



RAPORT

„WPLYW E-PAPIEROSÓW NA ZDROWIE W PORÓWNANIU DO PAPIEROSÓW TRADYCYJNYCH W ŚWIELE BADAŃ NAUKOWYCH”

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Sobczak

**Kierownik Zakładu Chemii Ogólnej i Nieorganicznej Wydziału Farmaceutycznego
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach**

**Kierownik Zakładu Szkodliwości Chemicznych i Toksykologii Genetycznej Instytutu
Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego w Sosnowcu**

Niedawno amerykańska agencja rządowa U.S. Department of Health and Human Services opublikowała kolejny raport poświęcony konsekwencjom zdrowotnym palenia tytoniu [1]. Jednym z głównych wniosków jaki przytaczają autorzy **jest przypisanie paleniu papierosów lub paleniu innych produktów tytoniowych przytłaczającej liczby chorób i zgonów obecnie notowanych głównie z powodu chorób nowotworowych**. Jednocześnie autorzy **podkreślają, że szybkie obniżenie spożycia wyrobów tytoniowych może zasadniczo poprawić sytuację w tym zakresie**.

Wiele autorytetów i instytucji powołanych do walki z nałogiem palenia tytoniu przewidywało, że problem ten w krajach rozwiniętych przestanie istnieć w roku 2030 [2]. Jednak analiza trendu związanego ze zmniejszaniem się liczby palaczy papierosów, przy zachowaniu dotychczasowego tempa, wskazuje raczej na rok 2055 [3].

W Polsce, podobnie jak w innych krajach rozwiniętych, odsetek osób palących papierosy zmniejsza się ale jest to spadek bardzo wolny. W latach 1997 – 2007 w naszym kraju liczba palaczy zmniejszyła się o 6% ale od tego czasu pozostaje na poziomie około 30% ogółu dorosłej populacji [4]. Należy więc sądzić, że dotychczasowe instrumenty walki z nałogiem palenia tytoniu w naszym kraju takie jak nikotynowa terapia zastępcza (NTR), czy też akcje

promujące zdrowy tryb życia, zmniejszyły swoją skuteczność a regulacje prawne zmierzające do ograniczenia podaży i popytu na wyroby tytoniowe są niespektowane. Zjawisko to potwierdza się również w skali globalnej. W artykule redakcyjnym prestiżowego czasopisma Lancet opublikowanym w marcu ubiegłego roku stwierdzono, że **dotychczasowa strategia antytytoniowa zawodzi**, w związku z czym czasopismo rozpoczyna kampanię „Świat bez tytoniu w roku 2040” [5]

Papieros elektroniczny (Elektroniczny System Dostarczający Nikotynę, tzw. e-papieros)

Dlatego też z dużymi nadziejami część środowiska przeciwników palenia tytoniu powitała pojawienie się elektronicznego urządzenia dozującego nikotynę (ang. *Electronic Nicotine Delivery System, e-papieros*), zwanego popularnie papierosem elektronicznym, jako narzędzia mogącego wspomóc proces rzucenia palenia i zastępującego osobom uzależnionym od nikotyny wyroby tytoniowe. Przypisanie temu urządzeniu zwyczajowej nazwy „elektroniczny papieros” lub „e-papieros” stygmatyzuje ten wyrób w oczach opinii publicznej i instytucji zdrowia publicznego jako kolejny rodzaj papierosa czy też kolejny typ wyrobu tytoniowego. I ta nazwa niestety została przypisana przez media temu urządzeniu (będę jej używał w dalszej części raportu). Tymczasem e-papieros zbliżony jest do inhalatora nikotyny a jedyne podobieństwo do papierosa konwencjonalnego polega na sposobie jego używania odtwarzającym nawyki nabyte podczas palenia (uzależnienie behawioralne).

Podstawowa różnica pomiędzy papierosem tradycyjnym a e-papierosem, mająca ogromny wpływ na ocenę szkodliwości e-papieros, to brak procesu spalania tytoniu. Proces ten, zachodzący w papierosach tradycyjnych i podczas konsumpcji wyrobów tytoniowych do palenia, jest przyczyną pojawienia się **w dymie tytoniowym prawie 6000 związków chemicznych** w tym wielu rakotwórczych substancji smolistych [6].

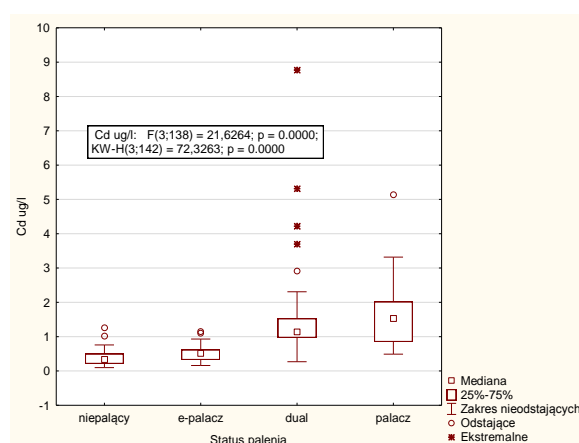
Natomiast generowanie aerozolu w e-papierosie polega na odparowaniu w temperaturze około 200-250 °C roztworu glikolu propylenowego lub gliceryny lub też mieszaniny tych cieczy zawierających nikotynę jakości farmakopealnej (identycznej ze stosowaną w wyrobach nikotynowej terapii zastępczej NTR) oraz związku aromatyzujące. Brak procesu spalania powoduje, że **ilość związków inhalowanych przez użytkownika e-papierosa** (tzw. „e-

palacze”) jest znikoma w stosunku do tego co inhaluje palacz tytoniu i **wynosi od kilku do kilkunastu** a zależy to głównie od dodatków smakowo-zapachowych.

Nie może więc dziwić ocena dokonana przez Tayyara i wsp. [7] wskazująca na około 1500 razy większą ilość szkodliwych i potencjalnie szkodliwych składników dymu tytoniowego.

W roku 2012 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration FDA) opublikowała listę 93 związków (tzw. lista HPHCs) występujących w tytoniu i dymie tytoniowym uznanych za szkodliwe lub potencjalnie szkodliwe dla palaczy [8]. Z tej grupy jedynie 5 występuje w aerozolu generowanym z większości dostępnych komercyjnie płynów nikotynowych (zwanych potocznie e-liquidami) służących do napełniania e-papierosów. Należą do nich acetaldehyd, aceton, akroleina, formaldehyd, nikotyna.

Należy zwrócić uwagę na całkowity brak w aerozolu generowanym z e-papierosów wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych (WWA) będących głównym składnikiem substancji smolistych emitowanych z papierosa konwencjonalnego oraz metali ciężkich ołowiu a przede wszystkim rakotwórczego kadmu, który w dymie tytoniowym występuje w największych ilościach spośród metali ciężkich. Nasze obecne badania które objęły 142 ochotników w wieku 20 -39 lat, wskazują na drastyczne zmniejszenie się stężenia kadmu we krwi po przejściu z papierosów konwencjonalnych wyłącznie na e-papierosy. Po sześciu miesiącach od chwili zaprzestania palenia papierosów poziom tego metalu we krwi jest równy poziomowi we krwi osób nigdy nie palących. Obrazuje to poniższy wykres.



Równocześnie stwierdziliśmy praktycznie całkowity brak WWA w aerozolu generowanym ze 145 e-liquidów dostępnych na rynku konsumenckim. Do tej grupy związków zalicza się silnie

rakotwórczy benzo(a)piren, a znaczne ilości tych związków są w dymie tytoniowym. W tym kontekście warto przytoczyć słowa, wybitnego znawcy tematyki uzależnienia od nikotyny, profesora Michaela Russel'a „Ludzie palą dla nikotyny ale umierają od substancji smolistych”.

Podstawowymi związkami inhalowanymi przez użytkownika są glikol propylenowy i/lub gliceryna. Związki te są szeroko stosowane w przemyśle spożywczym, farmaceutycznym i kosmetycznym i nie wykazują własności toksycznych. Kolejnym związkiem jest nikotyna, substancja uzależniająca i toksyczna, której stężenie w e-papierosach zostało ograniczone do wartości 20 mg/ml zgodnie z regulacjami tzw. Dyrektywy Tytoniowej z 2014 roku [9]. Pozostałe związki znajdujące się w aerozolu są wynikiem wykorzystania do produkcji e-liquidów substancji zapachowo-smakowych, przemian chemicznych zachodzących w temperaturze generowania aerozolu, jak również ewentualnego użycia składników o niewystarczającej czystości chemicznej.

