

ضدمیگرنی و برطرف کننده اسپاسم عضلانی این ماده وجود دارد. شواهد زیادی از مصرف درمانی با حشیش طی قرن دوازدهم و سیزدهم میلادی در ایران، آسیا و اروپا در دسترس می باشد. با این حال مصرف آن از اوایل قرن نوزدهم به خاطر خواص ضد تشنج، ضددرد، ضداضطراب و ضد استفراغ رواج یافت و پس از آن که به عنوان برطرف کننده کرامپ، ضد آسم و درمان دیسمنوره برای ملکه ویکتوریا تجویز شد، کاربرد بیشتری پیدا کرد اما به خاطر وجود درمان های دیگر و از همه مهم تر فشارهای اجتماعی - سیاسی مصرف درمانی آن در ابتدای قرن بیستم کاهش یافت (۱).

مصرف حشیش در ایالات متحده آمریکا از سال ۱۹۳۷ قذغن اعلام شد اما تا سال ۱۹۷۱ در فارماکوپه بریتانیا (British pharmacopoeia)

حشیش هزاران سال به صورت تفریحی یا برای مقاصد درمانی و مراسم مذهبی به کار رفته است و سومین ماده مخدر مصرفی، بعد از تنباکو و الکل می باشد. جالینوس در کتاب اول خود می گوید که حشیش باعث می گردد تا بخارات به مغز متصاعد شوند و به شدت بر آن تاثیر می گذارند (۱). ابوعلی سینا در کتاب قانون شرح کاملی از انواع حشیش (سیاه، سرخ و سفید) می دهد. از دیدگاه وی این ماده به عنوان مسکن (خواب آور)، ضددرد (درد نقرس، درد گوش، درد چشم، درد بیضتین درد زهدان)، ضد التهاب (ورم پستان) و کاهنده خون ریزی به کار می رود و می گوید: «حشیش سمی است که عقل را مشوش می کند، فراموشی می آورد خناق و دیوانگی در پی دارد» (۲). از آن زمان تاکنون، ادعاهای زیادی در مورد خواص ضددردی

قرمز» را به وجود می‌آورد، اشتها را تحریک می‌کند (که به عنوان The munchies شناخته می‌شود) و باعث خشکی دهان و سرگیجه می‌گردد. ممکن است که این موارد از عوارض جانبی حشیش محسوب شوند اما همه آن‌ها به خاطر بیولوژی پایه حشیش می‌باشند که مدتی است به درک آن‌ها دست یافته‌اند.

شاهدانه (*Cannabis sativa*) شامل ترکیبات زیادی است اما تتراهیدروکانابینول (THC) ماده موثره اصلی روان‌گردان آن می‌باشد. در دهه ۴۰ قرن گذشته فهمیدند که THC به کانابینول و کانابیدیول (بخش اصلی غیر روان‌گردان) تبدیل می‌شود اما تا دهه ۶۰ جداسازی، سنتز و تعیین ساختار فضایی THC امکان‌پذیر نگردید. THC در سرشاخه گل‌دار گیاه ماده تجمع پیدا می‌کند که با استفاده از روش کشت انتخابی طی ده سال اخیر، میزان پایه THC از ۳-۱ درصد به ۱۳-۶ درصد افزایش یافته است. حشیش ممکن است شامل بیش از ۶۰ ترکیب کانابینوئید «کلاسیک» (دی‌بنزوپیران سه حلقه‌ای) و برخی ترکیب‌های دیگر مانند کانابیدیول باشد که این ترکیبات ممکن است پاسخ به THC را تنظیم (Modulate) کنند. چگونگی عمل این ترکیب‌ها در دهه گذشته مشخص گردید (شکل ۱) (۵).

