

PRACA SPECJALNA/SPECIAL PAPER

Czy istnieje optymalne postępowanie z pacjentami uzależnionymi od nikotyny w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i astmy? Konsensus ekspertów

Is there an optimal management of nicotine addiction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma? Expert consensus

Karina Jahnz-Różyk¹, Rafał Pawliczak², Paweł Balsam³, Marcin Moniuszko⁴, Janusz Heintzman⁵, Dagmara Różyk⁶

¹Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, Polska

²Zakład Immunopatologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź, Polska

³I Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

⁴Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny, Białystok, Polska

⁵Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

⁶Kancelaria Adwokacka, Warszawa, Polska

STRESZCZENIE

Nikotynizm stanowi jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności w Polsce oraz na świecie. Szczególnie narażoną grupą pacjentów są osoby z chorobami układu oddechowego w postaci przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz astmy. Palenie papierosów wiąże się z gorszym rokowaniem oraz utrudnionym procesem leczniczym choroby podstawowej. Farmakoterapia antynikotynowa ma ograniczoną skuteczność. Jedną z przebiegających się do głównego nurtu strategii jest postępowanie oparte na kompleksowej farmakoterapii uzupełnionej redukcją szkód. Wśród dostępnych metod wymienia się obecnie między innymi systemy służące do podgrzewania tytoniu. Zwraca się jednak uwagę na ryzyko związane z podwójnym używaniem zarówno tradycyjnych papierosów, jak również podgrzewaczy. Postępowanie z pacjentami z przewlekłą chorobą płuc i uzależnionymi od nikotyny wymaga wieloprofilowego, holistycznego podejścia indywidualnie dostosowanego do każdego chorego.

SŁOWA KLUCZOWE

palenie tytoniu, uzależnienie od nikotyny, przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma, *heat-not-burn*, produkty tytoniowe o obniżonym ryzyku.

ABSTRACT

Nicotinism remains one of the main causes of morbidity and mortality both in Poland and worldwide. A particularly vulnerable group of patients are people with respiratory diseases – chronic obstructive pulmonary disease and asthma especially. Smoking cigarettes is associated with a worse prognosis and a difficult treat-

ment process of the underlying disease. Anti-smoking therapy has limited effectiveness. One of the strategies that breaks through to the mainstream is harm reduction management. One of the methods available today include among others systems for heating tobacco. However, attention is drawn to the risks associated with double smoking of both traditional cigarettes, as well as the use of 'heat-not-burn' systems. Management of nicotine-dependent patients and lung disease requires a multi-profile, holistic approach individually tailored to each patient.

KEY WORDS

tobacco smoking, nicotine addiction, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, heat-not-burn, modified risk tobacco products.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. Paweł Balsam, I Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a,
02-097 Warszawa, e-mail: pawel.balsam@wum.edu.pl

EPIDEMIOLOGIA NIKOTYNIZMU U CHORYCH Z ASTMĄ I/LUB PRZEWLEKŁĄ OBTURACYJNĄ CHOROBA PŁUC

Od wielu lat nikotynizm jest jedną z głównych chorób cywilizacyjnych. Ze względu na liczne, niekorzystne konsekwencje zdrowotne oraz rozpowszechnienie w społeczeństwie nikotynizm wiąże się ze znacznym obciążeniem systemów opieki zdrowotnej, wzrostem śmiertelności oraz spadkiem produktywności wyrażonym między innymi produktem krajowym brutto. Według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 nikotynizm to uzależnienie od nikotyny, substancji zawartej w papierosach, która może być także przyjmowana w innych formach. Palenie tradycyjnych papierosów zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe, sprzyja rozwojowi przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, a także powoduje istotne implikacje w zakresie leczenia astmy. Przewlekła ekspozycja na dym tytoniowy jest czynnikiem ryzyka wystąpienia kilkunastu nowotworów złośliwych, zwłaszcza raka płuca. Pacjenci z chorobami układu oddechowego uzależnieni od nikotyny stanowią szczególną grupę chorych, ponieważ nikotynizm istotnie utrudnia skuteczną terapię tej grupy pacjentów. W konsekwencji zaprzestanie bądź zdecydowane ograniczenie palenia jest podstawowym zaleceniem.

Według dostępnych danych w USA stwierdza się ponad 480 tysięcy zgonów rocznie spowodowanych nikotynizmem [1]. Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), w skali światowej, stwierdza się około 8 milionów zgonów [2]. Roczna liczba zgonów w Polsce spowodowanych paleniem tytoniu wynosi ponad 80 tysięcy [3]. Dokładna liczba nie jest jednak znana ze względu

na brak rzetelnych raportów. Palenie tytoniu jest główną przyczyną zgonów mężczyzn (26,6% wszystkich zgonów w 2019 r.) oraz drugą przyczyną zgonów kobiet w Polsce (13,7% wszystkich zgonów w 2019 r.) [4]. Koszty pośrednie związane z utratą produktywności spowodowaną przedwczesną umieralnością palaczy wyniosły w Polsce w 2017 r. około 6,4 miliardów PLN. Szacuje się, że przedwczesne zgony związane z paleniem tytoniu w 2017 r. odpowiadały za utratę 0,33% PKB Polski [5].

Obecnie odsetek osób palących zmniejsza się, ale biorąc pod uwagę wzrost bezwzględnej liczby ludzi na ziemi, to pali coraz więcej pacjentów [6]. Należy podkreślić, że zazwyczaj umierają osoby młode, aktywne zawodowo, co potwierdza związek między nikotynizmem a produktywnością i wymiernymi stratami ekonomicznymi. Na podstawie danych z Państwowego Zakładu Higieny – Instytutu Zdrowia Publicznego wyroby z nikotyną regularnie stosuje 29,8% mężczyzn oraz 17,6% kobiet. Jednocześnie okazjonalne palenie deklaruje ponadto 2,5% mężczyzn oraz 1,9% kobiet [7]. Na podstawie badań epidemiologicznych wnioskuje się, że papierosy częściej palą osoby o niskim statusie społecznym, o niższym dochodzie, z małych miast oraz bezrobotni [5].

W badaniu przeprowadzonym w 2021 r. na zlecenie Biura ds. Substancji Chemicznych wykazano, że regularni użytkownicy systemów podgrzewających tytoń i e-papierosów stanowią odpowiednio 1,6% oraz 0,9% ogółu dorosłych Polaków. Wyniki badania sugerują rosnące zainteresowanie palaczy systemami podgrzewającymi spreparowany tytoń, gdyż urządzenia te dostępne są na polskim rynku dopiero od 2017 r. Większość użytkowników deklarowała ograniczenie się do maksymalnie 10 wkładów dziennie (średnio 12,3 wkładu). Zarówno

e-papierosy, jak i systemy podgrzewające tytoń były często stosowane przez badanych jako metoda na porzucenie palenia konwencjonalnych papierosów. Deklaracje badanych mogą wskazywać, że skuteczność systemów podgrzewających tytoń jest nieco wyższa niż e-papierosów, choć dane te wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach [8]. Warto również odnotować, że wzrost konsumpcji nikotyny w czasie pandemii COVID-19 można tłumaczyć między innymi stresem i napięciem związanymi z sytuacją epidemiologiczną.