Hutzler i wsp. [10] przebadali 28 e-liquidów dostępnych na rynku niemieckim i stwierdzili w nich obecność 141 związków, w większości w śladowych ilościach. W tej liczbie tylko 15 występowało w więcej niż pięciu e-liquidach. Po podgrzaniu e-liquidów do temp 150 °C badacze wykryli kolejne związki, w tym rakotwórczy formaldehyd.

Dlatego dokonując porównania szkodliwego wpływu na zdrowie dymu tytoniowego i aerozolu generowanego z e-papierosa warto zwrócić uwagę na jeden z wielu aspektów szkodliwości dymu tytoniowego a mianowicie jego własności rakotwórcze.

Zawartość związków rakotwórczych w dymie tytoniowym i w aerozolu generowanym w e-papieros

Ogromne zróżnicowanie ilości inhalowanych związków z dymem tytoniowym i z aerozolem generowanym z e-papierosa (około 6 tysięcy versus kilkanaście) jest pierwszym elementem rzutującym na ocenę szkodliwości obu produktów. **Podstawową korzyścią jaką odnoszą osoby uzależnione od nikotyny przechodzące z papierosów konwencjonalnych na e-papieros jest zdecydowane zmniejszenie liczby inhalowanych związków rakotwórczych w stosunku do liczby znajdującej się w dymie tytoniowym.** W strumieniu głównym dymu tytoniowego znajduje się 9 związków klasyfikowanych przez International Agency of Reaserch on Cancer (IARC) jako kancerogen grupy 1 o udowodnionym działaniu

rakotwórczym na człowieka, 9 związków prawdopodobnie rakotwórczych na człowieka (wg. IARC grupa 2A) i 34 związki przypuszczalnie rakotwórcze na człowieka (wg. IARC grupa 2B) czyli **w sumie 52 związki o różnym potencjale rakotwórczym** [11]. Tymczasem w aerozolu z e-papierosa wykryto **jedynie 2 związki** rakotwórcze z listy IARC a mianowicie formaldehyd (wg. IARC grupa 1) i acetaldehyd (wg. IARC grupa 2B). Obydwa związki są wynikiem przemian chemicznych płynów, w których jest rozpuszczona nikotyna (gliceryna, glikol propylenowy), zachodzących w temperaturze generowania aerozolu **a ich ilości są od kilku do kilkudziesięciu razy mniejsza niż w dymie tytoniowym** [12]. Te badania zostały przeprowadzone przez zespoły krajowe, którymi kieruję we współpracy z Uniwersytetem Kalifornijskim. Wykazaliśmy m.in. że **ilość silnie rakotwórczych nitrozoamin jest w aerozolu z e-papierosów 450 razy mniejsza niż w dymie tytoniowym a formaldehydu 9 razy mniejsza**. Porównanie ilości toksycznych związków z e-papierosów i papierosów konwencjonalnych pokazuje poniższa tabela.

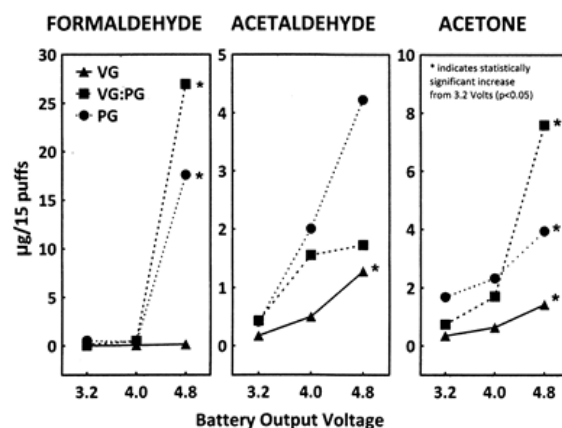
Table 4 Comparison of toxins levels between conventional and electronic cigarettes

Toxic compound	Conventional cigarette (µg in mainstream smoke) ³⁵	Electronic cigarette (µg per 15 puffs)	Average ratio (conventional vs electronic cigarette)
Formaldehyde	1.6–52	0.20–5.61	9
Acetaldehyde	52–140	0.11–1.36	450
Acrolein	2.4–62	0.07–4.19	15
Toluene	8.3–70	0.02–0.63	120
NNN	0.005–0.19	0.00008–0.00043	380
NNK	0.012–0.11	0.00011–0.00283	40

NNK, N'-nitrosonomotine (NNN) and 4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone; NNN, N'-nitrosonomotine.

Formaldehyd stał się na przełomie 2014/2015 roku przedmiotem zainteresowania i „spekulacji” mediów za sprawą pewnej publikacji [13].

Przedtem jednak nasze badania wykazały, że konstrukcja nowych modeli e-papierosa pozwalająca na zwiększanie napięcia elementu grzejnego a tym samym temperatury generowania aerozolu z e-liquidów, przy maksymalnych ustawieniach, może prowadzić do powstawania formaldehydu w ilości porównywalnej do jego stężenia w dymie tytoniowym [14]. **Jednak kiedy używamy e-papierosa stosując niskie lub średnie napięcie to po 15 zaciągnięciach inhalujemy dawkę formaldehydu około dziesięć razy niższą od progowego stężenia formaldehydu wywołującego objawy podrażnienia błon śluzowych (ryc.1).**



Na naszych wynikach opierał się Jensen i wsp. [13] Przeprowadził doświadczenia z ekstremalnym napięciem i generowaniem aerozolu przy niskim poziomie płynu nikotynowego w zbiorniku e-papierosa co prowadziło do przegrzania elementu grzewczego. W wyniku takiego zabiegu użytkownik e-papierosa inhalowałby hipotetycznie (bo żaden normalny użytkownik papierosa elektronicznego nie jest w stanie wytrzymać inhalacji aerozolu wytworzonego w tak ekstremalnych warunkach ze względu na zapach i własności drażniące powstającego aerozolu) od pięciu do piętnastu razy większą dawkę formaldehydu, niż ma to miejsce w przypadku palenia papierosów tradycyjnych. Ta praca wywołała wiele kontrowersji w środowisku naukowym ponieważ przedstawiała wyniki uzyskane podczas nierealnego sposobu używania e-papierosa. Porównać to można do siedzenia przy ognisku rozpalonym z leśnych gałęzi (normalne użytkowanie e-papierosa) i przy ognisku rozpalonym z opon (przegrzanie grzałki). Niesamowicie przykry i drażniący zapach de facto uniemożliwiają taki sposób używania e-papierosa.

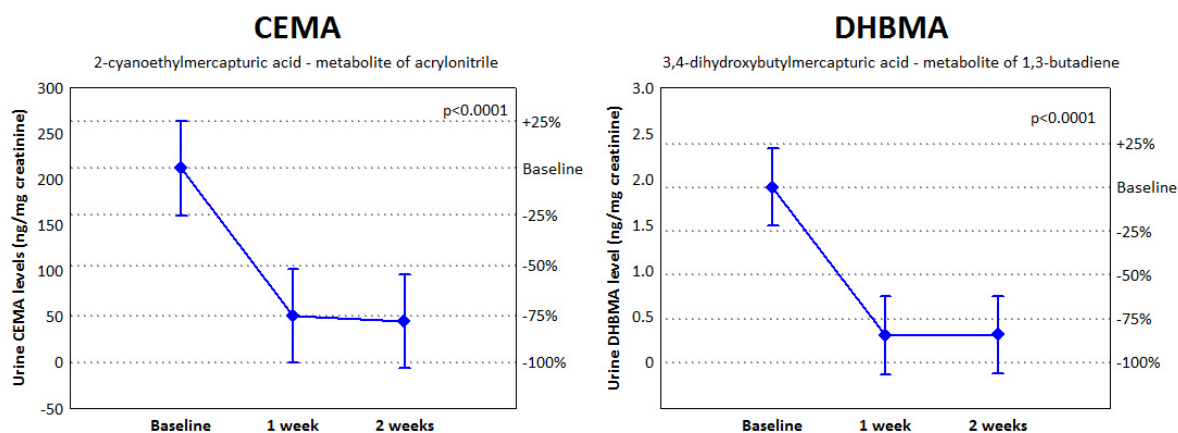
Z przeglądu prasy wiadomo, że **media podchwyciły jednak wyniki badań przeprowadzonych w takich warunkach przedstawiając używanie e-papierosów jako coś równie albo nawet bardziej szkodliwego pod względem rakotwórczości jak papierosy konwencjonalne nie zwracając uwagi na fakt, że takie warunki użytkowania e-papierosa są nierealne!**