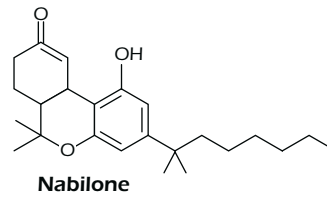
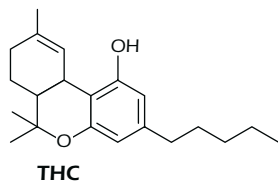
کانابینوئیدها اغلب لیئوفیل هستند و به نظر می‌رسد که از غشای سلول انتشار می‌یابند. با این حال، در سال ۱۹۹۰، اولین گیرنده کانابینوئید (CB1) شناسایی شد و این شناسایی باعث انقلابی در مطالعه بیولوژی کانابینوئیدها گردید. پس از آن، یک گستره متنوع ساختمانی که به گیرنده کانابینوئید اتصال

بود و گاهی اوقات مصرف می‌گردید تا این که قانون سوء مصرف داروها (۱۹۷۱) بیان داشت که حشیش اثر درمانی ندارد و بنابراین، کاربرد آن در این کشور غیرقانونی شد.

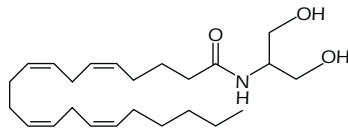
علی‌رغم غیرقانونی بودن حشیش، عده‌ای با خرید آن از بازار سیاه به درمان خود می‌پرداختند و تحقیقاتی که بدین نحو توسط بیماران صورت می‌پذیرفت، منجر به ادعاهای وجود برخی خواص درمانی برای این ماده در چند نوع بیماری شد. در پاسخ به این ادعاها، فشار بیماران و چند مطالعه کوچک بالینی، مجلس انگلیس احساس کرد که شواهد کافی در مورد مفید بودن حشیش در برخی بیماری‌ها، مانند مولتیپل اسکلروز (MS) و درد وجود دارد. بنابراین، به منظور تحقیقات بیشتر، حکم به انجام کارآزمایی‌های گسترده داده شد (۴، ۳).

اثرات حاد مصرف حشیش را به خوبی شناخته‌اند. این ماده باعث اثر تحریکی بر روان تشنگی خفیف و انبساط حاصل از آن یا در اصطلاح «بالا رفتن» می‌گردد که منجر به تغییرات جزئی در عملکرد روانی - حرکتی (Psychomotor) و شناختی می‌شود. در برخی موارد محدود، حشیش می‌تواند تاثیرات ناخوشایند شامل اضطراب هراس، اختلال هذیانی (Paranoia) برجای گذارد و به ندرت ممکن است منجر به سایکوز حاد شامل هذیان (Delusions) و توهمات گردد. کسانی که به طور مرتب از آن استفاده می‌کنند، ممکن است دچار یک سندروم بی‌خیالی (Amotivational syndrome) شوند. حشیش باعث افزایش ضربان قلب و کاهش فشار خون به خاطر اتساع عروق می‌گردد که علامت «چشم

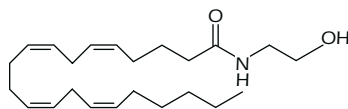
Cannabinoids currently licensed for clinical use



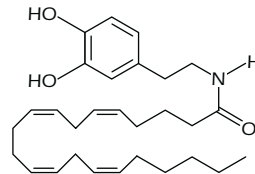
Endocannabinoids



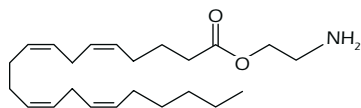
2-archidonoylglycerol



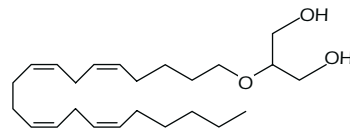
2-archidonoylglycerol



N-archidonoyldopamine



Virodhamine



Noladin ether

شکل ۱- ساختمان کاناบินوئیدها و کانابینوئیدهای درونی که در حال حاضر برای استفاده بالینی مجوز دارند.

آوران اولیه خلفی نخاع به میزان زیادی وجود دارد که در مسیرهای بسیار مهم درد می‌باشد، در حالی که در ساقه مغز که بسیاری از عملکردهای اتونوم را کنترل می‌کند، تعداد آن‌ها اندک است و به همین دلیل، حشیش باعث مرگ حاد نمی‌شود. بنابراین، بسیاری از اثرات حشیش، به خاطر وجود CB1 در نواحی است که عملکردهای نورولوژیک متنوع را کنترل می‌کند. پاسخ گیرنده به صورت پویا یا دینامیک می‌باشد و به نظر می‌رسد که CB1 در حالتی که به طور کامل جفت نشده (Precoupled)، درجه‌های متفاوتی از تحریک در نواحی مختلف مغز تولید می‌کند. به نظر می‌رسد گیرنده دوم، CB2، به صورت اولیه توسط لکوسیت‌ها بیان می‌شود و برخلاف