Istnieje ścisły związek między paleniem papierosów a przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). W zależności od dostępnej analizy u 10–15% osób, które rozpoczęły palenie papierosów, wystąpiła lub rozwinie się POChP. Spośród osób, które rzuciły palenie papierosów, u 7–8% stwierdzone zostanie POChP jako konsekwencja wcześniejszego nałogu. Ryzyko zależy oczywiście od intensywności palenia przed rozpoczęciem abstynencji. Dla porównania, w grupie osób, które nigdy nie paliły papierosów, ryzyko rozwoju POChP wynosi 2–3% i najprawdopodobniej wiąże się z zanieczyszczeniem powietrza i osobistymi predyspozycjami [9]. Jednak wśród pacjentów z POChP około 65% pali obecnie lub paliło papierosy. Odsetek ten jest jeszcze wyższy u pacjentów z POChP z towarzyszącymi zaburzeniami psychicznymi, takimi jak depresja (75,5%), zaburzenia lękowe (72%), schizofrenia (85,2%) czy zaburzenia snu (73,7%) [10].

Do tej pory nie poświęcano wiele uwagi pacjentom z astmą palącym papierosy, chociaż ostatnio pojawiły się nowe opracowania na ten temat. Palenie papierosów u astmatyków jest problemem, ponieważ istotnie komplikuje terapię choroby podstawowej, a także wpływa na sam przebieg schorzenia. Palenie papierosów uaktywnia określone szlaki komórkowe oraz cytokinowe, przez co astma jako choroba o podłożu zapalnym postępuje i wymaga intensywniejszego leczenia. Uważa się, że osoby palące papierosy w porównaniu z osobami niepalącymi wymagają około dwukrotnie większych dawek leków w terapii astmy. Nikotynizm przyczynia się także do przyspieszenia remodelingu dróg oddechowych w przebiegu astmy. Warto podkreślić, że problem astmy w społeczeństwie jest niedoszacowany z powodu systemu raportowania zgonów. Zwykle astma jest w nim pomijana, mimo że niejednokrotnie przyczynia się do zgonu. Nie jest znana dokładna liczba osób palących papierosy wśród pacjentów z astmą. W badaniu sprzed kilku lat w populacji polskiej stwierdzono, że aż około 35% astmatyków pali. Ciekawe dane przedstawiono w opracowaniu na podstawie danych z USA, gdzie zaobserwowano, że wśród nastolatków z astmą częstość palenia papierosów była dwukrotnie większa w porównaniu z niepalącymi nastolatkami. Należy podkreślić implikacje zdrowotne oraz finansowe zarówno dla chorych, jak i systemów

ubezpieczeń społecznych. Astma jako choroba przewlekła jest związana z występowaniem okresów lepszej i gorszej kontroli objawów. Warto odnotować, że palenie papierosów niemal czterokrotnie zwiększa ryzyko zaostżenia astmy, a narażenie bierne na dym papierosowy zwiększa to ryzyko o 75% [11].

SKUTKI NIKOTYNIZMU U OSÓB Z PRZEWLEKŁĄ OBTURACYJNĄ CHOROBA PŁUC I/LUB ASTMĄ

Nikotynizm wiąże się z szeregiem niekorzystnych konsekwencji. Większość dowodów pochodzi z badań nad tradycyjnymi papierosami. Liczba doniesień dotyczących e-papierosów czy też podgrzewczy tytoniu jest znacznie mniejsza, ale kolejne badania trwają. W dymie tytoniowym powstającym podczas palenia tytoniu obecnych jest ponad 70 substancji kancerogennych, głównie nitrozoaminy, policykliczne węglowodory aromatyczne, kadm, metanol, aceton, tlenek węgla, butan i polon [12]. Część z tych związków znajduje się również w aerozolu wytwarzanym w procesie podgrzewania tytoniu: nitrozaminy, policykliczne węglowodory aromatyczne, tlenek węgla, jednak w istotnie niższych stężeniach [13]. Nie zaobserwowano obecności kadmu, metanolu, acetonu, cyjanowodoru lub też polonu. Niemniej autorzy licznych opracowań zwracają uwagę na fakt, że w podgrzewaczach tytoniu stężenie tych substancji jest mniejsze. Aktywne formy tlenu i azotu, obecne w dymie tytoniowym, mają również duże znaczenie w rozwoju chorób przewlekłych, nowotworów, a także w dynamice ich przebiegu. Jak sugerują wyniki badań, w aerozolu z nikotyną emitowanym przez podgrzewacze tytoniu i elektroniczne systemy dostarczania nikotyny poziom wolnych rodników jest 100-krotnie niższy w porównaniu z dymem papierosowym [14]. Brakuje obecnie dowodów na kancerogenność nikotyny, która od ponad 40 lat dostępna jest w Europie w sprzedaży aptecznej w różnych postaciach jako produkt leczniczy wydawany bez recepty [15]. Trwają natomiast dyskusje co do metabolitów nikotyny i ich potencjału rakotwórczego.

Nikotynizm wpływa na funkcjonowanie praktycznie każdego układu w ludzkim organizmie. Około 5% wszystkich zgonów można byłoby zapobiec, jeżeli pacjent zaprzestałby palenia, a palenie u osoby poniżej 50. roku życia to ekwiwalent skrócenia życia około 10 lat [16]. Efekt ten jest mocniej zaznaczony u młodszych pacjentów. Palenie papierosów sprzyja powstawaniu nowotworów, które rozwijają się między innymi w układzie oddechowym, pokarmowym, moczowym lub też na skórze. Za około 85–90% zachorowań na raka płuca odpowiada czynne lub bierne palenie tytoniu. Zmniejszenie narażenia na dym tytoniowy stanowi

jedyną możliwość istotnego obniżenia zachorowalności i umieralności [17]. Według różnych danych ryzyko rozwoju tego nowotworu jest większe w porównaniu z populacją niepalącą, bo aż 2–20-krotnie.

W skali globalnej główną przyczyną zgonu są choroby sercowo-naczyniowe, a wśród nich wyróżnia się ostre zespoły wieńcowe, niewydolność serca i zaburzenia rytmu serca. Nikotyzm powoduje rozwój miażdżycy i stały progres chorób sercowo-naczyniowych [4].

DOTYCHZASOWE METODY WSPOMAGAJĄCE ZAPRZESTANIE PALENIA TYTONIU

Leczenie uzależnień jest wyjątkowo wymagającym zadaniem i niejednokrotnie nie udaje się osiągnąć założonych efektów. Zgodnie z danymi WHO u jedynie 4% palaczy udaje się skuteczne zerwanie z nałogiem bez metod wspomagających rzucanie palenia [1]. W proces leczenia powinien być zaangażowany przede wszystkim pacjent, a także lekarz oraz psycholog lub psychoterapeuta. Znane są liczne schematy ukierunkowane na redukcję stosowania używek. Dostępne dane naukowe wskazują, że regularnie powtarzana minimalna interwencja antytytoniowa (porada) polegająca na realizowaniu 5 pytań (zasada 5P) udzielona przez pracownika opieki zdrowotnej osobie palącej może przynieść pewne korzyści w porównaniu z nieudzieleniem tej porady [18].