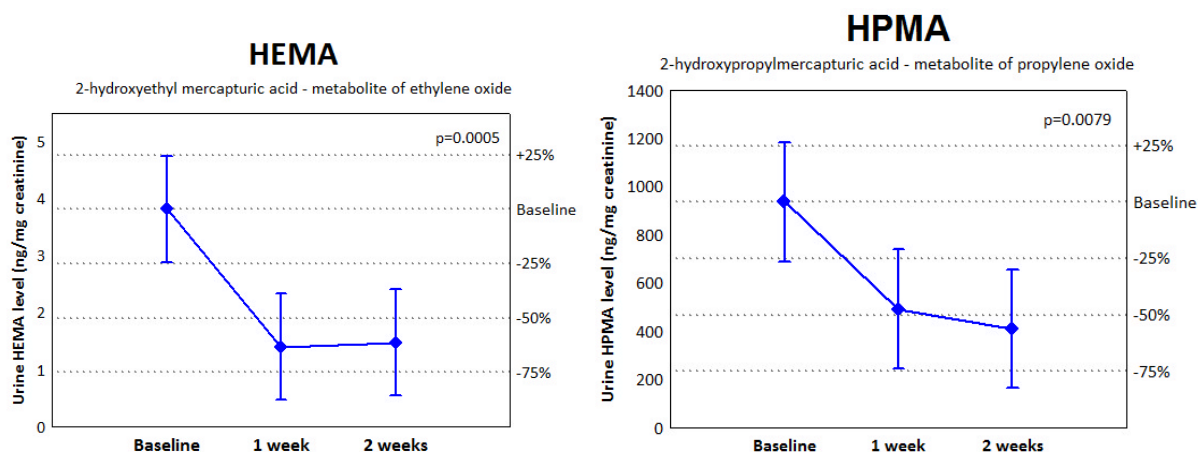
Rakotwórczość aerozolu generowanego z e-papierosa ?

Ponieważ rakotwórczość dymu tytoniowego wysuwa się na pierwszy plan jeśli idzie o ocenę szkodliwości dymu tytoniowego, warto przyrzeć się dotychczasowym badaniom dotyczącym

„rakotwórczości” aerozolu generowanego z e-papierosów. W praktyce rakotwórczość czynnika chemicznego można ustalić jedynie na podstawie udokumentowanej zależności między narażeniem na dany czynnik a wzrostem częstości występowania nowotworów u narażonych ludzi lub zwierząt. Tego typu dowody mamy w przypadku dymu tytoniowego. Ponieważ zmiany nowotworowe ujawniają się po upływie wielu lat od chwili pierwszego narażenia na substancje chemiczne, rzeczą niemożliwą jest w chwili obecnej określenie omawianej zależności w odniesieniu do aerozolu emitowanego z e-papierosa. Nie ma bowiem odpowiedniej populacji osób używających e-papierosa w długim okresie. **Można natomiast oszacować ryzyko powstania nowotworu biorąc pod uwagę biomarkery narażenia na substancje rakotwórcze.**

Jedne z pierwszych badań z udziałem ochotników, dowodzących zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka zostały przedstawione podczas XIV Annual Meeting SRNT-Europe [15]. Po tygodniu od chwili przejścia z papierosów konwencjonalnych na e-papierosy poziom biomarkerów związków rakotwórczych oznaczanych w osoczu zmniejsza się radykalnie: kwasu 2-cyjano-merkapturowego (metabolit akrylonitrylu) o 75%, kwasu 3,4-dihydroksybutylmerkapturowego (metabolit 1,3-butadienu) o 80%, kwasu 4-hydroksyetylmerkapturowego (metabolit tlenku etylenu) o 60% i 4-(metylonitrozoamino)-1-(3-pirydylo)-1-butanonu (metabolit nitrozoamin) o 55%. W dalszych tygodniach zmniejszenie stężenia następuje wolniej co jest spowodowane długim czasem połowicznego rozpadu tych związków. Należy sądzić, że po kilku tygodniach poziom biomarkerów rakotwórczości spadnie do zera co niewątpliwie **jest dowodem na ogromne zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka po przejściu z papierosów konwencjonalnych na e-papierosy.** Graficznie zobrazowano to na poniższych rycinach.





Znamienna jest również deklaracja polityki czołowych amerykańskich organizacji opracowana przez członków Tobacco and Cancer Subcommittee of the American Association for Cancer Research (AACR), Science Policy and Government Affairs (SPGA), Committee and American Society of Clinical Oncology (ASCO), Tobacco Cessation and Control Subcommittee of the Cancer Prevention Committee (CaPC). Przy wielu zastrzeżeniach co do stanu wiedzy na temat efektów zdrowotnych, jakie mogą na użytkowników wywierać e-papieros, nie wymienia się ryzyka procesu nowotworzenia co jednoznacznie świadczy o tym, że organizacje te nie widzą zagrożenia w tym kierunku [16].

Substancje smakowo-zapachowe dodawane do płynów nikotynowych

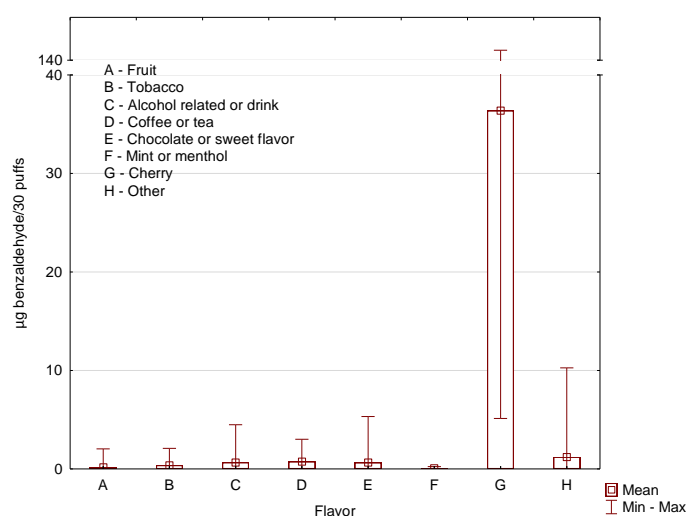
Jedną z cech zachęcających palaczy do sięgnięcia po e-papierosy są smaki i aromaty dostępne w papierosach elektronicznych. Obszerne badania angielskojęzycznych stron internetowych wykazały, że na początku 2014 roku dostępnych było ponad 460 marek e-papieros i ponad 7700 unikalnych smaków [17]. Autorzy wykazali, że w przeciwieństwie do starszych marek podkreślających swoją przewagę nad papierosami konwencjonalnymi, producenci nowych marek eksponują możliwość wyboru spośród wielu modeli i substancji smakowych co zwiększa ich atrakcyjność.

Tak ogromna ilość różnych typów e-papieros oraz dodatków smakowych niesie za sobą implikacje związane z bezpieczeństwem ich stosowania.

Farsalinos i wsp.[18] stwierdzili, że aerozol generowany ze płynów nikotynowych o słodkim smaku (np. maślany, toffi, mleczny, czekoladowy, itd) zawiera w swym składzie diacetyl i acetylopropionyl. Związki te są bezpieczne dla człowieka jeśli narażenie występuje na drodze

pokarmowej. Dlatego są składnikami syntetycznych dodatków smakowych do produktów żywnościowych takich jak masło, karmel, czekolada, czy też produkty mleczne. Natomiast jeśli związki te w wysokim stężeniu dostaną się do organizmu w wyniku inhalacji powodują utratę pewnych funkcji oddechowych np. redukcja pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej oraz rozwój zarostowego zapalenia oskrzelików, nieodwracalną chorobę płuc zwana również „popcorn lung disease”. Jeśli jednak porównamy dawki diacetylu inhalowane podczas odparowania 2 ml e-liquidu i wypalenia paczki papierosów (są to w przybliżeniu równoważne ilości nikotyny) to okaże się że palacz papierosów tradycyjnych przyjmuje dziennie około 140 razy większą dawkę tego związku.

Z kolei w naszych badaniach stwierdziliśmy, że w aerozolu generowanym z płynów nikotynowych o smaku wiśniowym występuje benzaldehid mogący w postaci par wywołać łzawienie i ból oczu, zaczerwienienie spojówek, uczucie pieczenia w nosie i gardle, kaszel, uczucie duszności [19]. W tym przypadku dawka benzaldehydu jest wprawdzie większa niż przy inhalacji dymu tytoniowego, ale prawie tysiąc razy mniejsza niż dawka inhalowana przez pracownika wykonującego swoje czynności w warunkach dopuszczalnego narażenia na ten związek w ciągu 8 godzinnego dnia pracy. Wszystkie pozostałe badane smaki miały wielokrotnie niższe stężenie tego związku w większości mniejsze niż w dymie tytoniowym.



