

חוות הדעת לגבי עלי הגת נכתבה ע"י המחלקה לפשיעה פרמצבטית הנמצאת באגף לאכיפה ופיקוח שבמשרד הבריאות ע"י

1. ד"ר רוני ברקוביץ, סגן ראש האגף
2. אלינה פופרנו, רוקחת מבצעית
3. מיקי אריאלי, ראש האגף

### חוות דעת על עלי גת – Khat (Catha edulis)

#### מבוא

שיח הגת, *Catha edulis*, הוא צמח שגדל בעיקר בדרום מזרח אפריקה [1] ומשתמשים בו בין השאר לצורכי בילוי (recreational and socializing drug) בארצות שבאזורים אלה [2]. בעשורים האחרונים נצפה באזורים אלה שינוי מצריכה עם אופי חברתי לצריכה בלתי נשלטת שגרמה לדאגה ציבורית בתחום בריאות הנפש [2].

בין מרכיביו הרבים של עלי הגת (ראה איור 1) נמצאים קאתינון (שהשפעתו חזקה ביותר), קאתין, ונוראפדרין, השייכים למשפחת האמפטמינים (ראה איור 2). חומרים אלה אחראיים להשפעות הפסיכו-אקטיביות שדומות להשפעות של הסמים האסורים אמפטמיניים [2,3].

עקב תופעת השימוש לרעה וסכנות הבריאות הטמונות בהם, קאתין וקאתינון הם סמים מסוכנים ונכללים בסימן ב' חלק א' בתוספת הראשונה של פקודת הסמים המסוכנים [נוסח חדש], תשל"ג-1973.

העיגון בחוק של איסור הסמים קאתין וקאתינון והרצון להעצים את ההשפעה הפסיכו-אקטיבית של חומרים אלה גרמה לסוחרים סמים להמציא ולסנטז לפחות כמה עשרות נגזרות חדשות של קאתינון, הנקראות קבוצת הקאתינונים הסינטטיים. חומרים אלה שונים במעט במבנה הכימי מקאתינון ("סמים חוקיים") אך השפעתם הפסיכו-אקטיבית דומה ולרוב אף עוצמתית יותר.

בקבוצת הקאתינונים הסינטטיים אשר נמכרו בפיצוציות רבות ברחבי הארץ בשם הכולל

חגיגת, אפשר למצוא את החומרים הבאים:

- 3Methylmethcathinone, Methylenedioxyethcathinone,3ethylmethacathinone
- 3,4Dimethylmethcathinone,3Fluoroethcathinone,Ethcathinone,
- 3Ethylethcathinone,2Fluoroethcathinone, 4Fluoroethcathinone
- 3,4Dimethylethcathinone 4Ethylethcathinone

בספרות המדעית קיים מספר רב של פרסומים המעידים על הנזקים הנגרמים על ידי לעיסת עלי גת. נרשמו פגיעות במערכת העצבים המרכזית (פסיכו-אקטיבית), במערכת הקרדיו-וסקולרית, ובמערכת העיכול [3,4]. הרוב המכריע של הנזקים המתוארים משוייכים לחומרים ממשפחת האמפטמינים שבגת, קאתין וקאתינון. בארץ, לא ידוע על שימוש מסורתי בעלי גת למעט לעיסתם של העלים (ללא בליעה). בהרבה מדינות בעולם צמח הגת אינו חוקי. הסיבה היחידה לכך שבארץ מותרת לעיסתם של עלי גת, והם לא נכללו בפקודת הסמים המסוכנים היא ההתחשבות בתרבות ובמסורת של העדה התימנית.

### **מעמד משפטי**

למעט לעיסת עלי גת בצורתם הגולמית, כל שימוש/עיבוד אחר של הצמח אינו חוקי על פי סימן ב' חלק א' בתוספת הראשונה של פקודת הסמים המסוכנים. הכנת תה (נוצרת סוג של תמצית), ייבוש, טחינה (שלא בפה), הכנת מיץ וכו' נחשבים פעולות עיבוד ולכן אינם חוקיים. ייבוש עלי גת היא דרך יעילה לשמר את החומר הפעיל ביותר בגת, הקאתינון [5]. כל שימוש בצמח הגת, למעט לעיסת עליו הטריים אסור על פי החוק. שימוש בצמח הגת שלא בדרך של לעיסת עליו הטריים זהה לשימוש בסם מסוכן לכל דבר.