Na podstawie danych historycznych można wnioskować, że cel zdefiniowany jako całkowita abstynencja jest bardzo trudny do osiągnięcia. Obecnie za cel wyznacza się zmniejszenie ilości przyjmowanej substancji psychoaktywnej, w tym przypadku nikotyny.

Jednym z elementów leczenia jest stosowanie nikotynowej terapii zastępczej (NTZ), która polega na przyjmowaniu nikotyny w postaci plastrów na skórę, gum do żucia, tabletek i inhalatorów. W tym przypadku celem jest stopniowe zmniejszanie ilości przyjmowanej nikotyny. Niemniej alternatywne sposoby przyjmowania nikotyny mogą również powodować działania niepożądane. Do najczęstszych w przypadku popularnych plastrów z nikotyną zalicza się: koszmary senne, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty, nerwowość, drżenie, duszność, zapalenie gardła, kaszel, niestrawność, biegunka, zaparcia, ból stawów, ból mięśni, ból w klatce piersiowej, osłabienie i reakcje w miejscu aplikacji plastra.

W przypadku gum do żucia podkreśla się podrażnienie jamy ustnej, czkawkę i nudności. Wykazano jednak, że zastosowanie kombinacji różnych form NTZ (plastry w połączeniu z krótkodziałającą NTZ w innej formie) zwiększa prawdopodobieństwo zaprzestania palenia w czasie co najmniej 6 miesięcy w porównaniu z pojedynczą formą NTZ, przy podobnej częstości występowania poważnych działań niepożądanych i wycofania się

z badania z powodu stosowania leku. Nie obserwowano natomiast różnic korzystnych i niekorzystnych efektów związanych z dłuższym lub krótszym stosowaniem kombinacji NTZ [19].

Kolejną możliwością leczenia jest bupropion – inhibitor wychwytu zwrotnego dopaminy. Lek ten odpowiada za pobudzenie efektu nagrody poprzez zwiększenie stężenia dopaminy i noradrenaliny. Bupropion powinien być zalecany pacjentom, którzy w czasie wywiadu zgłaszają objawy sugerujące obniżenie nastroju, i osobom z wcześniejszymi epizodami depresyjnymi. Dlatego lek może być stosowany u osób z POChP lub miażdżycą, u których często współwystępuje obniżenie nastroju. Ponieważ bupropion obniża łaknienie na węglowodany, a także ogranicza przyrost masy ciała po zaprzestaniu palenia, można go zastosować u osób, które wyrażają obawę przed nadmiernym przyrostem masy ciała. U silnie uzależnionych od nikotyny pacjentów warto rozważyć skojarzenie bupropionu z NTZ. Do najczęstszych działań niepożądanych tego leku zalicza się bezsenność, pobudzenie, ból głowy, suchość w ustach, zmniejszenie masy ciała oraz ryzyko drgawek.

Kolejnym lekiem stosowanym jako wsparcie podczas zrywania z nałogiem palenia tytoniu jest wareniklina – częściowy selektywny agonista receptorów nikotynowych. Zgodnie z mechanizmem częściowego antagonizmu tego leku względem receptorów nikotynowych satysfakcja z palenia i nagroda psychologiczna są znacząco zmniejszone u palaczy przyjmujących wareniklinę w porównaniu z placebo. Tashkin i wsp. wykazali, że wareniklina jest dobrze tolerowana przez pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi postaciami POChP, z ciągłym wskaźnikiem abstynencji w okresie 9–52 tygodni wynoszącym 18,6% vs 5,6% w grupie placebo [20]. W prospektywnym, otwartym badaniu Politis i wsp. ocenili utrzymanie całkowitej abstynencji od palenia tytoniu u pacjentów hospitalizowanych wcześniej z powodu zaostrzenia POChP lub zaostrzenia astmy lub pozaszpitalnego zapalenia płuc [21]. Odsetki chorych, którzy utrzymali po 52 tygodniach abstynencję od palenia tytoniu w grupie stosującej wareniklinę skojarzoną z terapią behawioralną oraz w grupie otrzymującej jedną sesję terapii antynikotynowej (metoda 5A), wyniosły odpowiednio 52,3% oraz 14,0%.

Skuteczność warenikliny badano również w grupie młodych pacjentów (18–40 lat) z astmą, z historią nałogu przynajmniej 10 paczkolet i palących przynajmniej 10 papierosów dziennie. Westergaard i wsp. w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu wykazali niewielką przewagę warenikliny nad placebo w zakresie odsetka uczestników utrzymujących abstynencję od palenia po 24 tygodniach obserwacji: odpowiednio 19% vs 16% (analiza ITT). Stwierdzono

również znaczącą poprawę w zakresie nadreaktywności dróg oddechowych w grupie otrzymującej wareniklinę w porównaniu z grupą placebo [22]. Ciężko uzależnieni palacze mogą odnieść korzyść z leczenia warenikliną skojarzoną z NTZ, ponieważ wareniklina nie nasycy całkowicie receptorów nikotynowych podczas zwiększania dawki [23]. Równoległe zastosowanie NTZ prowadzi w takim przypadku do pełniejszego nasycenia receptorów i osłabienia potrzeby zapalenia papierosa.

Kolejnym lekiem stosowanym w łagodzeniu zespołu abstynencyjnego u osób uzależnionych od nikotyny jest cytyzyna – naturalny alkaloid wyekstrahowany z nasion roślin, takich jak *cytiscus carturum* i *sophora tetraptera*. Cytyzyna, podobnie jak wareniklina, jest częściowym agonistą receptorów nikotynowych, zmniejszającym satysfakcję i nagrodę związaną z używaniem tytoniu [24]. Lek został wprowadzony na rynek w latach 60. XX wieku w Bułgarii jako środek wspomagający rzucanie palenia, a później w innych krajach Europy Wschodniej. Największe dotychczas przeprowadzone badanie oceniające skuteczność cytyzyny przeprowadził Walker i wsp. w 2014 roku [25]. Było to randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie z udziałem 1360 uczestników porównujące skuteczność cytyzyny do NTZ. Wszyscy uczestnicy otrzymali telefoniczne wsparcie behawioralne. Mimo że badanie to zostało zaprojektowane jako test *non-inferiority*, wykazało znaczną przewagę cytyzyny nad NTZ w zakresie ciągłej abstynencji od palenia po 6 miesiącach obserwacji: odpowiednio 22% vs 15% (RR = 1,4, 95% CI: 1,1–1,8). Jednak miarą walidacji była samodzielnie zgłaszana abstynencja bez weryfikacji biochemicznej.

Pomimo ograniczonej skuteczności stosowanie leku wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w postaci złego samopoczucia, lęku, zawrotów głowy, wzrostu ciśnienia, łzawienia z oczu, zaburzeń snu, wysypki, bólów mięśni, duszności lub też osłabienia popędu płciowego. Przeciwwskazaniem do stosowania tego leku jest stan po zawale serca, wiek powyżej 65. lub poniżej 18. roku życia, a także niewydolność nerek, wątroby oraz nadczynność tarczycy [26].