Należy bardzo wyraźnie zaznaczyć, że wszelkie rozważania na temat toksyczności jakiegoś związku muszą być rozpatrywane razem z dawką dostarczaną do organizmu, bowiem jak mawiał już Paracelsus: „*Cóż jest trucizną? Wszystko jest trucizną i nic nie jest trucizną. Tylko dawka czyni, że dana substancja nie jest trucizną (łac. Dosis facit venenum)*”. To stwierdzenie jest aktualne do dnia dzisiejszego.

Jeśli więc rozpatrujemy toksyczny wpływ związku na organizm musimy wiedzieć jaka dawka (ilość) dostarczana jest do organizmu w określonym czasie. To założenie leży u podstaw określania Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń (NDS) w środowisku pracy. **Wyżej wymienione związki będące efektem aromatyzowania płynów nikotynowych występują w aerozolu z e-papierosa w dawkach wielokrotnie niższych, niż te które inhaluje pracownik wykonujący swoją pracę w warunkach dopuszczalnego narażenia zawodowego na te związki.**

Cytotoksyczność e-liquidów i aerozolu generowanego z e-papierosa a cytotoksyczność dymu tytoniowego

Bahl i wsp. [20] przebadali pod kątem cytotoksyczności 41 e-liquidów do napełniania e-papierosów wyprodukowanych przez 4 producentów. Do badań użyto trzech rodzajów komórek: fibroblastów z płuca ludzkiego, ludzkich embrionalnych komórek macierzystych i neuronalnych komórek macierzystych myszy. Autorzy stwierdzili m.in. że cytotoksyczność była zależna od stężenia i liczby substancji smakowych zawartych w e-liquidzie.

W badaniach finansowanych przez producenta e-liquidów Flavour Art (Italy) wykazano, że spośród aerozoli generowanych z 21 e-liquidów tylko jeden otrzymany z liquidu o smaku kawy wywiera efekt cytotoksyczny na embrionalne komórki fibroblastów myszy [21].

Dowiedziano również o cytotoksycznym działaniu e-liquidów o smaku cynamonowym na ludzkie embrionalne komórki macierzyste i ludzkie fibroblasty z płuc osób dorosłych [22]. Podobne wyniki dla liquidów o smaku cynamonowym uzyskali Farsalinos i wsp. [23], którzy badali ich wpływ na miofiblasty izolowane z serca szczura. Autorzy tej pracy przypisują działanie cytotoksyczne związkom wchodzącym w skład aromatu cynamonowego (aldehyd cynamonowy, aldehyd 2-metoksycynamonowy, glikol dipropylenowy). Sugerują, że w podwyższonej temperaturze aldehyd cynamonowy przechodzi w benzaldehyd i to właśnie ten związek wywiera cytotoksyczny efekt na hodowle komórkowe. Ale w badaniach w których analizowano równocześnie cytotoksyczność dymu tytoniowego (bo tylko takie porównanie ma sens w tego typu pracach) stwierdzono, że **efekt cytotoksyczności aerozolu był wielokrotnie mniejszy niż dymu tytoniowego.**

Również ostatnio opublikowane prace potwierdzają, na podstawie badań komórkowych i badań na zwierzętach, mniejszą szkodliwość aerozolu w porównaniu z dymem tytoniowym.

M.in. stwierdzono, że **nawet wysoka ekspozycja na aerozol wytwarzany przez e-papierosy ma zdecydowanie mniejszy wpływ na płuca zwierząt doświadczalnych w porównaniu do szkód wywoływanych przez dym tytoniowy** [24] a aerozol wpływa na przeżywalność komórek nabłonka z tchawicy ludzkiej w sposób podobny jak powietrze w grupie kontrolnej [25]

Nie sposób w tym miejscu nie odnieść się do najnowszej pracy, która ukazała się pod koniec ubiegłego roku w czasopiśmie Oral Oncology. Autorzy sugerują, że zmiany DNA pod wpływem aerozolu z e-papierosów są takie same jak w wyniku oddziaływania dymu tytoniowego [26]. W związku z tym mamy potencjalnie do czynienia z takim samym ryzykiem procesu nowotworzenia. Takie stwierdzenie podchwyciły media donosząc „*E-cigarettes are no better than smoking regular cigarettes*”. Tymczasem wewnątrz pracy autorzy przyznają, że **ekstrakt dymu tytoniowego zabija komórki w ciągu 24 godzin a aerozol po 8 tygodniach! Jest to dostateczny dowód na zdecydowanie mniejszą cytotoksyczność aerozolu z e-papierosów w porównaniu z dymem tytoniowym.**

Przedawkowanie nikotyny w wyniku używania e-papierosów – mit czy prawda?

Niezmierzalnym istotnym zagadnieniem związanym z bezpieczeństwem stosowania e-papieros jest stężenie nikotyny, która na drodze inhalacji dostaje się do płuc palacza. Nikotyna jest związkami, który powoduje uzależnienie fizyczne i psychiczne. Pobudzając wydzielanie dopaminy (i innych neuroprzekaźników) w jądrze półkuli przedniej uruchamia mechanizm „nagrody” – typowy mechanizm odpowiedzialny za uzależnienie od narkotyków. Zespół abstynencji cechuje się drażliwością, wzmożoną agresją oraz zaburzeniami snu.

W przypadku ostrego zatrucia małymi dawkami nikotyny mogą wystąpić: pobudzenie oddechu, nudności, wymioty, bóle i zawroty głowy, biegunka, wzrost ciśnienia krwi, częstoskurcz, pocenie oraz ślinienie się. Zatrucia przewlekłe nikotyną prowadzą do zaburzeń układu krążenia. Zmiany naczyniowe sprzyjają powstawaniu dusznicy bolesnej oraz zawałom serca, a także powodują: osłabienie pamięci, zwolnienie procesów psychicznych i koordynacji myśli, brak energii oraz ogólne wyczerpanie.

Z drugiej strony nikotyna jest stosowana od wielu lat w preparatach farmaceutycznych. Ujęta została w klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) porządkującej leki i

inne środki wykorzystywane w medycynie pod numerem N07BA01. Nikotyna wchodzi w skład preparatów z grupy Nikotynowej Terapii Zastępczej a jej zadaniem jest łagodzenie objawów abstynenckich po odstawieniu papierosów konwencjonalnych.

Aby oszacować skuteczność stosowania e-papierosa w procesie zaprzestania palenia tytoniu, wymagana jest ocena ilości uwalnianej nikotyny i powtarzalności uwalnianych dawek. Dane te są konieczne do określenia dawek, zaleceń dotyczących stosowania czy minimalizowania skutków ubocznych oraz ryzyka przedawkowania. Konieczność tę, już w roku 2009, zauważyła WHO w swoich zaleceniach [27]. Zwraca w nich uwagę m.in. na potrzebę skupienia badań nad dostarczaniem i wchłanianiem nikotyny z e-papierosa, aby można było ustalić dawki i procedury umożliwiające uzyskanie rejestracji produktów przez instytucje nadzorujące rynek produktów tytoniowych lub/i medycznych.

Jedno z pierwszych obszernych opracowań opisujących obszerne badania związane z zawartością nikotyny w aerozolu generowanym z e-papierosa wykonano w moim zespole i opublikowano w roku 2013 [28]. Badano aerozol z 16 różnych modeli e-papieros używając automatycznego symulatora palenia w celu określenia ilości uwalnianej nikotyny z urządzeń komercyjnie dostępnych na rynku. Warunki generowania aerozolu określono na podstawie wyznaczonych parametrów topografii używania e-papieros przez doświadczonych użytkowników tych urządzeń. Stwierdzono, że efektywny proces tworzenia aerozolu zachodzi w ciągu pierwszych 150 – 180 zaciągnięć, a oszacowana ilość nikotyny zawarta w 300 zaciągnięciach stanowi jedynie od 21 do 85 % ilości nikotyny obecnej w kartridżach (rodzaj pojemnika z płynem nikotynowym używanego w e-papieros) lub płynach nikotynowych stosowanych do uzupełnienia pojemników. Najwyższe stwierdzone stężenie nikotyny w aerozolu miało wartość zbliżoną do ilości nikotyny otrzymanej w wyniku wypalenia jednego papierosa konwencjonalnego o deklarowanej zawartości nikotyny 0.8 mg/papieros [28, 29].

