه‌های فکر کردن به صورت افزایش سرعت فکر کردن و پرش افکار (Flights of ideas) نمایان می‌شود. LSD چنین احساسی در اثر مصرف الکل و نیز بروز می‌کند. در دوزهای بالاتری از کانابیس، افکار از کنترل خارج و دچار گسیختگی شده و منجر به گیجی در فرد می‌شود. کانابیس به طور اختصاصی باعث اختلال در حافظه کوتاه مدت می‌شود. چنین اثری، حتی با دوزهای کم در افرادی که به طور مزمن از این ترکیبات استفاده می‌کنند دیده می‌شوند. این اختلال در حافظه اکتسابی رخ می‌دهد و ممکن است به علت اختلال در توجه یا ناتوانی در فیلتره کردن اطلاعات بی‌ربط به وجود آید (۴).

مطالعات نشان می‌دهند اگونینیستهای بروزنزای کانابینوئیدی باعث تنگی عروق می‌شوند و بعضی دیگر اثری عکس مشاهدات فوق را نشان می‌دهند (۵).

صرف کانابیس در انسان به طور وابسته به دوز باعث ایجاد تاکیکاردی می‌شود و ضربان قلب را به ۱۲۰ ضربه در دقیقه افزایش می‌دهد. نسبت به این اثر در نتیجه مصرف مزمن تحمل ایجاد می‌شود. گشاد شدن عروق ظرفیتی و کاهش فشار خون و پرخونی بافت ملتجمه چشم از مشخصات مصرف کانابیس هستند (۴).

اثر بر سیستم تنفسی

سیگارهای حاوی کانابیس حاوی تام ترکیباتی است که در سیگارهای حاوی Tobacco وجود دارد. مونوکسید کربن، ترکیبات محرک دستگاه تنفسی ترکیبات موتاژن و کارسینوژن مثل benzopyrenes و benzothracenes به مقدار بیشتری در سیگارهای حاوی کانابیس وجود دارند. مصرف مزمن این سیگارها باعث برونشیت و آمفیزم می‌شوند. شیوع برونشیت حاد و مزمن و آسیبی که به سیستم‌های ترشحی دستگاه تنفسی در نتیجه مصرف روزانه ۳-۴ سیگار حاوی کانابیس ایجاد می‌شود معادل مصرف ۲۰ سیگار حاوی توباکو در روز است (۴).

اثر بر سیستم ایمنی

در مطالعات حیوانی THC و سایر کانابینوئیدها باعث تغییر مقاومت نسبت به عفونت‌های باکتریایی، پروتوزوئری و ویروسی می‌شوند. این ترکیبات فعالیت لنفوسيت‌ها، ماسکروفاکڑها و سلول‌های طبیعی کشنده

سیستمیک آنها تحمل ایجاد می‌شود. علاج ناشی از محرومیت کانابیس در بسیاری از مطالعات انسانی و حیوانی به اثبات رسیده است. علاج قطع ناشی از این ترکیبات مشابه الکل، اوپیات‌ها و بنزودیازپین‌ها بوده و شامل می‌قراری، بی‌خوابی، اضطراب، افزایش خشوت، بی‌اشتهاای و لرزش عضلات و اثرات اتونومیک است. اما این علاج از شدت کمتری نسبت به علاج ناشی از قطع مصرف اوپیوئیدها برخوردارند. THC به مقدار ۱۸۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۱۱-۲۱ روز برای ایجاد علاج قطع کافی است (۴).

گسترش پدیده تحمل باعث می‌شود مصرف کنندگان از دوزهای بالاتری استفاده نمایند و ایجاد علاج قطع منجر به ادامه مصرف کانابیس و در نهایت وابستگی دارویی می‌شود (۴).

اثرات قلبی - عروق

کانابینوئیدهای درون‌زا (Endocannabinoids) از جمله آناندامید، اثرات قلبی - عروقی متنوعی داشته به طوری که می‌توانند باعث گشادی در عروق ظرفیتی شود. اگرچه مکانیسم دقیق آن کاملاً مشخص نشده است اما اثرات آناندامید وابسته به آندوتلیوم عروق است. تاثیر بر gap junctions، کانال‌های سدیمی، آزادسازی اتاكوئیدهای آندوتلیومی، مهار کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ در عروق و اعمال غیرکانابینوئیدی مثل تاثیر بر گیرندهای والینوئیدی (VR₁) در عروق که منجر به آزادسازی نوروترانسミترها از اعصاب حسی می‌شوند، از مکانیسم‌های احتمالی تاثیر آناندامید بر عروق می‌باشد. تاثیر کانابینوئیدهای بروزنزا بر سیستم قلبی - عروقی متفاوت است. بعضی

رفتاری در نوزاد در طول ماههای اول زندگی می‌شود (۲).