Praktycznie w każdym przypadku opisane powyżej metody wsparcia pacjentów powinny iść w parze z poradnictwem behawioralnym. Skutecznymi u niektórych pacjentów metodami pozwalającymi na odejście od palenia, które może zastosować w swojej pracy lekarz, są krótkie porady antynikotynowe służące zaprzestaniu palenia. Opcją leczenia jest poradnictwo indywidualne, grupowe, a także telefoniczne. Kompleksowa terapia ma większe szanse na powodzenie. Nie należy również zapominać, że kluczowe jest zaangażowanie i chęć samego pacjenta do zerwania z nałogiem.

Ponadto warto również wspomnieć o programie redukcji szkód jako metodzie leczenia uzależnienia od

palenia tytoniu. Uzasadnieniem jest fakt, że podawanie nikotyny w formie innej niż papierosy daje niższe zagrożenie zdrowotne, ogranicza absorpcję toksyn, w tym wielu kancerogenów.

Opracowano liczne strategie rzucania palenia, ale zazwyczaj ich skuteczność jest niezadowalająca. Wydaje się, że najlepszą szansą na zerwanie z nałogiem jest podejście integracyjne, które obejmuje połączenie terapii psychologicznej z leczeniem nikotynozastępczym. Taka terapia może być skuteczna nawet u 3/4 pacjentów. Poradnictwo w ramach gabinetów podstawowej opieki zdrowotnej jest trudne za sprawą braku dodatkowego czasu na poradę antynikotynową podczas wizyty.

Odrębnym zagadnieniem są pacjenci, których określa się jako *dual users*, czyli osoby palące tradycyjne papierosy oraz stosujące systemy podgrzewające tytoń lub elektroniczne papierosy. Część osób korzystających z systemów podgrzewających tytoń pali również tradycyjne papierosy [27]. Nie są znane konsekwencje takiego połączenia. Grupą szczególnie narażoną na tego typu ekspozycję są młodzi ludzie, którzy najczęściej korzystają z kilku produktów równoległe. Kolejnym problemem jest inicjowanie palenia poprzez używanie systemów podgrzewaczy tytoniu.

CZYM JEST MRTP?

MRTP, czyli *modified risk tobacco product*, to ustanowiona przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food Drug Agency* – FDA) odrębna kategoria produktów tytoniowych, obejmująca grupę zweryfikowanych i przebadanych przez FDA produktów, wspierających ograniczenie palenia tytoniu i znaczące ograniczenie narażenia biernego na toksyny obecne w dymie. Wykorzystanie MRTP przez pacjentów silnie uzależnionych od palenia tytoniu polega na jednym z opisywanych powyżej schematów postępowania, jakim jest program redukcji szkód. Zakłada on stosowanie produktów nadal szkodliwych, ale w mniejszym zakresie niż papierosy, co daje szansę na całkowite zaprzestanie palenia. Ograniczenie szkód wiąże się z dużo mniejszą ekspozycją na szkodliwe substancje związane bezpośrednio z ekspozycją na dym papierosowy. Wielokrotnie mniejsze jest również narażenie na reaktywne formy tlenu i azotu, przyczyniające się do rozwoju chorób przewlekłych, w tym nowotworów złośliwych [28]. Ograniczenie palenia to mniejsza liczba wszystkich substancji obecnych w dymie papierosowym. Co więcej, w ramach stosowania tego podejścia zwiększają się również szanse na całkowite zerwanie z nałogiem.

U pacjentów, którzy zamienili tradycyjne papierosy na inną formę dostarczania nikotyny, zaobserwowano, że już po roku kontrola astmy uległa poprawie. Ponadto

zmniejsza się nadreaktywność oskrzeli, jednak ten efekt jest obserwowany później, nawet do 3 lat od interwencji [29]. W badaniu u 230 chorych, których obserwowano przez rok, porównywano zmianę z palenia tradycyjnych papierosów na systemy podgrzewające tytoń. Wyniki wskazywały na poprawę kontroli choroby w teście kontroli astmy, a wyniki były istotne statystycznie.

Od czasu wprowadzenia nowej kategorii produktów do końca 2022 roku FDA przyznała status MRTTP jedynie kilku produktom. Są to: doustny snus, beznikotynowe „papierosy” VLN King oraz system do podgrzewania spreparowanego tytoniu, który jest dostępny również na rynku europejskim [30]. Nowe metody przyjmowania nikotyny są odpowiedzią rynku na rosnące potrzeby zmniejszenia strat zdrowotnych związanych z paleniem tradycyjnych papierosów.

Doustny snus w Europie jest dopuszczony do sprzedaży jedynie w krajach skandynawskich. Badania populacyjne przeprowadzone w Szwecji wykazały, że wyrób ten może odgrywać korzystną rolę jako pomoc w zerwaniu z nałogiem. Wśród palaczy, którzy zaczęli używać snusu, ponad 70% całkowicie rzuciło palenie papierosów, w tym około 30% przestało używać jakichkolwiek form tytoniu [31].

System podgrzewania tytoniu to jedyne obecnie urządzenie dostępne na rynku Unii Europejskiej, któremu FDA przyznała status MRTTP. Agencja wskazała, że jest to produkt przeznaczony wyłącznie dla pełnoletnich palaczy, właściwy do promocji zdrowia publicznego, ale to nie oznacza, że pozbawiony ryzyka. Po kilkuletnich badaniach i analizach FDA dopuściła możliwość informowania, na terytorium Stanów Zjednoczonych, pełnoletnich palaczy o różnicy między systemem podgrzewania tytoniu a papierosami oraz o potencjalnych korzyściach zdrowotnych związanych z całkowitym przestawieniem się z tradycyjnych papierosów na system podgrzewania tytoniu. Jednocześnie podkreślono, że największe korzyści zdrowotne przynosi całkowite zerwanie z nikotyną i że MRTTP nie są produktami nieszkodliwymi, dlatego osoby, które nie używają wyrobów tytoniowych, nigdy nie powinny sięgać po te produkty [32]. Tym samym MRTTP mogą stanowić substytut papierosów dla silnie uzależnionych palaczy opornych na farmakoterapię lub w przypadku nietolerancji leków stosowanych w leczeniu nikotynizmu. Istotne ograniczenie narażenia na toksyny w przypadku całkowitego zastąpienia papierosów systemem podgrzewania tytoniu potwierdziły również publiczne instytucje naukowe w Holandii, Niemczech i Japonii [33–35].