Natomiast średnia ilość uwalnianej nikotyny z przebadanych próbach była znacznie mniejsza od tej, która znajduje się w strumieniu głównym dymu tytoniowego. Aby więc dostarczyć identyczne ilości nikotyny jak z papierosów konwencjonalnych, użytkownik e-papierosa zaciąga się częściej i bardziej intensywnie inhalując większe objętości aerozolu niż w przypadku inhalacji dymu tytoniowego. Ponadto wykazano, że nawet urządzenia o tej samej zawartości nikotyny w pojemniku mogą dostarczać różne dawki nikotyny [30].

Niską efektywność dostarczania nikotyny z e-papieros potwierdzają badania innych autorów. Wskazują one na **niższy poziom nikotyny w krwioobiegu po użyciu e-papierosa w stosunku do poziomu, jaki obserwujemy po wypaleniu papierosa o porównywalnej zawartości nikotyny** [31,32].

Ostatnio Farsalinos i wsp. [33] porównali wchłanianie nikotyny w zależności od typu używanego e-papieros. Pierwszy z nich, który umownie nazywają pierwszą generacją, to znane już od kilku lat tzw. *cigalikes*, zbliżone kształtem do papierosów konwencjonalnych. Druga generacja to przede wszystkim e-papieros tzw. klasy eGo. Do generacji trzeciej zaliczają się wszystkie urządzenia, w których mamy możliwość regulacji napięcia czy też mocy. Badania przeprowadzono na 23 zdrowych ochotnikach, byłych palaczach, którzy już przed rozpoczęciem badania byli doświadczonymi użytkownikami e-papierosów (średnio 19 miesięcy). W trakcie badań wszyscy używali takiego samego liquidu o mocy 18 mg/ml. Okazało się, że zawartość nikotyny we krwi była o ok. 70% wyższa wtedy, gdy używano e-papieros nowej generacji. Stwierdzono również, że produkty nowszej generacji powodowały większą satysfakcję i szybciej zmniejszały zapotrzebowanie na kolejne zaciągnięcie się. Autorzy porównali też wyniki otrzymane w tym doświadczeniu z opublikowanymi wcześniej danymi dotyczącymi poziomu nikotyny u palaczy papierosów konwencjonalnych. Stwierdzono, że po to, **aby przy użyciu e-papierosa uzyskać podobne stężenie jak po wypaleniu zwykłego papierosa, roztwór nikotynowy musiałby zawierać nikotynę w stężeniu 50 mg/ml**. Zaprezentowane badania są dowodem na dużą dynamikę związaną z technologiczną modyfikacją e-papieros, zwiększeniem ich niezawodności oraz potwierdzają wcześniejsze spostrzeżenia o niskiej efektywności związanej z dostarczaniem nikotyny do organizmu. Dlatego **twierdzenie, że na drodze inhalacji aerozolu z e-papierosów w warunkach normalnego użytkowania może dojść do przedawkowania nikotyny należy zapisać do mitu**.

Efekty zdrowotne obserwowane u użytkowników e-papieros podczas badań klinicznych

W pracy poglądowej opublikowanej w roku 2014 [34] prześledzono m.in. badania kliniczne związane z efektami fizjologicznymi obserwowanymi po użyciu e-papieros. Analizowane prace wykazały:

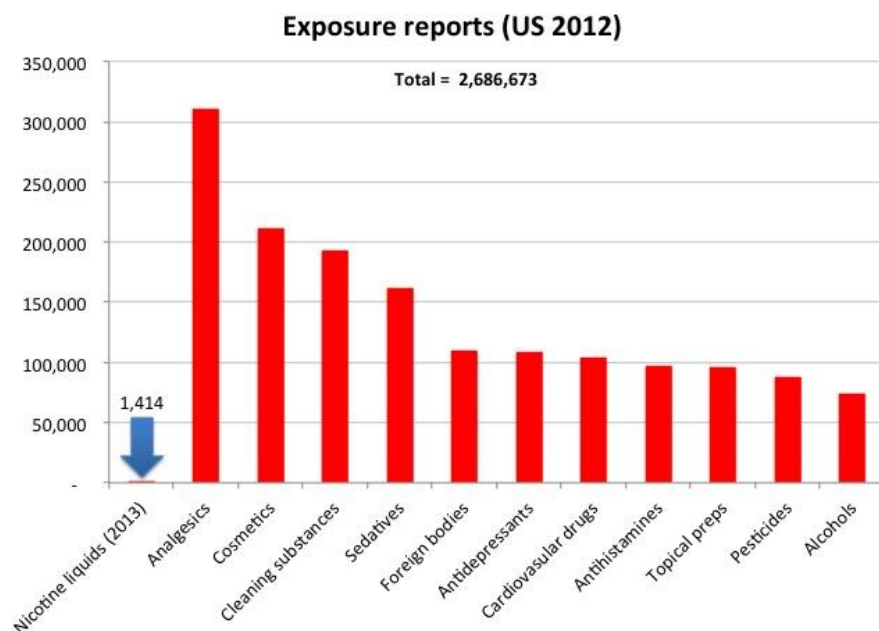
- dolegliwości w postaci podrażnienia ust, gardła i suchy kaszel po rozpoczęciu używania e-papieros, które zmniejszały się w kolejnych tygodniach użytkowania tego produktu
- brak zmian w wielkości tętna, poziomie nikotyny w osoczu oraz stężenia wydychanego tlenu węgla
- spadek wydychanego tlenu azotu i wzrost oporu obwodowego oraz przepływu powietrza w drogach oddechowych podobny do tego, który notuje się po wypaleniu papierosa
- używanie e-papieros w ciągu 30 minut nie zmienia, w przeciwieństwie do papierosów konwencjonalnych, liczby leukocytów, limfocytów i granulocytów
- w przeciwieństwie do papierosów konwencjonalnych, po użyciu e-papieros nie zmieniają się parametry spirometryczne (FEV1 / FVC - natężona pojemność życiowa płuc / natężona objętość wydechowa pierwszo sekundowa) będące wskaźnikiem obturacyjnej choroby płuc
- używanie e-papieros w przeciwieństwie do papierosów konwencjonalnych nie zmienia funkcji mięśnia serowego (badania echokardiograficzne), ciśnienia krwi i tętna
- nie zanotowano wzrostu poziomu markerów stanu zapalnego

Kolejne prace dostarczyły opisy przypadków związane z ustąpieniem przewlekłej idiopatycznej neutrofili po zaprzestaniu palenia przy użyciu e-papierosa [35]. Obecnie pojawił się jeden z pierwszych artykułów opisujący wielomiesięczne badania kliniczne dotyczące klasycznego czynnika ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych a mianowicie ciśnienia krwi po przejściu z palenia papierosów konwencjonalnych na używanie e-papierosów. Stwierdzono znamienne obniżenie ciśnienia skurczowego krwi [36].

W czerwcu ubiegłego roku na międzynarodowej konferencji Global Forum on Nicotine, która odbyła się w Warszawie prof. Riccardo Polosa, specjalista chorób płuc z uniwersytetu Catania we Włoszech, przedstawił wstępne wyniki długoterminowych badań wskazujące, że poprawę zdrowia w przypadku astmy zaobserwowano u 66% pacjentów, a w przypadku obturacyjnej choroby płuc (POChP) u 75% pacjentów, którzy papierosy konwencjonalne zastąpili e-papierosami [37].

Opisy przypadków poważnych negatywnych skutków zdrowotnych po użyciu e-papierosa są jednostkowe i często powiązane z innymi schorzeniami. Odnotowano jeden przypadek lipidowego zapalenia płuc u osoby używającej e-papierosa od 7 miesięcy. Była to kobieta w wieku 42 lat chorująca na astmę, reumatoidalne zapalenie stawów, fibromialgię i cierpiąca na zaburzenia schizoafektywne zażywająca wiele leków [38]. Warto jednak podkreślić, że autorzy nie wspominają, czy pacjentka była palaczem, co ma to istotne znaczenie do oceny tego przypadku.

