

E-papierosy – pomoc w rzuceniu palenia czy zagrożenie?

E-cigarettes – an aid in quitting smoking or a threat?

ANNA STĘPNIOWSKA, MONIKA KOWALCZYK, EWELINA CHOLEWIŃSKA, KATARZYNA OGNIK

Katedra Biochemii i Toksykologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

W ostatnim czasie pojawiło się wiele terapii wspomagających rzucenie palenia. Jedną z nich jest stosowanie papierosów elektronicznych, podczas używania których wydziela się mniej związków toksycznych niż podczas palenia tytoniu. Liquidy e-papierosów, podobnie jak papierosy tradycyjne, zawierają w swoim składzie nikotynę, dlatego też często są stosowane jako zamienniki wyrobów tytoniowych. Sytuacja prawna dotycząca papierosów elektronicznych została uregulowana dopiero w 2016 r. Zgodnie z nową Ustawą, e-papierosy nie mogą być używane w miejscach, gdzie obowiązuje zakaz palenia oraz są niedostępne dla nieletnich. Celem badań było przedstawienie zagrożeń wynikających ze stosowania e-papierosów, jak również porównanie ich składu i działania z papierosami tradycyjnymi. Na podstawie analizy dostępnej literatury stwierdzono, że e-papierosy zawierają mniej substancji toksycznych niż papierosy tradycyjne, a przez to prawdopodobnie powodują mniej negatywnych skutków zdrowotnych. Jednakże dotychczasowa wiedza nie pozwala jednoznacznie stwierdzić bezpieczeństwa ich stosowania.

Słowa kluczowe: e-papierosy, nikotyna, papierosy elektroniczne

Recently there appeared a number of therapies supportive in quitting smoking. One of them are electronic cigarettes, as during their use fewer toxic compounds are emitted than during tobacco smoking. The liquids of e-cigarettes contain nicotine like traditional cigarettes and are therefore often used as substitutes for tobacco products. The legal situation concerning the electronic cigarettes was regulated in 2016. Under the new law, e-cigarettes cannot be used in places where smoking is prohibited and are inaccessible to minors. The aim of the study was to present the risks arising from the use of e-cigarettes, as well as to compare their composition and effect with traditional cigarettes. The analysis of relevant literature shows that e-cigarettes contain fewer toxic compounds than traditional cigarettes, and are thus less likely to cause adverse health effects. However, the current knowledge does not allow to clearly confirm the safety of their use.

Key words: e-cigarettes, nicotine, electronic cigarettes

© Hygeia Public Health 2017, 52(2): 86-95

www.h-ph.pl

Nadesłano: 28.02.2017

Zakwalifikowano do druku: 10.04.2017

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr chem. Anna Stępniewska

Katedra Biochemii i Toksykologii

Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

ul. Akademicka 13, 20-950 Lublin

tel. 81 445 69 16, e-mail: anna.stepniowska@up.lublin.pl

Wprowadzenie

Elektroniczny papieros, zwany też potocznie e-papierosem jest urządzeniem dozującym nikotynę metodą inhalacji. W literaturze anglojęzycznej często jest określany skrótem ENDS (*electronic nicotine delivery system*) lub PV (*personal vapouriser*) [1, 2]. Urządzenie to zostało opracowane i opatentowane w 2003 r. przez chińskiego farmaceutę Lik Hona [3]. W Europie i Stanach Zjednoczonych pojawiło się w 2006 r., natomiast w latach 2008-2009 jego popularność znacznie wzrosła, o czym świadczy stale zwiększająca się liczba nowych modeli pojawiających się na rynku [2, 4].

Według danych opublikowanych w 2012 r. liczba użytkowników e-papierosów w Polsce wynosiła ok. 500 tys., natomiast w 2013 r. wzrosła prawie 2-krotnie (900 tys.). Sugeruje się, że w ciągu kilku najbliższych lat wartość ta może się zwiększyć nawet do 3 mln [5].