### **השפעות ותופעות לוואי**

ההשפעה של עלי הגת היא ממריצה. הקאתינונים (קאתין וקאתינון) מפעילים את מערכת העצבים המרכזית [2]. הפעלה זו גורמת להרגשת איפוריה, התרגשות, אנורקסיה, עלייה בקצב הנשימה, עלייה בחום הגוף, עלייה בסטימולציה סנסורית (תחושתית) [2,3]. **השפעות אלה דומות להשפעות הנגרמות על ידי אמפטמינים** [2]. ניסויים בחיות וברמת התא הראו דמיון נוסף בין ההשפעות של גת והשפעות של אמפטמינים וקוקאין (ראה אזור 3 ואזור 4). תופעות נוספות הנפוצות בקרב המשתמשים בגת כוללות היפראקטיביות, נדודי שינה, חרדה, סחרחורת, ירידה בריכוז, עצבנות, אגיטציה וחריקת שיניים [2,3]. יתר על כן, קיימים מספר דיווחים על מחלות פסיכיאטריות, כמו פסיכוזה מסוגים שונים (Manic-like, schizophreniform, paranoid psychosis), הזיות, דיכאון, שינויים באישיות, עליה בחשק מיני ועוד [2]. לעתים קרובות לעיסת הגת משולבת עם הצריכה של אלכוהול וגובר הסיכון לאינטראקציות ביניהם [2]. במדינות מפותחות נפוץ השימוש הבו-זמני של גת עם אלכוהול, עישון וחומרים פסיכטרופיים כגון היפנוטיים למיניהם [2]. לעיסת עלי הגת מתאפיינת בתלות פסיכולוגית [2]. הפסקת השימוש בגת גורמת לחוסר אנרגיה, סיוטי לילה, דיכאון, תשישות ורעד קל [2].

מעבר לתופעות הפסיכו-אקטיביות, אצל 6 אנשים בני 40-28 נקשרה לעיסת עלי הגתלהתפתחות דלקת כבד חריפה שגרמה למוות או להשתלת כבד [7]. מאמרים נוספים מעידים על פגיעות בכבד, בשניים מהם גיל המטופלים היה פחות מ-41 [8,9,10]. השימוש בגת גורם למגוון השפעות במערכת העצבים ההיקפית [6] בהן יובש בפה, ראייה מטושטשת, הרחבת האישונים, עלייה בקצב הלב, עלייה בלחץ הדם [3]. שימוש כרוני נמצא קשור להגברת ההתכווצות של כלי הדם בלב ולהתקפי לב [3,11]. נרשמו גם תופעות לוואי במערכת העיכול, כגון בעיות בחניכיים, דלקות בקיבה ובושט, עצירות ושינויים היסטו-פתולוגיים שפירים ברירית הפה [3,4].

### **פרמקו-קינטיקה**

בלעיסה מסורתית לועסים בין 100-500 גרם של עלי גת בפעם אחת והחומרים נספגים דרך רירית הפה [2]. כ-2.5 שעות אחרי ספיגת תמצית עלי הגת, החומרים הפעילים קאתין, קאתינון ונוראפדרין מגיעים לריכוז המקסימאלי בדם [2]. בגוף הקאתינון עובר מטבוליזם לקאתין ונוראפדרין. קאתין מועבר עם חלב האם לעובר.