W okresie od 2008 do 2012 roku do FDA napłynęło 47 raportów o szkodliwości e-papierosów [39]. W tej liczbie 8 dotyczyło konieczności hospitalizacji m.in. z powodu zapalenia płuc, zastoinowej niewydolności serca, dezorientacji, padaczki, poparzenia twarzy (wybuch baterii), śmierci noworodka prawdopodobnie z powodu połknięcia kartridża. **Są to jednostkowe przypadki, które przez wielu traktowane są jako zdarzenia występujące nagle i wykorzystywane są do udowodnienia równie dużej szkodliwości e-papierosów co papierosów konwencjonalnych.** Porównanie niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych związanych z e-liquidami w stosunku do innych środków będących w obiegu konsumenckim ilustruje poniższy wykres wskazujący na ich znikomą ilość [National Poison Data System].



Narażenie bierne na aerozol generowany z e-papierosa

Bierne narażenie na dym tytoniowy wynika z przenikania do otoczenia bocznego strumienia dymu z tlącego się papierosa oraz dymu wydychanego przez osobę palącą. W sumie składa się to na tzw. środowiskowy dym tytoniowy (ang. *Environmental Tobacco Smoke*, ETS). **Należy podkreślić, że głównym źródłem narażenia biernego jest boczny strumień dymu. Tego typu zjawisko nie występuje podczas używania e-papierosa co z góry determinuje ograniczoną możliwość skażenia środowiska wokół osoby używającej e-papierosa. Należy podkreślić, że w bocznym strumieniu dymu tytoniowego część toksycznych związków (tlenek węgla, rakotwórcze nitrozoaminy specyficzne dla tytoniu) występują w stężeniach wyższych niż w strumieniu głównym. I to jest główny powód ryzyka jakie stwarza palenie bierne wywoływane przez papierosy konwencjonalne.**

Flouris i wsp. [40] przeprowadzili badania mające wykazać narażenie osób niepalących na nikotynę wydychaną przez użytkowników e-papierosa. Oceny dokonano porównując stężenie kotyniny (metabolit nikotyny) w surowicy osób niepalących przebywających w obecności osób używających e-papierosa a następnie powtórzono eksperyment, ale w obecności osób palących papierosy konwencjonalne. Stężenie kotyniny w surowicy osób niepalących w obu grupach była taka sama co zdaniem autorów świadczy o jednakowym skażeniu środowiska nikotyną. **Trzeba wyraźnie podkreślić, że jest to jedyna praca mówiąca o zbliżonym narażeniu na palenie bierne w przypadku palenia papierosów konwencjonalnych i używaniu e-papierosów. Kilkanaście pozostałych prac opublikowanych z tego tematu donosi o znikomym narażeniu biernym **lub jego braku**, podczas używania e-papierosa.** Badania przeprowadzone w moim zespole wykazały, że **stężenie nikotyny w pomieszczeniu, w którym używano e-papierosa jest dziesięciokrotnie mniejsze w stosunku do stężenia jakie odnotowano po wypaleniu równoważnej ilości papierosów konwencjonalnych [41].** Biorąc pod uwagę mechanizm uwalniania nikotyny do otoczenia w chwili używania e-papierosa i palenia papierosa konwencjonalnego oraz fakt, że ilość nikotyny inhalowana do płuc w przypadku użytkowników e-papierosa jest mniejsza oraz że jej część zostaje zaadsorbowana w płucach, badania Flouris'a należy uznać za mało wiarygodne.

Kolejne badanie dotyczące narażenia biernego nie brały pod uwagę aerozolu wydychanego przez użytkownika ale określiły liczbę i stężenia związków (lotne związki organiczne, związki karbonylowe, wielopierścieniowe związki aromatyczne, nikotyna, nitrozoaminy, glikole) w aerozolu generowanych z czterech różnych e-papierosów. Następnie na podstawie

standartowych danych toksykologicznych obliczono ryzyko zachorowania zakładając, że związki te znajdują się w pomieszczeniu o kubaturze 40 m³. Wskaźniki całkowitego, kumulacyjnego ryzyka (Total Cumulative Hazard Indices) i wzrost ryzyka nowotworowego (Excess Lifetime Cancer Risks) nie wskazały na zagrożenie zdrowia osób przebywających w takim pomieszczeniu [42].

W ubiegłym roku opublikowano wyniki badań, które uprawniają do stwierdzenia, że **ryzyko narażenia na palenie bierne w przypadku używania e-papieros jest znikome w odniesieniu do tego co niesie za sobą palenie tytoniu** [43]. Doświadczenie polegało na użyciu e-papierosa przez ochotników (3 różne liquidy) w komorze o kubaturze 8 m³ przystosowanej do badania palenia biernego i zbadanie związków, które są wydychane przez te osoby. Wyniki te porównano z wynikami otrzymanymi dla papierosa konwencjonalnego. Spośród 20 związków znalezionych w otoczeniu palacza papierosów, w otoczeniu „e-palacza” znaleziono 6 w ilościach wielokrotnie mniejszych. I tak 2-butanon, kwas octowy, aceton, izopren, formaldehyd, acetaldehyd występowały w ilościach odpowiednio 8-, 5-, 3-, 19-, 7- i 59-krotnie mniejszych. Stosunkowo duże stężenia kwasu octowego i acetonu autorzy wiążą z metabolizmem zachodzącym w organizmie palacza. Interesującą informacją jest to, że w otoczeniu użytkownika e-papieros nie znaleziono glikolu propylenowego (substancja bazowa e-liquidu). Autorzy sugerują, że podczas generowania aerozolu (zmierzona temperatura wynosiła >350 °C) nastąpiła jego degradacja do acetaldehydu i acetonu. Kolejna praca donosi o prawie 200 krotnie niższym narażeniu na nikotynę w pomieszczeniach gdzie regularnie używano e-papierosów w porównaniu do pomieszczeń palaczy papierosów [44].

W świetle tych danych opublikowanych w recenzowanych prestiżowych czasopismach **zakwalifikowanie użytkowników e-papierosów do grupy palaczy zobligowanej do wspólnego korzystania z palarni, jest narażeniem osób używających e-papierosy na szkodliwe działanie substancji toksycznych i kancerogennych, które nie występują w aerozolu z e-papierosa.**

Rozpowszechnienie e-papierosów

Szacuje się że w 2012 roku, w 27 krajach Unii Europejskiej liczba osób używająca kiedykolwiek e-papierosa wynosiła 29 milionów osób [45]. W Polsce wzrastającą liczbę konsumentów e-papierosów potwierdza porównanie danych z października 2012 r. oraz

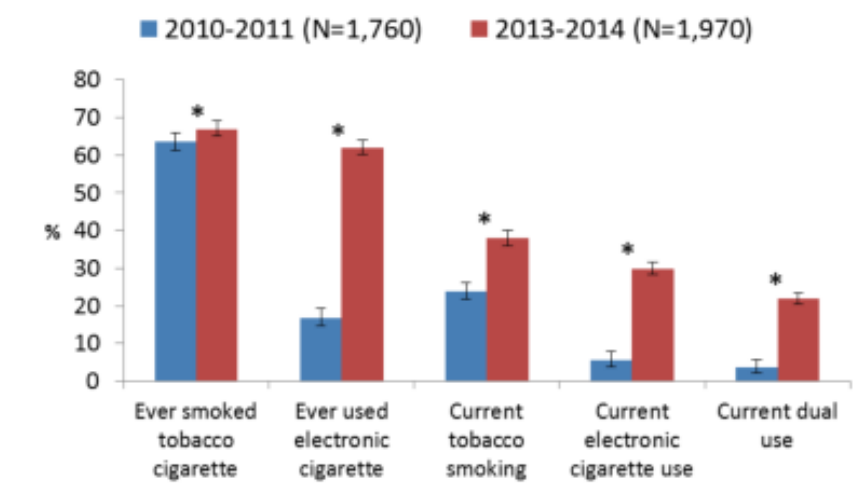
kwietnia 2013r. W pierwszym okresie liczba użytkowników wynosiła 500 tys., podczas gdy w 2013 r. wzrosła blisko dwukrotnie, tj. do 900 tys.[46]. W roku 2014 liczba użytkowników e-papierosów w Polsce wynosiła nawet 1,5 mln osób. Kluczowym pozostaje pytanie, jaki odsetek w tej populacji stanowią osoby, które nigdy nie paliły papierosów a sięgnęły po e-papierosa.

Jest to pierwszy z możliwych negatywnych problemów związanych z tym urządzeniem. Istnieje bowiem pewne, na razie nieudowodnione niebezpieczeństwo, że e-papierosy mogą stać się wstępem, głównie dla młodzieży, do uzależnienia się od nikotyny. Sprzyja temu w chwili obecnej brak regulacji prawnych, twierdzenia zwolenników e-papierosa o całkowitym braku ich szkodliwości, agresywna polityka producentów wprowadzająca atrakcyjne dodatki smakowo-zapachowe.