E-papieros został stworzony z myślą o jego zastosowaniu, jako alternatywne źródło nikotyny, wobec

konwencjonalnych wyrobów tytoniowych. Powszechnie jest promowany jako produkt mniej szkodliwy, niż tradycyjne papierosy oraz środek wspomagający rzucanie palenia. Aktualnie nie ma wystarczającej liczby badań, które by to potwierdzały, szczególnie w zakresie bezpieczeństwa ich stosowania oraz skutków długotrwałego użytkowania [2, 6]. W 2008 r. WHO zakazała rozpowszechniania informacji o korzyściach zdrowotnych, wynikających z użytkowania e-papierosa i zleciła prowadzenie dalszych badań produktu, do momentu dostarczenia odpowiednich dowodów naukowych [7].

Budowa i mechanizm działania e-papierosa

E-papieros składa się z dwóch zasadniczych części: systemu zasilającego oraz waporyzującego. Elementami systemu zasilającego jest bateria oraz dioda LED, imitująca żarzenie. Z kolei w części generującej aerozol/parę głównymi komponentami są: zbiornik

(kartridż) z specjalnym płynem, tzw. e-liquidem, czujnik reagujący na podciśnienie oraz element grzewczy (atomizer) [2].

Podobnie, jak w przypadku tradycyjnych papierosów w urządzeniu podczas zaciągania się powstaje podciśnienie. Wówczas sensor wykrywa przepływ powietrza i uruchamia zasilanie atomizera, który podgrzewa liquid, znajdujący się w kartridżu do temp. ok. 150-180°C. W ten sposób roztwór poddawany jest procesowi waporyzacji, w wyniku którego tworzy się aerozol, inhalowany przez użytkownika. Należy zaznaczyć, że nie zachodzą tutaj reakcje spalania i pirolizy, tak jak w przypadku tradycyjnych papierosów, a co za tym idzie nie jest wytwarzany dym, tylko aerozol/para [2, 8, 9].

Pierwsze wersje tych urządzeń swoim wyglądem przypominały tradycyjne papierosy. Posiadały jednak szereg wad konstrukcyjnych, które w opinii użytkowników stanowiły istotną niedogodność. Producenci w odpowiedzi na niedoskonałości tego typu modeli wprowadzili w nich zmiany, które zapewniały większy komfort użytkowania i efektywniejsze dostarczenie nikotyny do organizmu. Aktualnie obserwuje się dynamiczny rozwój konstrukcji tych urządzeń. Wprowadzane innowacje sprawiły, że obecnie kształtem, wzornictwem i kolorystyką znacznie odbiegają od tradycyjnych papierosów i bardziej przypominają długopisy, cygara lub inne przedmioty codziennego użytku [2].

W zależności od modelu kartridż wystarcza średnio na 250 zaciągnięć, co odpowiada ok. 30 papierosom tradycyjnym. Pusty wkład z kolei można zastąpić nowym, chociaż aktualnie większość modeli pozwala na samodzielne ich uzupełnianie e-liquidami [2, 10].

E-liquidy

E-liquidy stosowane w papierosach elektronicznych stanowią mieszaninę różnych składników. Głównymi komponentami są glikol propylenowy (PG) i gliceryna roślinna (VG – *vegetable glycerin*), które po ogrzaniu tworzą aerozol, przypominający dym. Niektóre płyny zawierają w swoim składzie również wodę, etanol, substancje konserwujące i regulujące lepkość (glikol polietylenowy, alginian sodu). Liquidy dostępne na rynku zawierają różne ilości nikotyny (od 0 do 36 mg/ml) i znakowane są zgodnie z jej zawartością. Istotnymi składnikami tych produktów są także substancje smakowe i aromatyczne. Aktualnie producenci oferują szeroki asortyment. Dostępne są liquidy o smaku różnych owoców, mięty, tytoniu, kawy, herbaty, czekolady, a nawet gumy balonowej. Jedynie część producentów umieszcza informacje o składnikach na opakowaniach swoich wyrobów; nie jest to wymóg obligatoryjny, w związku z tym nie wszyscy się do tego stosują [2, 8, 9, 11-13].