### **סיכום**

בחוות דעת זו התמקדתי בעיקר במאפיינים של עלי הגת ובסכנות הטמונות בצריכתם, ולא בחומר/סם המבודד מהם – הקאתינון. קיימים דיווחים ופרסומים נוספים בספרות המקצועית על תופעות לוואי ומקרי הרעלה כתוצאה משימוש בקאתינון כסם. החומרים הפסיכו-אקטיביים הפעילים בגת, קאתין וקאתינון מסוכנים לבריאות ונכללים בפקודת הסמים המסוכנים. תופעות הלוואי של קאתינון וקאתין הן רבות וכוללות: איפוריה, התרגשות, אנורקסיה, עלייה בקצב הנשימה, עלייה בחום הגוף, תוקפנות, דיכאון, שינויים במצב הרוח, היפראקטיביות, נדודי שינה, חרדה, סחרחורת, ירידה בריכוז, עצבנות, אגיטציה. הם גורמים גם פגיעה במערכות אחרות בגוף כגון, המערכת הקרדיו-וסקולרית (עלייה בסיכון להתקפי לב) ומערכת העיכול. הם גורמים ומחמירים מחלות פסיכוטיות כאשר סוג מסוים של פסיכזה שנצפה בעקבות השימוש בגת דומה מאוד לפסיכזה שנגרמת למכורים לקוקאין ואמפטמינים [2].

לעיסת עלי הגת מתאפיינת בתלות פסיכולוגית. קיימת מודעות רבה להשפעות הממריצות של עלי הגת ומרכיביו הפעילים ומניעת ניצול הידע לרעה מחייבת את עיגון איסורם בחוק, על מנת למנוע פגיעה בבריאות הציבור. צמח גת וחלק ממרכיביו הפעילים אסורים על פי החוק במדינות רבות בשל השימוש לרעה, פוטנציאל התלות ונזקי הבריאות שהם גורמים.

1. Bentur Y, Bloom-Krasik A, Raikhlin-Eisenkraft B. (2008). Illicit cathinone ("Hagigat") poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 46(3):206-10.
2. Feyissa AM, Kelly JP. (2008). A review of the neuropharmacological properties of khat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 32(5):1147-66.
3. Al-Habori M. (2005). The potential adverse effects of habitual use of *Catha edulis* (khat). *Expert Opin Drug Saf*. 4(6):1145-54.
4. Ali AA, Al-Sharabi AK, Aguirre JM. (2006). Histopathological changes in oral mucosa due to takhzeen al-qat: a study of 70 biopsies. *J Oral Pathol Med*. 35(2):81-5.
5. Chappell JS, Lee MM. (2010). Cathinone preservation in khat evidence via drying. *Forensic Sci Int*. 195(1-3):108-20.
6. Al-Motarreb A, Al-Habori M, Broadley KJ. (2010). Khat chewing, cardiovascular diseases and other internal medical problems: the current situation and directions for future research. *J Ethnopharmacol*. 132(3):540-8.
7. Chapman MH, Kajihara M, Borges G, O'Beirne J, Patch D, Dhillon AP, Crozier A, Morgan MY. (2010). Severe, acute liver injury and khat leaves. *N Engl J Med*. 362(17):1642-4.
8. Peevers CG, Moorghen M, Collins PL, Gordon FH, McCune CA. (2010). Liver disease and cirrhosis because of Khat chewing in UK Somali men: a case series. *Liver Int*. 30(8):1242-3.
9. Coton T, Simon F, Oliver M, Kraemer P. (2011). Hepatotoxicity of khat chewing. *Liver Int*. 31(3):434
10. Roelandt P, George C, d'Heygere F, Aerts R, Monbaliu D, Laleman W, Cassiman D, Verslype C, van Steenberghe W, Pirenne J, Wilmer A, Nevens F. (2011). Acute liver failure secondary to khat (*Catha edulis*)-induced necrotic hepatitis requiring liver transplantation: case report. *Transplant Proc*. 43(9):3493-5.
11. Al-Motarreb A, Briancon S, Al-Jaber N, Al-Adhi B, Al-Jailani F, Salek MS, Broadley KJ. (2005). Khat chewing is a risk factor for acute myocardial infarction: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 59(5):574-81.