اثر بر هورمون‌هایی که در شرایط استرس آزاد می‌شوند (Stress hormones)
محور هیپووتالاموس - هیپوفیز - آدرنال، مهم‌ترین سیستم هورمونی درون‌زا برای کنترل تعادل هموستاتیک در پاسخ به استرس است. مصرف حاد کانابینوئیدها باعث تحریک آزادسازی CRH، ACTH و گلوكورتیکوئیدها در تجربیات حیوانی و انسانی می‌شود. معمولاً بعد از یک ماه نسبت به این اثر کانابینوئیدها تحمل ایجاد شده و کورتیزول پلاسمایی به حد طبیعی باز می‌گردد (۵).

اثر بر ترشح سایر هورمون‌ها
مصرف حاد THC باعث تحریک ترشح سوماتوستاتین و مهار ترشح هورمون رشد (GH) می‌شود و سطح TSH را به میزان ۹۰ درصد کاهش می‌دهد. کانابینوئیدها سطوح هیپوتابالموسی TRH را تغییر نمی‌دهند بنابراین با اثر مستقیم بر TSH در سطح هیپوفیز باعث تغییر در غلظت هورمون‌های هیپوفیزی می‌شوند. عدم تحمل به گلوکز در اثر مصرف حاد کانابیس در انسان ایجاد می‌شود. کاهش تحمل گلوکز ممکن است در نتیجه افزایش سطح هورمون رشد باشد. مطالعات نشان می‌دهند ترشح انسولین پایه و پاسخ انسولین در دوزهای گلوکز توسط سلول‌های بتا پانکراسی به طور قابل توجهی در مصرف حاد کانابیس افزایش می‌یابد (۵).

اثر بر دستگاه گوارش

کانابینوئیدها از طریق مکانیسم‌های نوروژی

(Natural killer cells) و سایر سلول‌های سیستم ایمنی را در جوندگان و انسان کاهش می‌دهند. اثرات کانابینوئیدها بر سیستم ایمنی فقط از طریق گیرندهای کانابینوئیدی صورت نمی‌گیرد Δ^9 -THC وزن ارگان‌های لنفوییدی را کاهش و در دوزهای بالا بر سلول‌های پایه تاثیر و همچنین سایز طحال را در جوندگان کاهش می‌دهد. کانابینوئیدها توانایی پراکنده شدن و فاگوسیتیک ماکروفازها، تولید یون‌های سوپراکساید و لنفوسیت‌ها و آزادسازی فاکتور نکروز دهنده توموروال^۵ (TNF) و اینترلوکین‌ها را کاهش می‌دهند (۵).

اثر بر سیستم اندوکرین

هورمون‌های جنسی

کانابینوئیدها اثرات مهاری بر گنادوتروپین‌ها و استروئیدهای ترشح شده از بیضه‌ها در حیوانات دارند. مصرف حاد THC به طور وابسته به غلظت و زمان باعث کاهش ترشح ضربانی LH و تستوسترون در جوندگان نر می‌شود. مصرف مزمن کانابینوئیدها باعث مهار اسپرماتوژن شده، ظاهر اسپرم‌ها را تغییر داده و رفتار جنسی را مهار می‌کند.

اثرات THC بر فازهای مختلف سیکل جنسی در انسان و میمون مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. مصرف سیگارهای حاوی ماری‌جوانا در فاز لوتئال باعث ۳۰ درصد کاهش در سطح پلاسمایی LH و سطح پروژسترون می‌شود. سطوح پلاسمایی LH در فاز فولیکولار و زنان یائسه تغییر نمی‌کند (۵).

صرف کانابیس در مادران باردار باعث کاهش وزن جنین و اختلال در نمو و تغییرات

نورون‌های دوپامینزیک در Substantia nigra compacta است.

مطالعات انسانی نشان می‌دهند مصرف اگونیست‌های کانابینوئیدی به صورت سیستمیک و در دوز‌های خاص حرکات را افزایش می‌دهند. کاهش آزادسازی استیل کولین، اثرات relaxant بر عضلات، کاهش مقادیر مورد نیاز داروهای موثر بر سیستم دوپامینی (لوودپا) و کاهش عوارض ناخواسته این داروهای از مکانیسم‌های احتمالی تاثیر کانابینوئیدها در بیماری پارکینسون هستند (۵).