Skład chemiczny i szkodliwość liquidu/aerozolu

Ogólnie uważa się, że e-papierosy są mniej szkodliwe niż tradycyjne, gdyż podczas ich użytkowania nie zachodzą procesy spalania. W związku z tym wytwarzana mgiełka powinna charakteryzować się brakiem substancji smolistych oraz innych toksycznych związków specyficznych dla dymu tytoniowego. Ponadto producenci i dystrybutorzy zapewniają, że składniki e-liquidu nie stanowią zagrożenia dla zdrowia, gdyż są powszechnie stosowane w przemyśle spożywczym i kosmetycznym, a zawarta dawka nikotyny nie jest niebezpieczna. W celu potwierdzenia tych informacji prowadzone są badania w kierunku określenia składu chemicznego liquidów oraz generowanego z nich aerozolu [2, 7, 14].

Jedno z pierwszych badań zostało przeprowadzone przez Agencję Żywności i Leków (FDA – *Food and Drug Administration*). Odnotowano wówczas śladowe ilości glikolu etylenowego i kancerogennych nitrozoamin specyficznych dla tytoniu (TNSA – *tobacco specific nitrosamines*), w przypadku dwóch szeroko skomercjalizowanych marek e-liquidów [15].

Badania prowadzone w późniejszym czasie, przez różne grupy badawcze, również wykazały, że niektóre e-liquidy/kartridże dostępne na rynku zawierają niewielkie ilości zanieczyszczeń oraz substancji toksycznych, charakterystycznych dla tytoniu [4, 16]. W produktach tych, oprócz TSNA, odnotowano także formaldehyd, aldehyd octowy, pochodne nikotyny i alkaloidy tytoniowe [17-22]. Obecność tych związków prawdopodobnie jest związana z niedostateczną czystością nikotyny użytej do produkcji. Alkaloid ten jest ekstrahowany z liści tytoniu, w związku z tym mogą mu towarzyszyć substancje specyficzne dla tej rośliny [4].

W wyniku procesu waporyzacji składniki liquidu są bezpośrednio przenoszone do aerozolu. Wskazuje na to zbliżony skład ilościowy i jakościowy badanego płynu i wytworzonej z niego pary (tab. I) [13, 23]. Stąd też obecność zanieczyszczeń zawartych w liquidzie odnotowano również w generowanym aerozolu [21, 22, 24].

Z kolei ostatnie doniesienia sugerują, że dodatkowo podczas ogrzewania liquidu mogą zachodzić reakcje chemiczne, w wyniku których powstają nowe produkty, o toksycznych właściwościach [25].

Tabela I. Skład procentowy e-liquidu i aerozolu [13]
Table I. Percentage composition of e-liquid and aerosol [13]

Substancja /Substance	Gliceryna roślinna /Vegetable glycerin	Glikol propylenowy /Propylene glycol	Woda /Water	Nikotyna /Nicotine	Aromat /Aroma
liquid	22,5	66,5	6,5	2	2,5
aerozol /aerosol	22,5	60,0	11,2	1,7	4,5

Przykładowo, w wyniku ogrzewania nietoksycznej gliceryny, może powstawać toksyczna akroleina [4]. W parze generowanej z e-papierosa, poza wymienionymi wcześniej substancjami wykryto również: związki lotne (VOC – *volatile organic compounds*), wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (PAH – *polycyclic aromatic hydrocarbons*), wielopierścieniowe aminy aromatyczne (PAA – *polycyclic aromatic amines*), związki fenolowe, akroleinę, aceton oraz metale. Należy zaznaczyć, że stężenie odnotowanych substancji, w porównaniu do dymu tytoniowego było nawet kilkaset razy niższe, a niektóre produkty były od nich wolne [13, 15, 20, 25-30].

Dodatkowy wpływ na poziom substancji toksycznych w inhalowanym aerozolu ma moc baterii e-papierosa oraz proporcje głównych składników liquidu (PG i VG) [26, 31, 32]. Podwyższenie napięcia elementu zasilającego z 3,2 do 4,8 V, powoduje nawet 200-krotny wzrost stężenia formaldehydu, aldehydu octowego, akroleiny i acetonu w wytwarzanej parze. Ponadto najwyższy poziom związków karbonylowych zaobserwowano w przypadku produktów opartych na bazie samego PG, co sugeruje, że jest on bardziej podatny na rozkład termiczny [32].