W niezależnym badaniu z 3-letnią obserwacją, przeprowadzonym przez Uniwersytet w Katanii wykazano, że zmiana sposobu przyjmowania nikotyny na systemy podgrzewające tytoń może wiązać się z wymiernymi korzyściami dla pacjentów z POChP. Wśród nich wymie-

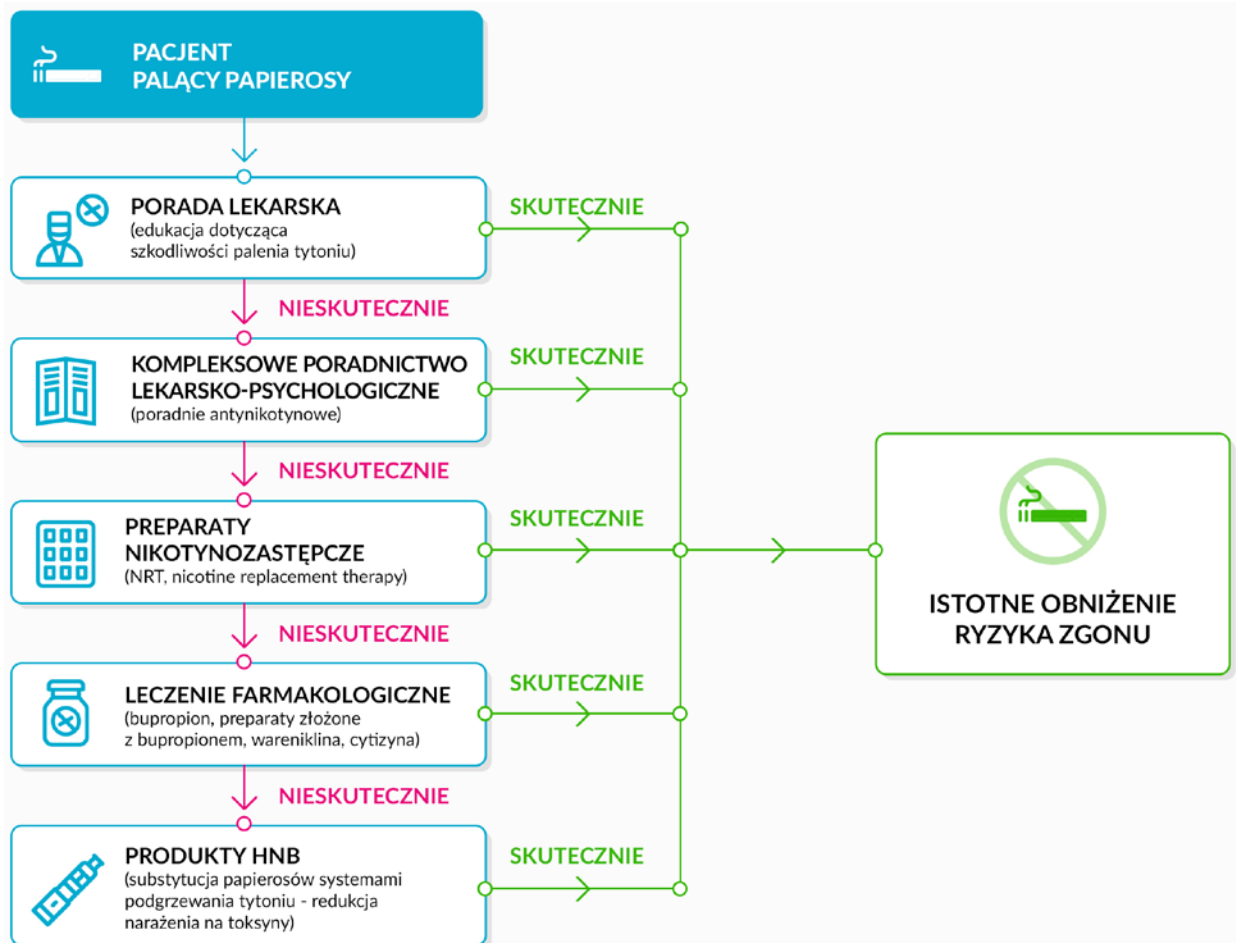
nia się: konsekwentną poprawę objawów ze strony układu oddechowego, poprawę tolerancji wysiłku, jakości życia i redukcję częstości zaostrzeń choroby. Korzyści te obserwowano u pacjentów z POChP, którzy powstrzymali się od palenia całkowicie lub znacznie zmniejszyli palenie papierosów, przechodząc na stosowanie systemów podgrzewania tytoniu [36]. Wyniki badania sugerują, że systemy podgrzewające tytoń mogą wspierać proces rzucania palenia papierosów, a efekt pojawia się wcześniej niż po 12 miesiącach.

Interesujące dane obserwacyjne przedstawiono na podstawie analiz przeprowadzonych w Japonii, która jako pierwszy kraj na świecie w 2016 roku wprowadziła do obrotu systemy podgrzewania spreparowanego tytoniu. Od tamtej pory liczba sprzedawanych w tym kraju papierosów konwencjonalnych istotnie się zmniejszała. W latach 2011–2019 sprzedaż papierosów obniżyła się o 38%, ale papierosów i wkładów do podgrzewania łącznie o 19%, co może wskazywać na fakt, że około 19% osób używających tytoń zerwała w tym czasie z nałogiem [37]. Należy mieć jednak na uwadze, że Japonia jest odległym kulturowo krajem, w związku z czym nie należy bezpośrednio przekładać tych wyników na efekty w populacji europejskiej. Do 2022 roku w około 70 państwach na świecie dopuszczono systemy podgrzewania tytoniu do sprzedaży.

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących prewencji sercowo-naczyniowej odradzono stosowania produktów *heat-not-burn*, tłumacząc to obecnością w nich nikotyny [38]. Brakuje danych dotyczących rokowania z uwzględnieniem danych sercowo-naczyniowych u pacjentów stosujących systemy podgrzewania tytoniu. Dowiedziano jednak, że u pacjentów, którzy zamienili tradycyjne papierosy na systemy podgrzewania tytoniu, wzrosła rezerwa wieńcowa, a to oznacza, że mięsień sercowy może być lepiej dotleniony [39].

Z kolei brytyjski Royal College of Physicians w swoim stanowisku stwierdza, że przyjmowanie nikotyny w formie, w której wyeliminowano dym, powoduje redukcję szkód palaczom, którzy całkowicie zrezygnują z papierosów na rzecz waporyzacji nikotyną [40]. Również polskie towarzystwa naukowe dostrzegają zasadność wykorzystania wyrobów nowatorskich w ograniczaniu ekspozycji na dym tytoniowy, zarówno w przypadku palaczy, jak i osób postronnych, narażonych dotąd na palenie bierne. Jednocześnie podkreślając, że wyroby te nadal zawierają nikotynę, która jest sama w sobie szkodliwa dla organizmu człowieka (ryc. 1) [41, 42].

Analizując dotychczasowe podejście FDA do wyrobów MRTTP, należy zauważyć, że do końca 2022 roku Agencja nie objęła tą kategorią żadnego e-papierosa [43]. Wykorzystanie tych urządzeń jako pomocy w zaprzestaniu palenia tytoniu jest obecnie dyskusyjne, w związku z brakiem odpowiedniej standaryzacji, obecnością w nie-



RYCINA 1. Algorytm postępowania służący zaprzestaniu palenia tytoniu u pacjentów z POChP lub astmą (na podstawie Szymański F.M., Kuna P., Płatek A.E., Kowalik R., Gotlib J., Filipiak K.J. Heat-not-burn tobacco products and patient health: Expert Group opinion. *Choroby Serca i Naczyń* 2019, tom 16, nr 2, 135-142)

których płynach z nikotyną niepożądanych substancji i częstymi nieprawidłowymi informacjami na opakowaniu [44–46].

W latach 2019–2020 odnotowano w Stanach Zjednoczonych wiele przypadków toksycznego uszkodzenia płuc w związku z używaniem e-papierosów z płynami, do których dodano octanu tokoferolu [47, 48]. Inną kontrowersyjną kwestią jest częste, samodzielne przygotowywanie w domu mieszanek płynów z nikotyną z wielu premiksów dostępnych w sprzedaży [49].