سندرم تورت (Tourett's Syndrome)

تیک‌ها حرکات غیرارادی، سریع، مختص، غیرهدفمند و تکراری بوده که همراه با تظاهرات صوتی، سندرم تورت را تشکیل می‌دهند. تیک‌ها معمولاً با حالت‌های هیجانی افزایش می‌یابند. افزایش فعالیت سیستم دوپامینی به عنوان یکی از عوامل ایجاد این سندرم پیشنهاد شده است زیرا که ترکیبات آنتی دوپامینزیک می‌توانند علایم این بیماری را کاهش دهند. بنزودیازپین‌ها نیز از جمله داروهای موثر در این سندرم هستند. اخیراً آزمایشات بالینی نشان داده‌اند مصرف اگونیست‌های کانابینوئیدی در کاهش تمامی علایم این سندرم موثر بوده‌اند. در دوز‌های بالا کانابینوئیدها همانند بنزودیازپین‌ها بر سیستم‌های حرکتی نیز تاثیر می‌کنند و همانند آن‌ها می‌توانند علایم سندرم تورت را کاهش دهند (۵).

بیماری هانتینگتون

هانتینگتون یک بیماری اتوزومال غالب است که منجر به ایجاد حرکات کره در بزرگسالی می‌شود. کره (به معنای رقصیدن) به حرکات

ترشحات روده‌ها را در موش صحرایی کاهش می‌دهند اثر فوق وابسته به گیرنده بوده و توسط آنتاگونیست‌های CB₁ تغییر نمی‌کند. این یافته‌ها نشان می‌دهند کانابینوئیدها از طریق مکانیسم‌های نورونی ترشح روده‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهند. یافته‌های فوق می‌توانند کاربرد این ترکیبات را در کنترل اسهال مقاوم به درمان‌های رایج توجیه کنند (۶).

کاربردهای درمانی کانابینوئیدها

اختلالات حرکتی

اختلالات حرکتی به سندرم‌هایی گفته می‌شود که در آنها افزایش حرکات (هیپرکینزیا، دیسکینزیا) یا کاهش حرکات غیرارادی و ارادی غیروابسته به ضعف یا اسپاستیسیته عضلات (هیپوکینزی یا [کاهش دامنه حرکات]، برادیکینزی یا [کندی حرکات]، اکینزی یا [فقدان حرکت]، وجود داشته باشد. سندرم پارکینسون شایع‌ترین بیماری است که باعث کاهش حرکات ارادی می‌شود. بیشتر اختلالات حرکتی همراه با تغییرات پاتولوژیک در بازل گانگلیا همراه است. در این نوشتاب فقط اختلالات حرکتی که کانابینوئیدها بر آن‌ها موثرند، مورد بحث قرار می‌گیرند (۵).

بیماری پارکینسون

اصطلاح پارکینسون به سندرم‌های نوروپاتولوژیکی گفته می‌شود که در آن بیماران ترکیبی از علایمی چون لرزش (در حالت استراحت)، برادیکینزیا و سفتی عضلانی (rigidity)، فقدان ناگهانی و زودگذر حرکات و رفلکس‌های وضعیتی را دارا می‌باشند. شایع‌ترین علت پارکینسون، دژنره شدن

داشته ولی آنتاگونیست‌های این سیستم می‌توانند اسپاسم را تشدید نمایند. اثر شل کنندگی عضلانی کانابینوییدها در سطح نخاع به علت مهار مسیرهای آوران مدارهای رفلکسی در این ناحیه است علاوه بر آن این ترکیبات می‌توانند مستقیماً نورون‌های حرکتی را در نخاع و یا محیط مهار نمایند. در سطح فوق نخاعی کانابینوییدها با مهار *Substantia nigra reticulata*، باعث کاهش تون عضلات می‌شوند (۱۰).