Większość liquidów dostępnych na rynku zawiera nikotynę. Stężenie tego alkaloidu, podawane na etykiecie, może znacznie różnić się od jego rzeczywistej zawartości. Według badań przeprowadzonych przez Goniewicz i wsp. w przypadku 12 spośród 35 analizowanych produktów, rzeczywiste stężenie nikotyny różniło się od deklarowanego na opakowaniu o ponad 20%, co świadczy o nierzetelności niektórych producentów. Z kolei doświadczenia Trehy i wsp. wykazały, że rozbieżności pomiędzy ilościami podanymi na etykiecie, a oznaczonymi empirycznie sięgały rzędu 100%. Podobne niezgodności opisano również w innych publikacjach (tab. II), m.in. odnotowano obecność nikotyny w liquidzie/kartridżu, mimo podanej przez producenta informacji o jej braku [15].

Wartość stężenia nikotyny w liquidzie/kartridżu jest jednym z trzech czynników wpływających na efektywność dostarczania tego alkaloidu do organizmu. Pozostałe dwa to: efektywność procesu waporyzacji, czyli wydajność przenoszenia nikotyny zawartej w roztworze do aerozolu i biodostępność substancji [9]. W tab. III przedstawiono wyniki badań, w których porównano rzeczywiste stężenie nikotyny w kartridżach z ilością odnotowaną w aerozolu.

Zakładając, że 15 zaciągnięć e-papierosem odpowiada wypaleniu 1 papierosa tradycyjnego, można porównać efektywność dostarczania nikotyny, przez te dwa produkty [9]. Tayyarah i Long w oparciu o swoje doświadczenia ustalili, że poziom nikotyny w aerozolu z e-papierosa może być nawet o 85% niższy niż w dy-

mie tytoniowym. Jeden papieros zawiera 9 do 14 mg nikotyny, z czego w trakcie palenia jedynie 10% nikotyny zawartej w tytoniu jest przenoszona do dymu, czyli 1-1,5 mg. Biorąc pod uwagę dane zamieszczone w tabeli III, seria 15 zaciągnięć produktem, w zależności od stężenia nikotyny może dostarczać od 0,006 do 0,62 mg alkaloidu.

Należy zaznaczyć, że istotny wpływ na ilość nikotyny zawartej w wytwarzanym aerozolu mają parametry techniczne urządzenia (moc baterii, konstrukcja), natomiast efektywność jej absorpcji jest w znacznej mierze zależna od doświadczenia użytkownika (głębokość inhalacji, liczba zaciągnięć oraz przerwy pomiędzy nimi) [17, 37].

Porównanie papierosów tradycyjnych i elektronicznych

Badania przeprowadzone w ciągu ostatnich lat dowodzą, że elektroniczne papierosy stanowią bezpieczniejszą alternatywę dla tradycyjnych wyrobów tytoniowych. Pomimo, iż w aerozolu generowanym przez urządzenie wykryto obecność niebezpiecznych związków, to ich stężenie jest bardzo niskie, w porównaniu z dymem tytoniowym [25].

Tabela II. Porównanie rzeczywistej zawartości nikotyny w e-liquidzie z deklarowaną na etykiecie

Table II. Comparison of actual content of nicotine in e-liquid with label declaration

Deklarowana zawartość nikotyny /Declared nicotine content (mg/ml)	Oznaczona zawartość nikotyny /Market nicotine content (mg/ml)	Różnica względna /Relative difference (%)	Źródło /Source
18,0	23,0	+28	[9]
18,0	2,0	-89	
0	21,8	+100	[21]
24,0	0,09	-100	
6,0	8,5	+42	[33]
36,0	12,3	-66	
24,0	20,3	+21	[17]
18,0	21,8	-15	
18,0	22,0	+21,1	[34]
18,0	16,9	-6,2	
3,0	3,1	+3,3	[35]
11,0	6,4	-30,6	