POTENCJALNE ZAGROŻENIA ZWIĄZANE Z PRODUKTAMI MRTP: JEDNOCZESNE PALENIE PAPIEROSÓW I UŻYWANIE MRTP ORAZ ATRAKCYJNOŚĆ DLA MŁODZIEŻY

Stosowanie systemów podgrzewania spreparowanego tytoniu wiąże się z redukcją narażenia na dym pochodzący z papierosów. Długoterminowe efekty stosowania tego typu rozwiązania nie są jeszcze znane, minęło zbyt mało czasu od wprowadzenia podgrzewaczy na rynek i nie

pojawiły się jeszcze opracowania naukowe potwierdzające założenie, że faktycznie przyniesie to długofalową korzyść dla palących. Warto również zwrócić uwagę na fakt, że coraz więcej ekspertów podkreśla nowe ryzyka związane z podgrzewaczami tytoniu. Wydaje się, że stosowanie podgrzewaczy tytoniu może się wiązać z potencjalnym ryzykiem rozwoju uzależnienia od tradycyjnych papierosów u osób, które produkt bezdymny traktują jako początek swojej przygody z nikotynizmem. Na podstawie dostępnych danych można wnioskować, że obecnie głównymi osobami stosującymi podgrzewacze tytoniu są osoby wcześniej palące. Potwierdzają to również wyniki badania przeprowadzonego wśród polskich nastolatków przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, w którym 53% respondentów zaraportowało, że produktem inicjującym używanie przez nich nikotyny były papierosy tradycyjne, 30% – papierosy elektroniczne, natomiast 0,2% – systemy podgrzewania tytoniu [50]. Analogiczne wnioski zawarto w raporcie opracowanym dla Komisji Europejskiej (Eurobarometr 2021), według którego aż w 87% przypadków za inicjację

używania nikotyny odpowiadają tradycyjne papierosy i tytoń do samodzielnego skręcania (pozostałe wyroby: fajki wodne z tytoniem – 4%, e-papierosy – 2%, snus i systemy podgrzewania tytoniu < 1%) [51]. Również w ocenie FDA ryzyko stałego użytkowania produktów podgrzewanych przez osoby nigdy niepalące oraz niepełnoletnie jest niskie, podobnie jak ryzyko sięgania po nie przez byłych palaczy. Warto również dodać, że wśród deklarowanych motywów konsumpcji nikotyny w formie e-papierosów oraz systemów podgrzewających tytoń wymienia się: mniejszą szkodliwość, ograniczenie palenia tradycyjnych papierosów, przynależność do grupy społecznej, możliwość używania w miejscach, gdzie tradycyjne palenie jest zabronione, a w przypadku e-papierosów także relatywnie niską cenę [52].

ASPEKTY REGULACYJNE

Ustawa z dnia 9 listopada 1995 roku o ochronie zdrowia przed następstwami używania tytoniu i wyrobów tytoniowych (Dz. U. z 2015 r. poz. 298 i 1916 oraz z 2016 r. poz. 960) nie określa żadnej kategorii wyrobów z nikotyną jako wyrobów o zredukowanym poziomie narażenia na toksyny. Ustawa wyróżnia wyroby tytoniowe: do palenia, bezdymne (tytoń do żucia, tytoń do nosa i tytoń do stosowania doustnego) oraz nowatorskie (systemy podgrzewania tytoniu). Osobną kategorią są wyroby beztytoniowe dostarczające nikotynę (papierosy elektroniczne wykorzystywane do inhalacji pary zawierającej nikotynę za pomocą ustnika). Ustawowe wymogi względem wymienionych grup wyrobów, związane z dopuszczeniem do sprzedaży, są zróżnicowane. W przypadku wyrobów nowatorskich producent zobowiązany jest przedstawić dodatkowo dostępne badania naukowe dotyczące toksyczności, właściwości uzależniających i atrakcyjności danego wyrobu oraz analizę stosunku ryzyka do korzyści związanych z takim wyrobem [53]. Do końca 2022 roku Biuro ds. Substancji Chemicznych dopuściło do sprzedaży wyroby nowatorskie (wkłady ze spreparowanym tytoniem) przeznaczone do kontrolowanego elektronicznie podgrzewania w 4 różnych urządzeniach (systemach).

W przypadku zgłoszenia do Biura ds. Substancji Chemicznych papierosów elektronicznych oraz płynów z nikotyną producent zobligowany jest do przedłożenia wykazu wszystkich substancji wydzielanych w wyniku korzystania z wyrobu, wraz z ich ilościami, danych toksykologicznych, uwzględniających w szczególności właściwości uzależniające produktu oraz opis procesu produkcji [54]. Pomimo dopuszczenia do sprzedaży w Polsce kilkunastu tysięcy różnych płynów do e-papierosów wyniki tych badań nie są publikowane przez urząd, co uniemożliwia szczegółową ocenę ryzyka względem danego produktu [55].

Przepisy ustawy (art. 8, ust. 4) zakazują umieszczania na etykietach opakowań wyrobów tytoniowych informacji o zawartości nikotyny, substancji smolistych lub tlenku węgla w wyrobie tytoniowym, co może utrudniać wykorzystanie niektórych wyrobów jako formy redukcji szkód u nałogowych palaczy. Niedozwolone jest również umieszczanie informacji sugerujących, że dany wyrób tytoniowy jest mniej szkodliwy niż inne lub że jego celem jest ograniczenie skutków niektórych szkodliwych składników dymu papierosowego.

Powyższe zagadnienie uregulowane jest w wielu krajach w odmienny sposób. Brytyjska agencja odpowiedzialna za rejestrację leków dopuszcza możliwość zarejestrowania elektronicznych urządzeń dostarczających nikotynę jako produktów leczniczych pod warunkiem stwierdzenia w badaniach klinicznych korzyści dla palaczy [56]. Opublikowany w 2022 roku przez brytyjski Office for Health Improvement and Disparities raport zawiera podsumowanie stanu wiedzy na temat elektronicznych urządzeń dostarczających nikotynę, które w publicznym brytyjskim systemie ochrony zdrowia znajdują szerokie zastosowanie jako forma redukcji szkód u palaczy [57]. Autorzy raportu zwrócili uwagę na wyniki badania klinicznego z 5-letnim okresem obserwacji, w którym wykazano poprawę wyników spirometrii u palaczy w przebiegu POChP, którzy całkowicie zamienili palenie na waporyzację nikotyny w porównaniu z kontynuacją palenia tytoniu [58, 59].

Na poziom zachorowalności na POChP w danym kraju największy wpływ ma odsetek palaczy tytoniu w społeczeństwie [60]. W czasie ostatnich 30 lat największą w Europie redukcję odsetka osób palących stwierdzono w Szwecji, gdzie upowszechniło się stosowanie doustnej formy spreparowanego tytoniu (snus). Towarzyszyło temu znaczące obniżenie zapadalności na raka płuca i POChP w tym kraju [28].