شیزوفرنی

در مدل‌های حیوانی شیزوفرنی، تجویز آنتاگونیست‌های CB_1 پارهای از عالیم این بیماری را بر طرف می‌کند (۱۱). مطالعات انسانی نشان می‌دهند، مصرف کانابیس در بیماران شیزوفرنی بیشتر از افراد طبیعی است و مصرف مزمن دوزهای بالای این ترکیبات می‌تواند باعث ایجاد عالیم شیزوفرنی شود. این مطالعات نشان می‌دهند سطح آنандامید در مایع مغزی-نخاعی بیماران مبتلا به شیزوفرنی به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از افراد طبیعی است. با توجه به این که تحریک گیرنده‌های D_2 دوپامینی می‌تواند باعث آزادسازی آنандامید شود، احتمالاً افزایش سطح آن در مایع مغزی نخاعی بیماران شیزوفرنی یک آدابتاسیون هموستاتیک نسبت به اختلال در نور و ترانسیمیشن دوپامین در این بیماران است. با توجه به نقش احتمالی سیستم کانابینوییدی در پاتولوژی شیزوفرنی، ممکن است آنتاگونیست‌های CB_1 در آینده نزدیک جهت درمان این بیماری به کار گرفته شوند (۷).

بی‌قاعده، غیر ریتمیک، سریع، غیرارادی و ناپیوسته اطلاق می‌شود که از یک ناحیه در بدن به نواحی دیگر جریان می‌یابد. زمان، مسیر و نحوه گسترش این حرکات الگوی مشخصی نداشته و به صورت تصادفی بوده و تغییر می‌کند.

دژنراسیون مسیرهای Striatopallidal از مشخصات این بیماری است مطالعات نشان می‌دهند تراکم گیرنده‌های کانابینوییدی در مراحل اولیه بیماری در این نواحی کاهش می‌یابد و دوزهایی از آگونیست‌های کانابینوییدی که باعث کاهش عالیم سندروم تورت می‌شوند، می‌توانند به طور مناسبی اختلالات هیپرکیتنیکی مثل کرده را در بیماری هانتینگتون کاهش دهند (۵).

اسپاستیسیته

اسپاستیسیته در نتیجه افزایش تونیسیته عضلاتی که به صورت پاسیو کشیده می‌شوند، ایجاد می‌گردد. معمولاً این حالت بعد از آسیب‌های نخاعی یا فوق نخاعی (مانند MS⁶) در مسیرهای حرکتی نزولی به وقوع می‌پیوندد در این حالت افزایش تون عضله در نتیجه فعالیت رفلکسی در سطح نخاع منجر به حذف مسیرهای مهاری و فوق نخاعی در این مدار می‌شود. داروهای ضد اسپاسم با تاثیر در سطح نخاعی (گانگلیون‌های شاخ پشتی) و یا محل اتصال عصبی-عضلانی باعث کاهش تونیسیته عضلانی می‌شوند.

ماری‌جوانا قادر است اسپاستیسیتهای ناشی از فلنج دست‌ها، پاهای MS را بهبود بخشد. مطالعات نشان می‌دهند در مدل‌های تجربی MS، آگونیست‌های کانابینوییدی اثرات ضد اسپاسم

صرع

کانابینوییدها اثرات پیچیده‌ای بر فعالیت‌های تشنجی داشته و می‌توانند اثرات ضدتشنجی و یا Proconvulsant داشته باشند (۱). در مدل‌های حیوانی و تجربی تشنجی اثرات کانابینوییدها با توجه به دون، مدل تشنجی انتخاب شده و فاکتورهای شروع کننده و منتشر کننده تشنج مقاومت خواهد بود (۵). در میان مشتقات کانابینوییدی، کانابیدیول می‌تواند حملات تشنجی را در بیماران مبتلا به صرع عمومی یا پارشیال یا غیری (ابسنس) کاهش دهد. اثرات کانابینوییدها بر فعالیت‌های تشنجی فقط از طریق گیرنده اعمال نمی‌شود (۱).

تبوع و استفراغ

امروزه کانابینوییدها جهت جلوگیری از تهوع و استفراغ ناشی از مصرف داروهای ضدسرطان کاربرد دارند. نابیلون (nabilone) و درونابینول (dronabinol) در کنترل تهوع و استفراغ به اندازه فنوتیازین‌ها، متوكلوپرامید و دومپریدون موثرند اکر چه همراه با مهارکننده‌های ۳-HT_۳ مثل انداسترون تست نشده‌اند. نابیلون با دوز ۴-۸ میلی‌گرم در دوزهای منقسم در طول شیمی درمانی تجویز می‌شود. از عوارض جانبی این داروها خواب‌آلودگی، گیجی و خستگی را می‌توان نام برد (۱). اثرات ضداستفراغی کانابینوییدها به طور غیرمستقیم از طریق تاثیر روی ناجیه ماشه‌ای حساس به ترکیبات شیمیایی (CTZ) در postrema، اعمال می‌شود (۵).