پیدا می‌کنند (کانابینوئیدها) - شامل آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های قوی - تولید گردیدند که برای روشن ساختن بیولوژی سیستم کانابینوئید ضروری بودند. در CB1، CNS فراوان‌ترین گیرنده جفت شده با G پروتئین دارای هفت بخش پل بینابین غشایی (Transmembrane-spanning) است که در نورون‌های محیطی و دیگر سلول‌ها نیز بیان می‌شود. CB1 به صورت منفی با آدنیلات سیکلاز جفت شده و به صورت منفی یا مثبت به کانال‌های یونی انتخابی وابسته است (۵، ۶). CB1 به میزان زیادی در گانگلیون‌های پایه مخچه و هیپوکامپ بیان می‌شوند (شکل ۲) که دلیل اثرات معروف حشیش بر هماهنگی حرکتی و فرآیند حافظه کوتاه‌مدت می‌باشد. در نواحی



شکل ۲ - بیان گیرنده‌های کانابینوئید (CB) در مغز تحت تاثیر محل می‌باشد. حداکثر تعداد CB در گانگلیون پایه گلبوس پالیدوس (GD) و ماده سیاه (SA) مشاهده می‌گردد.

CB1، به کانال‌های یونی متصل نیست. CB2 فعالیت نورولوژیک شناخته شده‌ای ندارد اما ممکن است در توسعه سیستم خون‌ساز نقش داشته باشد. شواهد زیادی از گیرنده‌های ناشناخته دیگر وجود دارند که مقلد کانابینوئیدها هستند و اثرات درمانی مستقلی از CB1 و CB2 دارند. در حال حاضر دلیل برای گیرنده‌های دیگر در ژنوم انسانی وجود ندارد.

به علاوه، کانابینوئیدها ممکن است بقیه گیرنده‌ها را از طریق مسیرهای پیامبری (messenger) دیگری یا اثرات آلوستریک (Allosteric) به خاطر نفوذ غشایی کانابینوئیدها تحت تاثیر قرار دهند. موش‌هایی که گیرنده‌های CB1 ندارند علی‌رغم برخی نقایص رفتاری کوچک، به صورت قابل توجهی طبیعی به نظر می‌آیند که بیانگر وجود یک مکانیسم جبرانی می‌باشد. با این حال هنگامی که هموستاز (Hemoeostasis) طبیعی از دست می‌رود، مانند زمانی که بیماری اتفاق می‌افتد، کنترل سیستم کانابینوئید ممکن است بسیار مهم باشد (۶).

■ کانابینوئیدهای درونی

(Endocannabinoids)

چند لیگاند اسید چرب آندوژن به نام کانابینوئیدهای درونی یافت شده‌اند. اولین کانابینوئید درونی که در سال ۱۹۹۲ کشف شد، آناندامید (آراکیدونویل اتانول آمید) بود و پس از آن، ۲ - آراکیدونویل گلیسرول (2-AG)، نولادین اتر، و پرودهامین (O - آراکیدونویل اتانول آمین)، ان - آراکیدونویل دوپامین (NADA) و دوکازاترآنویل اتانول آمین

(DEA) در CNS یافت شدند. این ترکیبات می‌توانند به گیرنده کانابینوئید اتصال یابند اما نقش فیزیولوژیک دقیق آن‌ها مشخص نیست.

از بین کانابینوئیدهای درونی بیشترین مطالعه بر روی آناندامید و 2-AG صورت پذیرفته که هر دو براساس نیاز، از پیش‌سازهای وابسته به غشا توسط مسیرهای مجزای بیوشیمیایی شامل فسفولیپاز D و C تولید می‌شوند. سپس، کانابینوئیدهای درونی به گیرنده‌های CB متصل می‌گردند و آن‌ها را تحریک می‌کنند.