איור 1: אלקלואידים שמצויים בעלי הגת [2-Fig3]

*A.M. Feyissa, J.P. Kelly / Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 32 (2008) 1147–1166*

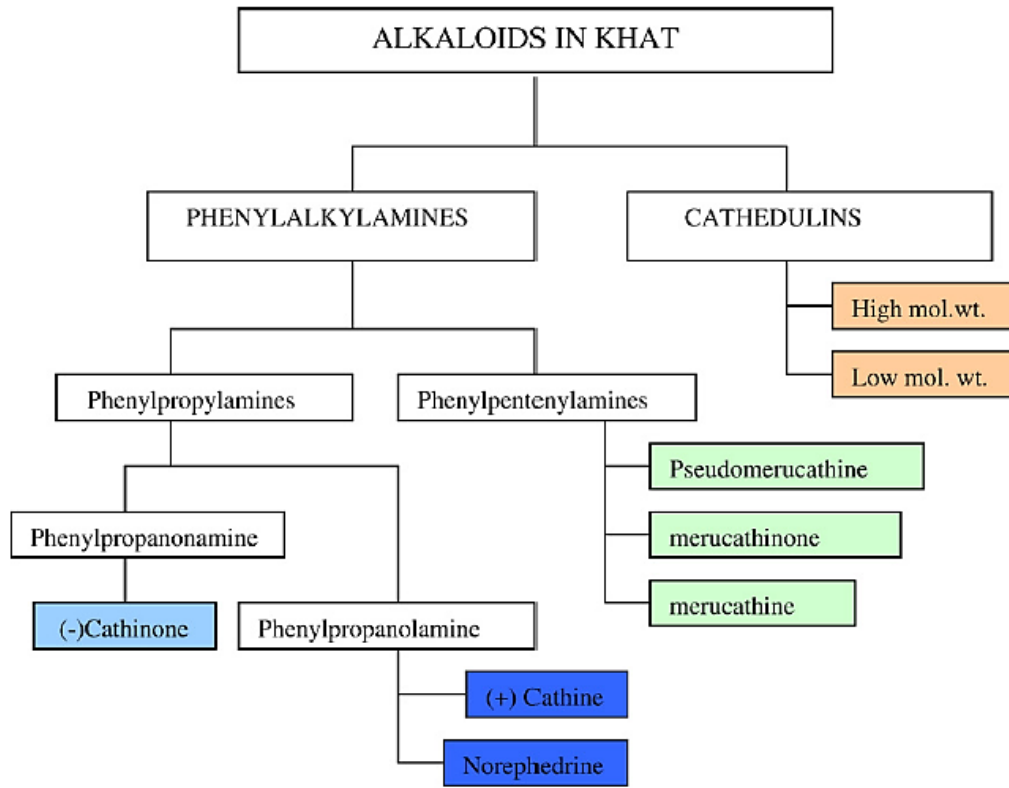
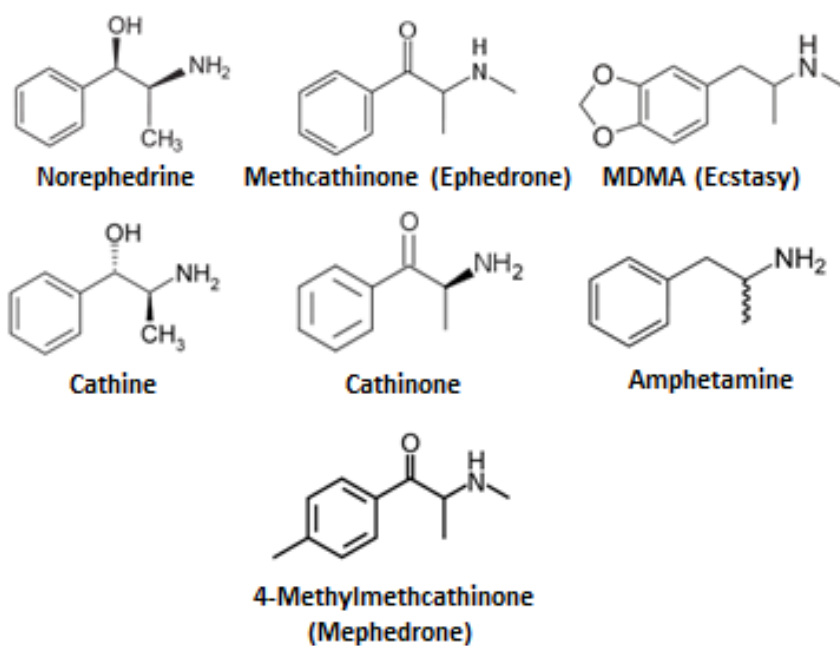


Fig. 3. Summary of class of different alkaloids in khat leaves.