تحریک اشتها

کانابینوییدها می‌توانند باعث افزایش اشتها شوند.

مطالعات فوق نشان می‌دهند تفاوتی بین کانابینوییدها و مژوسترون استات جهت تحریک اشتها در بیماران مبتلا به AIDS یا Wasting syndroms، وجود ندارد. احتمالاً مکانیسم‌های مولکولی وابسته به گیرنده که مسؤول اثرات سرخوشی زایی هستند باعث اثرات فوق می‌شوند (۱۵).

گلوكوم

گلوكوم یک بیماری چشمی است که مشخصه آن افزایش فشار داخل چشمی است. گزارشات فراوانی وجود دارد مبنی بر این که ۹-THC^۹ و سایر کانابینوییدهای سنتتیک قادرند فشار داخل چشمی را کاهش دهند. کانابینوییدها با کاهش تولید مایع زلایه و تسهیل خروج آن فشار داخل چشمی را کاهش می‌دهند. به همین دلیل ترکیبات فوق داروهای موثری در درمان گلوكوم محسوب می‌شوند. اثرات مرکزی و قلبی-عروقی از معایب این ترکیبات است. امروزه ترکیبات شبکه کانابینوییدی با خواص ضدگلوكومی سنتز شده‌اند که معایب فوق را ندارند (۱۵).

اثرات ضد دردی

کانابینوییدها اثرات ضد درد قابل توجهی دارند. خواص ضد دردی کانابینوییدها از طریق گیرنده‌های CB₁ و CB₂ صورت می‌پذیرد. اخیراً داشمندان شان داده‌اند، آناندامید و پالمیتوئیل اتانول آمید (کانابینوییدهای درونزا) در کنترل انتقال درد در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی نقش دارند. به طوری که آناندامید قادر است رفتار درد ایجاد شده در نتیجه آسیب

درد التهابی

بعضی از کانابینوئیدهای غیرسایکواکتیو مثل THC-II-oic acid و بعضی از مشتقات سنتیک این ترکیبات می‌توانند باعث مهار سایکواکسیژناز II (COX II) در نتیجه تولید پروستاگلاندین‌ها شوند.

این ترکیبات قادرند درد التهابی را در جوندگان توسط مکانیسم‌های مشابه داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSADs) کاهش دهند. اثرات فوق وابسته به گیرندهای کانابینوئیدی نمی‌باشد (۵).

شیمیابی پوست را از طریق تداخل با گیرندهای CB₁ تقلیل دهد. پالمیتوئیل اتانول آمید نیز اثر مشابهی را در نتیجه تداخل با گیرندهای CB₂ محیطی نشان می‌دهد. تحریک الکتریکی ناحیه خاکستری دور قناتی (PAG) می‌تواند باعث آزادسازی آناندامید در این ناحیه شود. این مطالعات نقش سیستم کانابینوئیک را در مهار درد نشان می‌دهند. با تمامی مطالعات انجام شده در زمینه مصارف بالینی کانابینوئیدها به عنوان ضد درد نیازمند تحقیقات گستردگتری می‌باشد (۱۵).

زیرنویس‌ها

1. Δ^9 - Tetrahydrocannabinol
2. Δ^8 - Tetrahydrocannabinol
3. Periaqueductal gray

4. Fatty acid amide hydrolase
5. Tumor necrosis factor
6. Multiple sclerosis

منابع

1. Aston CH. Pharmacology and effects of cannabis, a brief review. Br J Psychiatry 2001; 178: 101-106.
2. Kumar RN, chambers WA, pertwee RG. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. Anaesthesia 2001; 56: 1059-1068.
3. Mechoulam R, fride E, DiMarzo V. Endocannabinoids. EJP 1998; 359: 1-18.
4. Ashton CH. Adverse effects of cannabis and cannabinoids. Br J Anaes 1999; 4: 637-649.
5. Biology of marijuana. First ed. USA. Taylor & Francis. 2002.
6. Tyler k, Hillard cy, Meerveld BGV. Inhibition of small intestinal secretion by cannabinoids is CB1 receptor-mediated in rats. EJP 2000; 409: 207-211.
7. Giuffrida A, Desarnaud F, piomelli D. Endogenous cannabinoid signaling and psychomotor disorders. prostaglandins & lipid mediators 2000; 61: 63-70.

تذکر: لیست بقیه منابع (در صورت نیاز) در دفتر مجله رازی موجود می‌باشد.