Na uwagę zasługuje również podejście do substytucji papierosów doustnymi saszetkami z nikotyną przyjęte w Niemczech. Zgodnie z opublikowanym w 2022 roku stanowiskiem Federalnego Instytutu Oceny Ryzyka Produktów Konsumenckich (BfR) w tym kraju doustne beztytoniowe saszetki z nikotyną mogą być klasyfikowane przez lokalne władze jako nowa żywność (*novel food*). Produkty te są poddawane kontroli i w przypadku przekroczenia maksymalnej dopuszczanej dawki nikotyny muszą być wycofywane z rynku [61]. Powyższe argumenty powinny być wzięte pod uwagę przy redefiniowaniu dotychczasowych polityk antytytoniowych.

PODSUMOWANIE

Leczenie nikotynizmu stanowi wyzwanie w codziennej praktyce lekarskiej. Szczególną grupą chorych są pacjenci

z POChP lub astmą, w przypadku których nałóg bezpośrednio wpływa na przebieg choroby. Nie opracowano do tej pory jednej uniwersalnej metody wsparcia pacjentów w rzucaniu palenia, ale na popularności zyskuje podejście oparte na kompleksowej farmakoterapii uzupełnionej o redukcję szkód w przypadku silnie uzależnionych palaczy.

W świetle wyników badania przeprowadzonego przez European Lung Foundation oraz European Respiratory Society (ERS) w 26 krajach Europy z udziałem palących pacjentów z POChP, astmą lub innymi chorobami płuc za najbardziej skuteczną metodę walki z paleniem tytoniu pacjenci uznali NTZ (12% uczestników) i elektroniczne urządzenia do waporyzacji nikotyny (11% uczestników). Terapię warenikliną lub bupropionem za skuteczną uznało odpowiednio 5,9% oraz 2,8% badanych. Obie organizacje rekomendują regularne poradnictwo antynikotynowe oraz zapewnienie dostępu dla palaczy do szerokiego spektrum opcji farmakoterapii i interwencji nefarmakologicznych [62]. W przypadku pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc, którzy pomimo podejmowanych prób raportują znaczne trudności w zaprzestaniu palenia tytoniu, ERS rekomenduje połączenie dwóch lub więcej produktów NTZ w wyższych niż zwykle dawkach, przedłużone ich stosowanie przed zaprzestaniem palenia i przedłużone stosowanie po zaprzestaniu palenia, a także skojarzenie NTZ z warenikliną. Również redukcja szkód oparta na zmniejszeniu liczby wypalanych papierosów (przynajmniej o 50% i przez dłuższy czas) może przynieść pewne korzyści pacjentowi [63].

Zgodnie z treścią Ramowej Konwencji Światowej Organizacji Zdrowia o Ograniczeniu Użycia Tytoniu ograniczenie użycia tytoniu stanowi *zbiór strategii ograniczenia popytu, podaży i szkodliwego działania, których celem jest poprawa stanu zdrowia ludności poprzez eliminowanie lub zmniejszanie konsumpcji wyrobów tytoniowych oraz narażenia na dym tytoniowy* [64]. W nurt tego podejścia wydaje się wpisywać zastępowanie palenia papierosów przebadanymi systemami służącymi do waporyzacji nikotyny, zwłaszcza u pacjentów opornych na farmakoterapię nikotynizmu. Substytucja palenia tytoniu produktem MRTP nie powinna przerywać starań pacjenta ukierunkowanych na całkowite zerwanie z uzależnieniem od nikotyny. W 2020 roku WHO zwróciła uwagę na konieczność uwzględnienia nowoczesnego podejścia do walki z konsekwencjami palenia tytoniu.

W raporcie na temat elektronicznych systemów dostarczania nikotyny WHO podsumowała, że produkty te są niebezpieczne dla młodzieży, kobiet w ciąży i osób dorosłych, które nigdy nie paliły [65]. Jednocześnie WHO przewiduje, że stosowanie tych produktów przez dorosłych palaczy, z wyłączeniem kobiet w ciąży, może zmniejszyć ich ryzyko zdrowotne, pod warunkiem cał-

kowitego przestawienia się z konwencjonalnych papierosów tytoniowych na stosowanie wyłącznie odpowiednio uregulowanych i niezanieczyszczonych elektronicznych urządzeń dostarczania nikotyny i beznikotynowych urządzeń do waporyzacji.

Nie należy jednak zapominać o ryzykach związanych z jednoczesnym, nadmiernym przyjmowaniem nikotyny z wykorzystaniem różnych metod oraz zagrożeniu inicjacją nikotynową wśród młodzieży. Wymagane są dalsze, niezależne od przemysłu badania oraz standaryzacja elektronicznych systemów dostarczających nikotynę, mające na celu spozycjonowanie przebadanych systemów służących do waporyzacji nikotyny w schemacie leczenia nikotynizmu i ograniczania następstw zdrowotnych spowodowanych tym uzależnieniem.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/tobacco_related_mortality/index.htm
2. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
3. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396: 1223–49.
4. IHME. Global Burden of Disease Study: Institute for Health Metrics and Evaluation. <https://www.healthdata.org/data-visualization/gbdcompare>
5. Lyszczarz B, Sowa K. Production losses due to mortality associated with modifiable health risk factors in Poland. *Eur J Health Econ* 2022; 23: 33–45.
6. Raport NFZ 2021: Choroby odtytoniowe. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-choroby-odtytoniowe>
7. <https://www.pzh.gov.pl/raport-sytuacja-zdrowotna-ludnosci-polski-i-jej-uwarunkowania/>
8. Raport Biura ds. Substancji Chemicznych: Konsumpcja Nikotyny 2021. <https://www.gov.pl/web/chemikalia/monitorowanie-rynku-e-papierosow>
9. Wheaton AG, Liu Y, Croft JB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and smoking status – United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68: 533–8.
10. Pappa S, Patrinos S, Sakkas N, et al. COPD patients continue to smoke after being diagnosed for COPD. *European Respir J* 2020; 56 (Suppl 64): 3055.
11. Becerra BJ, Arias D, Becerra MB. Sex-specific association between environmental tobacco smoke exposure and asthma severity among adults with current asthma. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 5036.
12. <https://www.fda.gov/tobacco-products/rules-regulations-and-guidance/harmful-and-potentially-harmful-constituents-tobacco-products-and-tobacco-smoke-established-list>

13. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-iqos-tobacco-heating-system-reduced-exposure-information>
14. Shein M, Jeschke G. Comparison of free radical levels in the aerosol from conventional cigarettes, electronic cigarettes, and heat-not-burn tobacco products. *Chem Res Toxicol* 2019; 32: 1289-98.
15. <https://www.nicorette.co.uk/about-nicorette>
16. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-337.
17. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al. Thoracic neoplasms. *Oncol Clin Pract* 2022; 18: 82927.
18. https://nil.org.pl/uploaded_files/art_1653901298_wytyczne-zun.pdf
19. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, et al. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4: CD013308.
20. Tashkin D, Rennard S, Hays T, et al. Efficacy and safety of Varenicline for smoking cessation in patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Chest Meeting, October 1, 2009.
21. Politis A, Ioannidis V, Gourgoulis KI, et al. Effects of varenicline therapy in combination with advanced behavioral support on smoking cessation and quality of life in inpatients with acute exacerbation of COPD, bronchial asthma, or community-acquired pneumonia: a prospective, open-label, preference-based, 52-week, follow-up trial. *Chron Respir Dis* 2018; 15: 146-56.
22. Westergaard CG, Porsbjerg C, Backer V. The effect of Varenicline on smoking cessation in a group of young asthma patients. *Respir Med* 2015; 109: 1416-22.
23. Hurt RD, Ebbert JO, Hays TJ, McFadden DD. Treating tobacco dependence in a medical setting. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 314-26.
24. Tutka P, Vinnikov D, Courtney RJ, et al. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. *Addiction* 2019; 114: 1951-69.
25. Walker N, Howe C, Glover M, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2014; 371: 2353-62.
26. <https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=1426&rfl=1>
27. Nakama C, Tabuchi T. Use of heated tobacco products by people with chronic diseases: the 2019 JASTIS study. The 2019 JASTIS study. *PLoS One* 2021; 16: e0260154.
28. Shein M, Jeschke G. Comparison of free radical levels in the aerosol from conventional cigarettes, electronic cigarettes, and heat-not-burn tobacco products. *Chem Res Toxicol* 2019; 32: 1289-98.
29. Polosa R, Morjaria J, Caponnetto P, et al. Effect of smoking abstinence and reduction in asthmatic smokers switching to electronic cigarettes: evidence for harm reversal. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11: 4965-77.
30. <https://www.fda.gov/tobacco-products/advertising-and-promotion/modified-risk-tobacco-products#under-review>
31. Ramström L, Borland R, Wikmans T. Patterns of Smoking and Snus Use in Sweden: implications for Public Health. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13: 1110.
32. <https://www.fda.gov/tobacco-products/products-ingredients-components/how-are-non-combusted-cigarettes-sometimes-called-heat-not-burn-products-different-e-cigarettes-and>
33. Slob W, Soeteman-Hernández LG, Bil W, et al. A method for comparing the impact on carcinogenicity of tobacco products: a case study on heated tobacco versus cigarettes. *Risk Anal* 2020; 40: 1355-66.
34. Mallock N, Böss L, Burk R, et al. Levels of selected analytes in the emissions of “heat not burn” tobacco products that are relevant to assess human health risks. *Arch Toxicol* 2018; 92: 2145-9.
35. Hirano T, Takei T. Estimating the carcinogenic potency of second-hand smoke and aerosol from cigarettes and heated tobacco products. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 8319.
36. Polosa R, Morjaria JB, Prosperini U, et al. Health outcomes in COPD smokers using heated tobacco products: a 3-year follow-up. *Intern Emerg Med* 2021; 16: 687-96.
37. Cummings KM, Nahhas GJ, Sweaner DT. What is Accounting for the Rapid Decline in Cigarette Sales in Japan? *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 3570.
38. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-337.
39. Ikonomidis I, Vlastos D, Kostelli G, et al. Differential effects of heat-not-burn and conventional cigarettes on coronary flow, myocardial and vascular function. *Sci Rep* 2021; 11: 11808.
40. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/nicotine-without-smoke-tobacco-harm-reduction>
41. Fal A, Pinkas J, Jankowski P, et al. Zalecenia dotyczące prewencji chorób u osób palących papierosy. *Lekarz POZ* 2022; 8: 385-94.
42. Szymański FM, Mickiewicz A, Dzida G, et al. Leczenie dyslipidemii w Polsce – interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. IV Deklaracja Sopocka. *Choroby Serca i Naczyń* 2021; 18: 95-120.
43. <https://www.fda.gov/tobacco-products/advertising-and-promotion/modified-risk-granted-orders>
44. <https://ec.europa.eu/safety-gate-alerts/screen/webReport/alertDetail/10005711?lang=en>
45. <https://ec.europa.eu/safety-gate-alerts/screen/webReport/alertDetail/118991?lang=en>
46. <https://ec.europa.eu/safety-gate-alerts/screen/webReport/alertDetail/110463?lang=en>
47. Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K, et al.; Lung injury response mortality working group. hospitalizations and deaths associated with EVALI. *N Engl J Med* 2020; 382: 1589-98.
48. DiPasquale M, Gbadamosi O, Nguyen MHL, et al. A mechanical mechanism for vitamin e acetate in e-cigarette/vaping-associated lung injury. *Chem Res Toxicol* 2020; 33: 2432-40.
49. Cox S, Leigh NJ, Vanderbush TS, et al. An exploration into “do-it-yourself” (DIY) e-liquid mixing: Users’ motivations, practices and product laboratory analysis. *Addict Behav Rep* 2018; 9: 100151.
50. <https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/06/RAPORT-TYTO%20C5%83-M%20C5%81ODZIE%20C5%BB-GRUDZIE%20C5%83-2019-WERSJA-FINALNA-www.pdf>
51. https://data.europa.eu/data/datasets/s2240_506_eng?locale=en
52. <https://www.gov.pl/web/chemikalia/monitorowanie-rynku-e-papierosow>
53. <https://www.gov.pl/web/chemikalia/zgloszenie-nowatorskich-wyrobow-tytoniowych>
54. <https://www.gov.pl/web/chemikalia/zgloszenie-papierosow-elektronicznych-i-pojemnikow-zapasowych>
55. <https://www.gov.pl/web/chemikalia/Papierosy-elektroniczne-i-pojemniki-zapasowe>

56. <https://www.gov.uk/guidance/licensing-procedure-for-electronic-cigarettes-as-medicines>
57. McNeill A, Simonavičius E, Brose LS, et al. Nicotine vaping in England: an evidence update including health risks and perceptions, September 2022. A report commissioned by the Office for Health Improvement and Disparities. London: Office for Health Improvement and Disparities. (2022). <https://www.gov.uk/government/publications/nicotine-vaping-in-england-2022-evidence-update/nicotine-vaping-in-england-2022-evidence-update-summary#chapter-10-respiratory-diseases>
58. Polosa R, Morjaria JB, Prosperini U, et al. COPD smokers who switched to e-cigarettes: health outcomes at 5-year follow up. *Ther Adv Chronic Dis* 2020; 11: 2040622320961617.
59. Polosa R, Morjaria JB, Prosperini U, et al. Health effects in COPD smokers who switch to electronic cigarettes: a retrospective-prospective 3-year follow-up. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 2533-42.
60. Backman H, Vanfleteren L, Lindberg A, et al. Decreased COPD prevalence in Sweden after decades of decrease in smoking. *Respir Res* 2020; 21: 283.
61. Bundesinstitut für Risikobewertung (2022): Gesundheitliche Bewertung von Nikotinbeutel (Nikotinpouches): Aktualisierte Stellungnahme Nr. 023/2022 des BfR vom 7. Oktober 2022. In: BfR-Stellungnahmen. Bundesinst. für Risikobewertung. <https://www.bfr.bund.de/cm/343/gesundheitliche-bewertung-von-nikotinbeutel-nikotinpouches.pdf>.
62. Masfield S, Powell P, Jiménez-Ruiz C, et al. Recommendations to improve smoking cessation outcomes from people with lung conditions who smoke. *ERJ Open Res* 2016; 2: 00009-2016.
63. Jiménez-Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE, et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J* 2015; 46: 61-79.
64. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=W-DU20070740487>
65. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/443673/Electronic-nicotine-and-non-nicotine-delivery-systems-brief-eng.pdf