Tabela III. Zawartość nikotyny w kartridżach i aerozolu

Table III. Content of nicotine in cartridges and aerosol

Rzeczywiste stężenie nikotyny w kartridżu (mg/kartridż) /Actual concentration of nicotine in cartridge (mg/cartridge)	Stężenie nikotyny w aerozolu (mg/15 zaciągnięć) /Concentration of nicotine in aerosol (mg/15 inhalations)*	Źródło /Source
4,2-19,0	0,02-0,62	[9]
13,2-21,0	0,016-0,11	[21]
3,2-4,7	0,006-0,021	[36]
1,6-6,7	0,07-0,32	[15]

*jedno zaciągnięcie = 50 ml /one inhalation = 50 ml

W tabeli IV zestawiono wyniki badań, w których porównano wykryte ilości substancji szkodliwych w aerozolu, z ilościami występującymi w dymie z papierosów tradycyjnych. Dane te wskazują na nawet 1500 razy niższy poziom niektórych związków w parze z e-papierosa.

Goniewicz i in [25] wykazali, że stężenia TSNA (N-nitrozoaminy swoiste dla tytoniu – *tobacco-specific nitrosamines*), związków lotnych i związków karbonylowych jest od 9 do 450 razy niższe w aerozolu z e-papierosa, niż w dymie tytoniowym. Ponadto stwierdzili, że poziom ten jest porównywalny z ilościami występującymi w inhalatorze nikotynowym, stosowanym w nikotynowej terapii zastępczej (NTZ), który powszechnie uznawany jest za bezpieczny.

Czogała i wsp. [38] porównali stopień narażenia biernych palaczy na substancje toksyczne i nikotynę, podczas ekspozycji na aerozol z papierosów elek-

tronicznych oraz dym tytoniowy. Doświadczenie to wykazało, że średnia ilość emitowanych związków szkodliwych i nikotyny była 10 razy wyższa w przypadku dymu z papierosów tradycyjnych. Natomiast e-papierosy stanowią źródło biernego narażenia jedynie na działanie nikotyny, co potwierdzają również ostatnie badania Goniewicza i Lee [39]. Podobne doświadczenia przeprowadził Pellegrino i wsp. [23], oceniając emisję pyłu zawieszonego (PM – *particulate matter*) z papierosów tradycyjnych i elektronicznych. W przypadku e-papierosów wartość tego parametru nieznacznie przekroczyła wytyczone przez WHO normy, aczkolwiek była 15 razy niższa, w porównaniu z konwencjonalnymi papierosami. Świadczy to o mniejszej szkodliwości tych produktów, zarówno dla użytkowników, jaki i osób narażonych na bierne palenie. Również McAuley i wsp. [27], analizując zawartość zanieczyszczeń w parze generowanej

Tabela IV. Porównanie zawartości substancji chemicznych specyficznych dla tytoniu w aerozolu z e-papierosa i dymie papierosowym
Table IV. Comparison of chemical content with e-cigarette aerosol and tobacco smoke