Dane naukowe dotyczące tego zagadnienia są rozbieżne. Analiza 10 badań ankietowych wykazała, że **odsetek osób nigdy nie palących a mających kiedykolwiek kontakt z e-papierosem waha się w granicy 0,1% - 3.8%** (mediana 0,5%), natomiast odsetek osób nigdy nie palących a używających e-papierosa w ciągu ostatnich 30 dni mieści się w przedziale 0% - 2,2% (mediana 0,3%) [47]. W Polsce na podstawie naszych badań, zaobserwowaliśmy istotny wzrost odsetka młodzieży w wieku 15 – 19 lat w obu omawianych grupach. W latach 2010 – 2011 w pierwszej grupie wynosił on 1,6% a drugiej grupie 0,6% ale już w latach 2013 -2014 nastąpił wzrost odpowiednio do 7,1% i 2,0%. [48,49]. Należy jednak silnie podkreślić, że metodologia badań wymagała od nas pytań:

- czy używałeś kiedykolwiek e-papierosów
- czy używałeś e-papierosów w ciągu ostatnich trzydziestu dni,

Pozytywna odpowiedź na oba pytania kwalifikowała respondenta do użytkowników e-papierosów (*current electronic cigarette use*). Obecnie wiadomo, że tego typu kwalifikacja może dotyczyć osób, które ulegając „modzie” z ciekawości sięgnęły po to urządzenie i wcale nie stały się regularnymi użytkownikami e-papierosów. Dlatego we wnioskach w/w pracy piszemy o konieczności dalszych badań w tym temacie.



Badania w tym zakresie kontynuujemy i dopiero kolejne wyniki będą mogły uwiarygodnić trend związany z rozpowszechnieniem e-papierosów w naszym kraju. W żadnym jednak wypadku dotychczasowe nasze badania nie upoważniają do wysnuwania ostatecznych wniosków w tym temacie.

Warto w tym miejscu przytoczyć opinię amerykańskiej agencji Center for Diseases Control and Prevention, którą trudno posądzić o przychyłność dla użytkowników e-papierosów. W styczniu br. przyznała, że **nie ma wiarygodnych dowodów aby e-papierosy stały się „furtką”** (*ang. gateway*) **do palenia tytoniu** [50].

Drugim negatywnym mitem związanym z e-papierosami, jest potencjalna możliwość zmiany norm społecznych polegających na ponownym przyzwoleniu bądź akceptacji dla „palenia” (*ang. renormalization*). **Brak jest w chwili obecnej jakichkolwiek dowodów na to, że używania e-papierosów prowadzi do społecznej akceptacji palenia papierosów konwencjonalnych.**

Posumowanie

Przedstawiona praca oparta jest na danych zaczerpniętych z kilkadziesiąt publikacji. Tymczasem w styczniu 2016 roku w bazie PubMed po wpisaniu frazy „e-cigarettes or electronic cigarettes” wyświetla się 1790 pozycji literaturowych. Jest to dostateczny dowód na to (wbrew obiegowym stwierdzeniom niektórych naukowców sugerującym brak badań), że badania są wykonywane a jedyne czego brakuje to wyników z obszernych wielomiesięcznych badań klinicznych, które są obecnie realizowane w niektórych ośrodkach. Z drugiej strony tak

duża ilość prac zwiększa prawdopodobieństwo pojawienia się prac nierzetelnych. Dlatego warto w ocenie bezpieczeństwa stosowania e-papierosa zwrócić uwagę na opinie niekwestionowanych autorytetów w dziedzinach związanych z różnymi aspektami palenia tytoniu.

W czerwcu 2014 roku Prof. Robert West, autor przełomowych prac związanych z cytyzyną, bardzo skutecznym alkaloidem stosowanym w farmakoterapii antynikotynowej, przedstawił na posiedzeniu UK All-Party Parliamentary Group on Pharmacy swoje stanowisko w sprawie oceny bezpieczeństwa e-papierosów [51]. W jego opinii „elektroniczny papieros” jest znacznie mniej szkodliwy od palenia papierosów konwencjonalnych (tytuł jednej części wystąpienia: „*Safety: E-cigarettes are much less harmful than smoking*”).

W moim przekonaniu najbardziej wiarygodnym źródłem porównującym szkodliwość e-papierosów w stosunku do papierosów konwencjonalnych jest **raport rządowej organizacji Zdrowia Publicznego w Wielkiej Brytanii Public Health of England opracowany przez niekwestionowane autorytety naukowe [52]. Autorzy szacują, że szkodliwość używania e-papierosa jest dwudziestokrotnie mniejsza niż palenie papierosów konwencjonalnych.**

Dokonany przeze mnie przegląd literatury jak i wyniki badań własnych skłania mnie również do wyżej wymienionego wniosku. Nie oznacza to jednak, że można bagatelizować zagrożenia wynikające z używania e-papieros. O dwóch zagrożeniach wspomniano powyżej. Kolejną niewiadomą jest wpływ długotrwałego (kilkuletniego) używania e-papierosa, na zdrowie użytkownika w kontekście wdychania glikolu propylenowego i/lub gliceryny. Z dotychczasowych danych wynika, że są to jedyne związki, które w dymie tytoniowym występują w zdecydowanie mniejszej ilości (do tytoniu są dodawane celem utrzymania odpowiedniej wilgotności). E-papierosy są na rynku konsumenckim od dekady. Wielu palaczy porzuciło palenie papierosów konwencjonalnych na rzecz e-papierosów i używa tych produktów od lat. Nie znam przypadku aby wystąpiły u nich po tym okresie kłopoty ze strony układu oddechowego. Wręcz przeciwnie, to o czym wspomniałem wcześniej świadczy o polepszeniu ich sprawności.

Reasumując należy stwierdzić, że e-papieros nie są całkowicie bezpieczne ale bez wątplenia, że są mniej szkodliwe od papierosów konwencjonalnych. Aby potwierdzić powyższą hipotezę niezbędne są badania epidemiologiczne porównujące stan zdrowia w

kohortach użytkowników e-papierosów, użytkowników e-papierosów i jednocześnie palaczy papierosów (ang. *dual user*) z odpowiednio dopasowaną kohortą palaczy i osób niepalących.

Prezentowanie jednostkowych negatywnych zdarzeń i faktów, jako generalnych zjawisk charakteryzujących te produkty, jest wysoce niemiarodajne. Biorąc pod uwagę powyższe, sugeruję aby profesjonalści służby zdrowia i terapeuci uzależnień od nikotyny, w pierwszym rzędzie polecali pacjentom sprawdzone metody wspomagania procesu rzucenia palenia takie jak NRT czy farmakoterapia (cytyzyna, wareniklina, bupropion). W sytuacji kiedy jednak palacze nie są w stanie wyjść z nałogu, profesjonalści powinni poprzeć przejście z papierosów konwencjonalnych na e-papieros zachęcając ich do krótkoterminowego używania tych produktów. Bowiem **ograniczenie szkód powodowanych przez tytoń wskutek przejścia z papierosów konwencjonalnych na e-papieros, jest częścią rozwiązania, nie częścią problemu.**

RAPORT opracowano dla eSmoking Institute sp.zo.o.

Sosnowiec, 10 lutego 2016

BIBLIOGRAFIA:

1. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014.
2. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B, Wollum A, Sanman E, Wulf S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA*. 2014;311(2):183-92.