آناندامید و NADA می‌توانند به میزان ضعیف گیرنده‌های کاپسایسین یا وانیلوئید Vanilloid (VR1) [کانال‌های یونی غیرانتخابی با درجه گرمایی که با افزایش غیرطبیعی حس درد (Hyperalgesia) همراه هستند] را تحریک کنند و دلیل برخی اثرات میانجی شده غیر CB آناندامید بر روی بسترهای عروقی می‌باشند. در هماهنگی با نقش همواستاتیک کانابینوئیدها، سیستم تخریب نیز وجود دارد که شامل باز جذب (Reuptake) به سلول توسط حاملان انتخابی انتشار تسهیل شده کانابینوئید درونی و هیدرولیز توسط هیدرولاز آمیداسید چرب (FAAH) برای آناندامید و 2-AG یا یک لیپاز منواسیل گلسیرول برای 2-AG می‌باشد. نولادین اتر با اسیلاسیون (Acylation) تخریب می‌شود. FAAH به میزان زیاد در کبد بیان می‌شود و نسبت به CB1 پس سیناپسی است و در تخریب Oleamide (یک ترکیب آندوژن که باعث القای خواب می‌شود و با کانابینوئیدهای درونی مرتبط است) درگیر می‌باشد. این عمل آناندامید را به آراکیدونیک اسید و اتانول آمید تبدیل می‌کند که

جدول ۱ عملکردهای میانجی‌های عصبی گوناگون تحت تاثیر سیستم کانابینوئید

نوع	میانجی عصبی	اختلال همراه
اسیدهای آمینه تحریکی	گلوتامات	صرع، مرگ سلول عصبی در سگته مغزی
اسیدهای آمینه مهاري	گابا	اختلال‌های حرکتی نخاع، صرع، اضطراب
	گلیسین	سندروم استارتل (Startele)
منوآمین‌ها	نورآدرنالین	هموآستاز خودکار
	سروتونین	افسردگی، اضطراب، میگرن
	دوپامین	بیماری پارکینسون، اسکیزوفرنی، استفراغ، وابستگی به دارو
	استیل‌کولین	اختلال‌های عصبی - عضلانی، هموآستاز خودکار، دمانس، بیماری پارکینسون، صرع، دوره‌های خواب - بیداری
	نوروپپتیدها	درد، اضطراب

عصبی تحریک شده - چه مهاري چه تحریکی - بستگی دارد. گاهی اوقات یافته‌های متناقض در مورد این که حشیش علایم فنوتیپی خاصی را سرکوب یا القا می‌کند (تشنج، ترمور)، احتمالاً به خاطر آن است که این علایم توسط مدارهای نورونی گوناگون کنترل می‌شوند. بسیاری از بیماری‌های نورولوژیک به خاطر علایم نورونی نامناسب می‌باشند که منجر به تحریک بیش از حد، مهار بیش از حد کوتاه یا برعکس می‌گردند. فعالیت دوپامین ممکن است توسط کانابینوئیدها در مراکز کنترلی - حرکتی مهار شود. نابیلون (Nabilone) دیسکنزی (Dyskinesia) ناشی از لوودوپا در بیماری پارکینسون را مهار می‌کند. با این حال، در نواحی مغزی، تولید دوپامین می‌تواند همراه با پاداش، اعتیاد و سایکوز باشد. چند مطالعه دلالت بر آن دارند که بسیاری از افراد مبتلا به اسکیزوفرنی

نمی‌تواند به گیرنده CB1 اتصال پیدا کند. عملکرد اصلی سیستم کانابینوئید درونی تنظیم انتقال عصبی سیناپسی می‌باشد. سیستم کانابینوئید درونی CB1 انتقال عصبی سیناپسی مدارهای تحریکی و مهاري را تنظیم می‌کند. در پاسخ به دپولاریزاسیون و جریان یون کلسیم (Ca^{+2}) و در برخی موارد فعال‌سازی گروه ۱ پس سیناپسی متابوتروفیک - گلوتامات - گیرنده، کانابینوئیدهای درونی آزاد می‌شوند که میانجی‌های عصبی بیشتری را از طریق تحریک پیش سیناپسی گیرنده CB1 مهار می‌کنند.