Substancja chemiczna /Chemical substance	Jednostka /Unit	Papieros elektroniczny (aerozol) /Electronic cigarette (aerosol)	Papieros tradycyjny (dym) /Traditional cigarette (smoke)	Źródło /Source
tlenek węgla /carbon monoxide	µg/zaciągnięcie / µg/inhalation	<0,1	2683-2967	[13]
związki karbonylowe ogółem /Total carbonyl compounds	µg/zaciągnięcie / µg/inhalation ng/l	0,5-0,9 18-317,5	211-251 3566-6185	[13] [27]
formaldehid /formaldehyde	µg/10 zaciągnięć / µg/10 inhalations µg/15 zaciągnięć / µg/15 inhalations µg/m ³	0-6,5 0,2-5,61 8-16	74 1,6-52 86	[26] [25] [28]
aldehid octowy /acetaldehyde	µg/zaciągnięcie / µg/ inhalation µg/10 zaciągnięć / µg/10 inhalations µg/15 zaciągnięć / µg/15 inhalations µg/m ³	0,32 0-0,8 0,11-1,36 2-3	174 1240 52-140 119	[13] [26] [25] [28]
akroleina /acrolein	µg/zaciągnięcie / µg/ inhalation µg/10 zaciągnięć / µg/10 inhalations µg/15 zaciągnięć / µg/15 inhalations	0-0,15 0-1,3 0,07-4,19	17 120,4 2,4-62	[13] [26] [25]
aceton /acetone	µg/10 zaciągnięć / µg/10 inhalations µg/m ³	- 17-25	614,9 64	[26] [28]
związki fenolowe ogółem /Total phenolic compounds	µg/zaciągnięcie / µg/inhalation	0,01-0,03	22-32	[13]
fenol /phenol	µg/zaciągnięcie / µg/inhalation	0,0017	1,53	[13]
związki lotne ogółem /Total volatile organic compounds (VOC)	µg/zaciągnięcie / µg/inhalation ng/l	0,004-0,08 18-317,5	125-157 3566,3-6185,3	[13] [27]
toluen /toluene	µg/15 zaciągnięć / µg/15 inhalations µg/m ³	0,02-0,63 <1	8,3-70 44	[25] [28]
benzen /benzene	µg/m ³	<1	22	[28]
izopren /isoprene	µg/m ³	6-10	135	[28]
metale /metals	µg/zaciągnięcie / µg/inhalation	0,0004-0,0006	0,024-0,042	[13]
N-nitrozoaminy swoiste dla tytoniu ogółem /Total tobacco-specific nitrosamines (TSNA)	µg/zaciągnięcie / µg/inhalations ng/l	0,0001-0,0003 0-18	0,0257-0,0604 121	[13] [27]
N-nitrozonornikotyna /nitrosonornicotine (NNN)	µg/15 zaciągnięć / µg/15 inhalations	0,00008-0,00043	0,005-0,19	[25]
4-(metylonitrozo-amino)-1-(3-pirydylo)-1-butanon /4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)	µg/15 zaciągnięć / µg/15 inhalations	0,00011-0,00283	0,012-0,11	[25]
wielopierścieniowe aminy aromatyczne /polycyclic aromatic amines (PAA)	µg/zaciągnięcie / µg/inhalation	0,00004-0,00014	0,0232-0,00264	[13]
wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne /polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH)	µg/zaciągnięcie / µg/inhalation ng/l	0,0004-0,002 0,18-4,25	0,213-0,267 2,67-2,69	[13] [27]

z 4 różnych e-liquidów, wykazał brak wyraźnego ryzyka zdrowotnego, podczas biernej ekspozycji.

Pomimo, iż obecnie dostępnych jest wiele badań wskazujących na zdecydowanie niższy poziom lub nawet brak związków toksycznych w aerozolu z papierosów elektronicznych, to ich liczba jest nadal niewystarczająca, aby móc definitywnie orzec o ich bezpieczeństwie. Ponadto do tej pory nie ustalono standardowych metod analitycznych, które pozwoliłyby na jednoznaczną ich ocenę i porównanie [16, 40].

Wpływ e-papierosów na organizm człowieka

Aktualnie brak jest danych naukowych na temat skutków zdrowotnych długotrwałego użytkowania papierosów elektronicznych. Z kolei liczba doniesień na temat krótkotrwałego wpływu na organizm człowieka jest niewielka i w głównej mierze oparta na badaniach ankietowych [2, 7].

Respondenci biorący udział w badaniach kwestionariuszowych wymieniali zarówno pozytywne, jak i negatywne efekty zdrowotne, wynikające z użytkowania e-papierosów. Wśród korzystnych następstw, zamiany papierosa tradycyjnego na elektronicznego najczęściej wskazywano na: poprawę oddychania, mniejszy kaszel i podrażnienie gardła, ogólne polepszenie stanu zdrowia i kondycji fizycznej oraz zmiany odczucia smaku i zapachu. Nieco rzadziej ankietowani wymienili również poprawę jakości snu, procesów zapamiętywania, sprawności seksualnej oraz apetytu. Z kolei zgłaszane negatywne doznania to: odczucie suchości/pieczenia w ustach i gardle, nieprzyjemny posmak, ból i zawroty głowy, nudności, przyspieszona akcja serca, a także kaszel [41, 42]. Pary glikolu propylenowego mogą wywoływać podrażnienia górnych dróg oddechowych oraz wysychanie błon śluzowych jamy ustnej, co prawdopodobnie jest przyczyną niektórych z powyżej wymienionych objawów. Z kolei gliceryna

roślinna posiada właściwości higroskopijne, przez co wiąże wodę z wydzieliny oskrzelowej i przyczynia się do zmniejszenia ich lepkości [40]. Efekty fizjologiczne związane z krótkotrwałym użytkowaniem papierosów elektronicznych i tradycyjnych, zaobserwowane podczas badań klinicznych przedstawiono w tabeli V.