איור 2: מבנה כימי של קאתין, קאתינון, נוראפדרין וסמים ידועים אחרים



איור 3: השפעה של גת/קאתינון על התנהגות של חיות בהשוואה לממריצים אחרים [2, Fig].

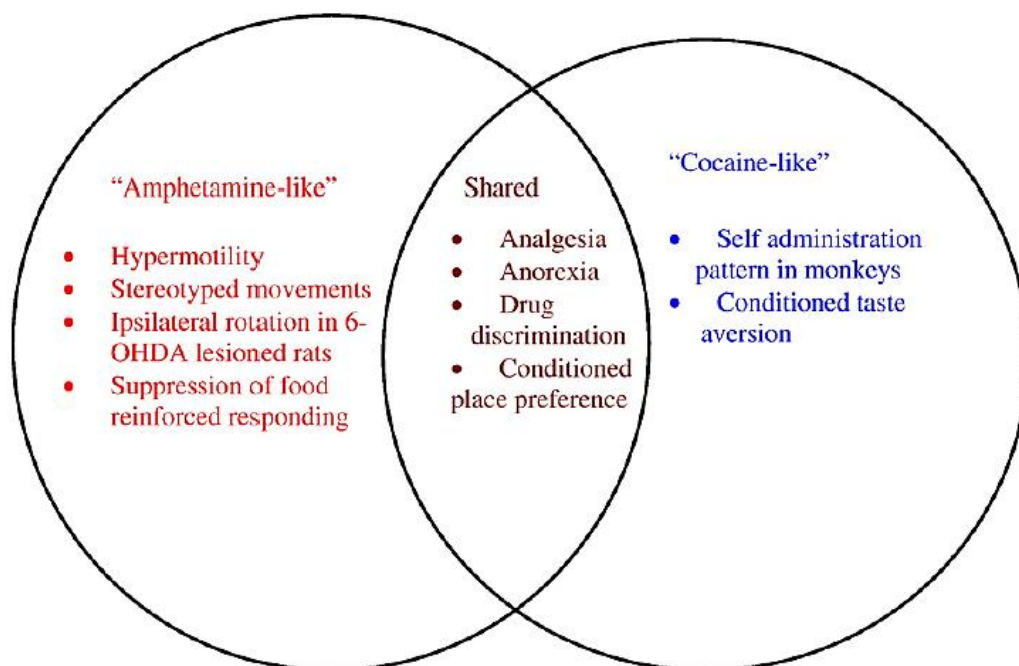


Fig. 5. Effects of Khat/Cathinone on animal behaviour when compared with known psychostimulants.

איור 4: זיקתו של קאטינון וחומרים פעילים אחרים לקולטנים וטרנספורטרים [2].

Table 5  
The *in vitro* affinity table for cathinone and comparator compounds

Receptor/transporter/enzyme	Cathinone IC <sub>50</sub> /EC <sub>50</sub>	Cathinone vs. comparator compounds	Reference
Dopamine transporter	0.85 uM	AMPH > Cocaine > CATH	Fleckenstein et al. (1999)
α-receptors <sup>a</sup>	> 10 uM	CATH ≈ Ephedrine	Rothman et al. (2003)
Noradrenaline transporter	0.9 uM	Cocaine ≈ MDMA ≈ CATH	Cleary and Docherty (2003)
5-HT receptors <sup>b</sup>	3 uM	CATH ≈ 4X AMPH	Glennon and Liebowitz (1982)
Serotonin transporter	0.014 uM	Cocaine > AMPH ≈ CATH	Fleckenstein et al. (1999)
Monoamine-oxidase	50 uM	CATH ≈ 100X AMPH	Nencini et al. (1984b)

<sup>a</sup>Human receptors <sup>b</sup>from rat fundus; IC<sub>50</sub>, half maximal inhibitory concentration; EC<sub>50</sub>, half maximal effective concentration; AMPH, amphetamine; CATH, cathinone N.B there is no data as to the affinity of cathinone to dopamine and β-adrenergic receptors.