به عنوان یک تنظیم‌کننده انتقال عصبی، سیستم کانابینوئید بر اعمال مختلف بسیاری موثر می‌باشد و فعالیت اغلب میانجی‌های عصبی را تحت تاثیر قرار می‌دهند (جدول ۱). آنچه واقعاً پس از تحریک روی می‌دهد به محل استقرار گیرنده در شبکه

فیزیولوژیک قابل اندازه‌گیری متمرکز شدند و در نتیجه، درک بیولوژی این ماده رو به افزایش است. بیشتر ادعاهای بیماران بیانگر آن است که حشیش ممکن است در درمان علامتی مفید باشد و شواهدی برای بررسی بالینی حشیش در کنترل درد و اسپاسم در مولتیپل اسکلروز (MS) وجود دارند.

کانابینوئیدها درد را مهار می‌کنند. در واقع، هر مطالعه تجربی درد چه از طریق CB1 یا فعالیت شبه CB2 در بالای نخاع، نخاع یا نواحی محیطی بستگی به نوع مسیر درد مورد بررسی دارد. این یافته با میزان زیاد گیرنده‌های CB1، در گیرنده‌های حس درد آوران اولیه، به ویژه در نخاع خلفی، سازگار است در حالی که گیرنده‌های شبه CB2 محیطی بر کنترل درد التهابی دلالت دارند.

یکی از ادعاهای اصلی در مورد حشیش تسکین اسپاسم‌های دردناک و حالت اسپاسمی می‌باشد. در حال حاضر، ارزیابی این اثر به خاطر عدم حساسیت و اعتبار اندازه‌گیری یافته‌ها به طور عینی مشکل است. در یک مدل تجربی MS، شواهدی از کنترل تونیک (Tonic) اسپاسم و ترمور توسط کانابینوئیدها وجود دارند. اگرچه حشیش علاوه بر THC، ترکیب‌های درمانی دیگری هم دارد، به نظر می‌رسد که فعالیت ضداسپاسم از طریق CB1 میانجی‌گری می‌شود و اثربخشی قابل مقایسه ممکن است با یک ماده واکنش‌گر فارماکولوژیک به دست آید. علی‌رغم مطالب اولیه، هیچ مدرک مفیدی برای حمایت از نقش ضداسپاسم برای CB2 وجود ندارد. کانابینوئیدهای غیرحشیشی می‌توانند با یک مکانیسم نامشخص غیروابسته به CB1 اسپاسم را مهار کنند.

حشیش به کار می‌برند که ممکن است آن‌ها برای درمان میزان بیش از حد دوپامین تلاش کنند. شواهد بیانگر آن هستند که کانابینوئیدها آزادسازی دوپامین در مراکز پاداش را افزایش می‌دهند. در جوانان و نوجوانانی که حشیش دود می‌کنند، خطر ایجاد سایکوز کمی بیش از حد طبیعی است. CB1 به طور تکاملی، به ویژه طی تکامل عصب، تنظیم می‌شود و ممکن است در انعطاف‌پذیری عصبی جنینی، پس از تولد و زندگی نوجوانی مهم باشد. مداخله خارجی در فرآیند شکل‌گیری طبیعی مغز ممکن است خطراتی برای تکامل رفتاری در این اوقات داشته باشد. کشیدن حشیش به طور مزمن می‌تواند منجر به نقص شناختی در برخی افراد شود. کانابینوئیدها باعث آسیب به فرآیند حافظه کوتاه‌مدت می‌گردند و می‌تواند برای شناخت مضر باشد. با این حال، گاهی اوقات بیماران مبتلا به اختلال‌هایی چون پاسخ‌های هراسی پس از ضربه نیز مجبور هستند تا به یاد آورند که فراموش کرده‌اند و در اینجا تحریک سیستم کانابینوئید ممکن است برای تمایز خاطرات متعارض مفید باشد.

بنابراین، حشیش ممکن است عواقب مثبت و منفی داشته باشد و در استفاده بالینی از آن باید این اثرات با ماهیت اختلال متعادل شوند.