Istotną kwestią, związaną z bezpieczeństwem stosowania e-papierosów, są dawki nikotyny dostarczanej do organizmu. Sugeruje się, że nie są one kontrolowane i mogą być przyczyną masowych zatruc, z nawet zgonów [2]. Jednakże rezultaty niektórych doświadczeń wydają się temu przeczyć. Schroeder i Hoffman [43] dokonali przeglądu dotychczasowych wyników badań, dotyczących efektywności dostarczania nikotyny przez e-papierosy. W rezultacie wykazali, że jednorazowe ich użycie przez osoby, które wcześniej nie miały kontaktu z urządzeniem powoduje nieznaczny wzrost poziomu nikotyny we krwi (1,3-3,5 ng/ml), porównywalny do osiąganego po użyciu inhalatora nikotynowego (2,1 ng/ml). Z kolei doświadczeni użytkownicy są w stanie osiągać wartości zbliżone (2-10,3 ng/ml), do uzyskiwanych po wypaleniu papierosa tradycyjnego (16,8 ng/ml), aczkolwiek i tak niższe. Na podstawie powyższych informacji można wnioskować, że e-papierosy nie stwarzają ryzyka przedawkowania nikotyny, w wyniku ich normalnego użytkowania, zgodnie z przeznaczeniem [43]. Biorąc pod uwagę powyższe informacje można wnioskować, że elektroniczne papierosy posiadają niższy potencjał uzależniający niż tradycyjne, gdyż dostarczają mniejsze ilości nikotyny do organizmu.

Dodatkowo, oprócz dawki asymilowanej, wpływ na zdolność uzależniająca ma szybkość resorpcji [43]. Według badań Bullena i wsp. [50] czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia nikotyny we krwi po 5 min. inhalacji aerozolu z e-papierosa wynosi 19,6 min., z kolei po wypaleniu jednego papierosa

Tabela V. Porównanie fizjologicznych efektów krótkotrwałego narażenia na papierosy elektroniczne i tradycyjne
Table V. Comparison of physiological effects of short-term exposure to electronic cigarettes and traditional cigarettes

E-papierosy /Electronic cigarettes	Papierosy tradycyjne /Traditional cigarettes	Źródło /Source
brak wpływu na morfologię krwi /no effect on blood morphology	wzrost liczby białych krwinek, limfocytów i granulocytów /increase in number of white blood cells, lymphocytes and granulocytes	[44] [45]
niewielkie zmiany w czynności płuc, wzrost poziomu kotyniny we krwi; bierna ekspozycja skutkowała nieznaczną redukcją wskaźników wentylacji płuc i wzrostem stężenia kotyniny we krwi /minor changes in lung function, elevated creatinine levels in blood; passive exposure resulted in a slight reduction in lung ventilation and increased cotinine levels in blood	znaczny wpływ na funkcje płuc (spadek wskaźników wentylacji płuc) i podwyższenie poziomu kotyniny i CO we krwi; bierna ekspozycja powodowała wzrost stężenia kotyniny i CO /significant effect on lung function (decrease in lung ventilation rates) and elevated cotinine and carbon monoxide concentrations	[46]
brak istotnych zmian w tętnie oraz poziomie CO i nikotyny w plazmie krwi /no significant change in pulse rate and carbon monoxide and nicotine levels in blood plasma	znaczny wzrost tętna, stężenia CO i nikotyny w plazmie krwi /significant increase in heart rate, carbon monoxide and nicotine concentrations in blood plasma	[47]
brak zmian parametrów echokardiograficznych serca /no change in cardiac echocardiographic parameters	zaburzenia funkcji lewej komory serca /left ventricular dysfunction	[48]
brak wzrostu wskaźników stanów zapalnych, zarówno podczas aktywnej, jak i biernej ekspozycji /no increase in inflammation rates, either during active or passive exposure	wzrost wydzielania interleukin i epidermalnych czynników wzrostu; bierne narażenie powodowało wzrost poziomu czynnika martwicy nowotworu /growth of secretion of interleukins and epidermal growth factors; passive exposure increased levels of tumor necrosis factor	[49]