3. Bates C. Are we in the endgame of smoking?
<http://www.clivebates.com/?p=2782#more-2782>
4. Centrum Badania Opinii Społecznej. Postawy wobec palenia papierosów. BS/107/2012, Warszawa 2012
5. Editorial. What will it take to create a tobacco-free world? *Lancet* 2015;385(9972);915
6. Perfetti TA, Rodgman A. The complexity of tobacco and tobacco smoke. *Beitr Tabakforsch Int* 2011; 24(5); 215-232
7. Tayyarah R, Long GA. Comparison of select analytes in aerosol from e-cigarettes with smoke from conventional cigarettes and with ambient air. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2014;70(3):704-10
8. Food and Drug Administration. Harmful and potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke; Established List. *Federal Register*, 2012; 77 (64): 20034-7
9. Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej L127 z dnia 27 kwietnia 2014
10. Hutzler C, Paschke M, Kruschinski S, Henkler F, Hahn J, Luch A. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. *Arch Toxicol.* 2014;88(7):1295-308
11. Talhout R, Schulz T, Florek E, van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health.* 2011;8(2):613-28
12. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kośmider L, Sobczak A, Kurek J, Prokopowicz A, Jablonska-Czapla M, Rosik-Dulewska C, Havel C, Jacob P 3rd, Benowitz N. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronics cigarettes. *Tob Control.* 2014;23(2):133-9
13. Jensen RP, Luo W, Pankow JF, Strongin RM, Peyton DH. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med.* 2015;372(4):392-4.
14. Kosmider L, Sobczak A, Fik M, Knysak J, Zaciera M, Kurek J, Goniewicz ML. Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob Res.* 2014;16(10):1319-26

15. Goniewicz M. E-cigarettes: product characteristic. XIV Annual Meeting SRNT-Europe, Helsinki, Finlandia, 2012
16. Brandon TH, Goniewicz ML, Hanna NH, Hatsukami DK, Herbst RS, Hobin JA, Ostroff JS, Shields PG, Toll BA, Tyne CA, Viswanath K, Warren GW. Electronic nicotine delivery systems: a policy statement from the american association for cancerresearch and the american society of clinical oncology. *J Clin Oncol.* 2015;33(8):952-63
17. Zhu SH, Sun JY, Bonnevie E, Cummins SE, Gamst A, Yin L, Lee M. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tob Control.* 2014;23 Suppl 3:iii3-9.
18. Farsalinos KE, Kistler KA, Gillman G, Voudris V. Evaluation of electronic cigarette liquids and aerosol for the presence of selected inhalation toxins. *Nicotine Tob Res.* 2015;17(2):168-74.
19. Sobczak A, Kośmider L, Knysak J, Zaciera M, Kurek J, Goniewicz ML.. The benzaldehyde concentration is several times higher in aerosol generated from cherry flavored liquids compared to the aerosol from liquids with different flavors. Society for Research on Nicotine and Tobacco [SRNT] 21st Annual Meeting, Philadelphia, 25-28.02.2015 p.274 : [POS3-142]
20. Bahl V, Lin S, Xu N, Davis B, Wang YH, Talbot P. Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reprod Toxicol.* 2012;34(4):529-37
21. Romagna G, Alliffranchini E, Bocchietto E, Todeschi S, Esposito M, Farsalinos KE. Cytotoxicity evaluation of electronic cigarette vapor extract on cultured mammalian fibroblasts (ClearStream-LIFE): comparison with tobacco cigarette smoke extract. *Inhal Toxicol.* 2013;25(6):354-61
22. Behar RZ, Davis B, Wang Y, Bahl V, Lin S, Talbot P. Identification of toxicants in cinnamon-flavored electronic cigarette refill fluids. *Toxicol In Vitro.* 2014;28(2):198-208
23. Farsalinos KE, Romagna G, Alliffranchini E, Ripamonti E, Bocchietto E, Todeschi S, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Voudris V. Comparison of the cytotoxic potential of

cigarette smoke and electronic cigarette vapour extract on cultured myocardial cells. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(10):5146-62

24. Husari A, Shihadeh A, Talih S, Hashem Y, El Sabban M, Zaatari G. Acute Exposure to Electronic and Combustible Cigarette Aerosols: Effects in an Animal Model and in Human Alveolar Cells. *Nicotine Tob Res*. 2015. pii: ntv169
25. Neilson L, Mankus C, Thorne D, Jackson G, DeBay J, Meredith C. Development of an in vitro cytotoxicity model for aerosol exposure using 3D reconstructed human airway tissue; application for assessment of e-cigarette aerosol. *Toxicol In Vitro*. 2015; 29(7): 1952-6
26. Yu V, Rahimy M, Korrapati A, Xuan Y, Zou AE, Krishnan AR, Tsui T, Aguilera JA, Advani S, Crotty Alexander LE, Brumund KT, Wang-Rodriguez J, Ongkeko WM. Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines. *Oral Oncol*. 2016;52:58-65
27. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. Report on the Scientific Basis of Tobacco Product Regulation. WHO Technical Report Series, no. 955, Geneve 2009
28. Goniewicz ML, Kuma T, Gawron M, Knysak J, Kosmider L. Nicotine Levels in Electronic Cigarettes. *Nicotine Tob Res*. 2013;15(1):158-66
29. Goniewicz ML, Koszowski B, Czogala J, Kuma T, Gawron M, Kosmider L, Knysak J, Sobczak A Variations in nicotine yields between single cigarettes. *Cent Eur J Public Health* 2012;20(1):58-61.
30. Bullen C, McRobbie H, Thornley S, Glover M, Lin R, Laugesen M. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tobacco Control* 2010;19(2):98-103
31. Eissenberg T. Electronic nicotine delivery devices: ineffective nicotine delivery and craving suppression after acute administration. *Tob Control*. 2010; 19(1): 87-8.
32. Vansickel AR, Cobb CO, Weaver MF, Eissenberg TE. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic "cigarettes": nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(8):1945-53.

33. Farsalinos KE, Spyrou A, Tsimopoulou K, Stefopoulos C, Romagna G, Voudris V. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Sci Rep.* 2014;4:4133. doi: 10.1038/srep04133
34. Callahan-Lyon P. Electronic cigarettes: human health effects. *Tob Control* 2014;23:ii36-ii40
35. Farsalinos K, Romagna G. Chronic idiopathic neutrophilia in a smokers, relieved after smoking cessation with the use of electronic cigarette: a case report. *Clin Med Insights Case Rep.* 2013;6:15-21.
36. Farsalinos K, Cibella F, Caponnetto P, Campagna D, Morjaria JB, Battaglia E, Caruso M, Russo C, Polosa R. Effect of continuous smoking reduction and abstinence on blood pressure and heart rate in smokers switching to electronic cigarettes. *Intern Emerg Med.* 2016 DOI: 10.1007/s11739-015-1361-y
37. Global Forum on Nicotine, E-cigarettes: implications for harm reversal. Warsaw 2015, <https://gfn.net.co/downloads/2015/Plenary%203/Riccardo%20Polosa.pdf>
38. McCauley L, Markin C, Hosmer D. An unexpected consequence of electronic cigarette use. *Chest* 2012;141:1110-3
39. Chen IL. FDA summary of adverse events on electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res.* 2013;15:615-6.
40. Flouris AD, Chorti MS, Poulitaniti KP, Jamurtas AZ, Kostikas K, Tzatzarakis MN, Wallace Hayes A, Tsatsaki AM, Koutedakis Y Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol.* 2013;25(2):91-101.
41. Czogala J, Goniewicz ML, Fidelus B, Zielinska-Danch W, Travers MJ, Sobczak A. Secondhand exposure to vapors from electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res.* 2014;16(6):655-62.
42. McAuley TR, Hopke PK, Zhao J, Babaian S. Comparison of the effects of e-cigarette vapor and cigarette smoke on indoor air quality. *Inhal Toxicol.* 2012; 24: 850-7.
43. Schripp T, Markewitz D, Uhde E, Salthammer T. Does e-cigarette consumption cause passive vaping? *Indoor Air* 2013; 23: 25-31

44. Bush D, Goniewicz ML. A pilot study on nicotine residues in houses of electronic cigarette users, tobacco smokers, and non-users of nicotine-containing products. *Int J Drug Policy*. 2015;26(6):609-11
45. Vardavas CI, Filippidis FT, Agaku IT. Determinants and prevalence of e-cigarette use throughout the European Union: a secondary analysis of 26 566 youth and adults from 27 Countries. *Tob Control*. 2014 doi: 10.1136/tobaccocontrol-2013-051394
46. Eurobarometer. www.eurobarometr-statystki-dot-palenia-w-ue,547064.html
47. Hajek P, Etter JF, Benowitz N, Eissenberg T, McRobbie H. Electronic cigarettes: review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit. *Addiction*. 2014 ;109(11):1801-10
48. Goniewicz ML, Gawron M, Nadolska J, Balwicki L, Sobczak A. Rise in electronic cigarette use among adolescents in Poland. *J Adolesc Health*. 2014;55(5):713-5
49. Goniewicz ML, Zielinska-Danch W. Electronic cigarette use among teenagers and young adults in Poland. *Pediatrics*. 2012;130(4):e879-85.
50. CDC <http://www.cdc.gov/>
51. West R, Hajek P, McNeill A, Brown J, Arnott D (2014) Electronic cigarettes: what we know so far. A report to UK All Party Parliamentary Groups. www.smokinginengland.info/reports/
52. PHE <https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england>