توانایی بالینی کانابینوئیدها بسیار زیاد است. برخی افراد می‌گویند که حشیش می‌تواند «آسپیرین قرن بیست و یکم» باشد. با این حال، بسیاری از شواهد برای استفاده کانابینوئیدها به صورت روایتی هستند. عدم وجود الگوی حیوانی مناسب و پیچیدگی مغز انسان، مطالعه اثرات رفتاری این ترکیب‌ها را مشکل می‌سازد. بنابراین، اکثر مطالعات تجربی بر اثرات

پایین رو کنترل حاصل از کاپسایسین هیپررفلکسی مثانه می‌باشد. از هنگامی که به چگونگی تداخل گیرنده‌های کانابینوئید پی برده شده، برای محدود کردن مقدار مصرف کانابینوئیدها و در نتیجه کاهش عوارض جانبی آن‌ها ممکن است ترکیبی از مواد مصرف شوند. با این حال، این مطالعات یک مشکل اساسی حشیش به عنوان دارو را نشان می‌دهند، هدف اصلی برای اکثر فعالیت‌های درمانی CB1 است و این همان گیرنده‌ای است که باعث عوارض جانبی می‌شود. علی‌رغم ادعاهای مکرر جداسازی اثرات درمانی و عوارض جانبی حشیش ممکن است هیچ‌گاه امکان‌پذیر نباشد (۴).

اگرچه مواد آگونیست CB1 می‌توانند اسپاسم را مهار کنند، این امر که آنتاگونیست‌های گیرنده CB1 به صورت گذرا اسپاسم را بدتر می‌کنند، بیانگر مهار یک مکانیسم کنترلی اندوژن می‌باشد که از لحاظ تونیک فعال است. در واقع، مهار مسیرهای تخریب کانابینوئیدهای درونی با نشانه‌گیری حامل این مواد یا تخریب FAAH منجر به یک اثر معنی‌دار ضداسپاسم مشابه با آگونیست‌های قوی CB1 می‌شود. این ترکیبات مستقیماً به CB1 اتصال پیدا نمی‌کنند و بنابراین، اثر تحریک‌کننده روانی ذاتی اندکی دارند. به علاوه، به نظر می‌رسد که در محل صدمات و اطراف آن‌ها، افزایش تعداد گیرنده‌ها به صورت موضعی وجود داشته باشد.

بنابراین، تخریب مهارکنندگان ممکن است باعث انتخابی بودن برخی جایگاه‌ها شود که توسط آگونیست‌های گیرنده کانابینوئید، به وجود نمی‌آیند. اختلال تنظیم مشابه سیستم کانابینوئید در درد تجربی و الگوهای تجربی بیماری‌های هانتینگتون و پارکینسون یافت می‌شود. دست کاری سیستم کانابینوئید درونی ممکن است در محدوده‌ای از اختلال‌های نورولوژیک مانند سکته مغزی امکان‌پذیر باشد (۷).

هیپررفلکسی مثانه، یک مشکل شایع در اختلال‌های نورولوژی مانند MS می‌باشد که با تجویز موضعی آگونیست‌های VR1 درمان می‌شود. این معضل می‌تواند به صورت تجربی با کانابینوئیدها که محرک آگونیست‌های VR1 نیستند، نیز مهار شود. تحقیقات نشان می‌دهند که اثرات ناشی از VR1 تون میانجی شده توسط گیرنده کانابینوئید را آغاز می‌کنند و بخشی از مسیر تاثیرگذار جریان

منابع

1. Mechoulam R. The pharmacohistory of cannabis sativa. In: Mechoulam R (Ed). Cannabinoids as therapeutic agents. Boca Raton: CRC press; 1986: 1-16.
2. شرفکندی ع (مترجم). قانون در طب (ابوعلی سینا). چاپ پنجم، جلد دوم. تهران: انتشارات سروش؛ ۱۳۷۰: ۹۵-۹۴.
3. The united Kingdom Parliament House of Lords. Science and Technology. 9th report. <http://www.Parliament.The-stationery-office.Co.uk/pa/1d199798/1dselect/1dsctech/151/15101.htm>
4. Pertwee RG. Cannabinoids and multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2002; 95: 165-174.
5. Kumar RN. Chambers WA. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and Cannabinoids. *Anaesthesia* 2001; 56: 1059-1068.
6. Howlett AC. Barth F. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 161-202.
7. Lutz B. Molecular biology of cannabinoid receptors. *Prostaglandins Leukot Essen Fatty Acids* 2002; 66: 123-142.