konwencjonalnego 14,3 min. Powyższe dane sugerują, że urządzenia te nie wywołują tak gwałtownego wzrostu stężenia substancji uzależniającej we krwi, jak papierosy tradycyjne, w związku z tym można uznać, że są mniej wciągające. Informacje te znajdują również potwierdzenie w badaniach Ettera i Eissenberga [51], którzy w oparciu o test Fagerströma (kwestionariusz oceniający stopień uzależnienia od nikotyny) wykazali, że e-papierosy wykazują podobny potencjał uzależniający, jak guma nikotynowa stosowana w NTZ, a zdecydowanie niższy niż papierosy tradycyjne.

E-papierosy, a nikotynowa terapia zastępcza

E-papieros został stworzony, jako alternatywne źródło nikotyny, wobec konwencjonalnych produktów tytoniowych, podobnie jak ma to miejsce w przypadku środków stosowanych w NTZ. Jednakże zakwalifikowanie go do tego rodzaju produktów wymaga udowodnienia jego bezpieczeństwa oraz skuteczności w walce z uzależnieniem. W tym celu prowadzone są badania, których wyniki mogą potwierdzić lub odrzucić tezę o możliwości zastosowania tych urządzeń, jako środków wspomagających rzucanie palenia [2].

Jedno z pierwszych badań wskazujących na możliwość zastosowania papierosów elektronicznych, jako narzędzia przydatnego podczas zrywania z nałogiem zostało przeprowadzone w 2010 r. przez Bullena i wsp. [50]. Porównano wówczas efektywność hamowania potrzeby zapalenia papierosa przez inhalator nikotynowy i e-papierosa. W efekcie wykazano, że oba produkty w takim samym stopniu redukują głód nikotynowy, przy czym według badanych e-papieros był przyjemniejszy w użyciu. Kolejne doświadczenie przeprowadzone przez tego samego autora polegało na porównaniu skuteczności w utrzymaniu abstynencji, w wyniku zastosowania plastrów nikotynowych i e-papierosów zawierających nikotynę i bez niej (placebo). W rezultacie wykazano, że inhalator i e-papieros z nikotyną w podobnym stopniu wspomagają zachowanie abstynencji i skutecznością przewyższają placebo [52].

Z kolei według Dawkinsa i wsp. [53] stosowanie e-papierosa z nikotyną (18 mg/ml) przez 20 min pozwala zredukować chęć zapalenia papierosa tradycyjnego i łagodzi objawy odstawienia, bardziej niż placebo (0 mg/ml), czy samo trzymanie papierosa w ręku. Caponnetto i wsp. [54] przeprowadzili 12-miesięczne, randomizowane, kontrolowane badania, z podwójną ślepą próbą na 300 osobach. Celem była ocena skuteczności 12-tygodniowej terapii z użyciem e-papierosów, w redukcji liczby wypalanych papierosów oraz rzucaniu palenia. Po zakończeniu kuracji 22,3% osób zredukowało liczbę wypalanych papierosów (średnio z 21 do 14 pap./dzień), a 10,7% całkowicie przestało palić. Natomiast po upływie 40 tygodni wartości te zmniejszyły się odpowiednio do 10,3 i 8,7%.

Podobne badanie pilotażowe przeprowadził Polosa i wsp. [55, 56], które wykazało, po upływie 3 miesięcy od daty zakończenia 12-tygodniowej terapii, że 32,5% badanych zredukowało liczbę wypalanych papierosów o ponad połowę (średnio z 25 do 6 pap./dzień), a 22,5% osób rzuciło palenie. Doświadczenie to kontynuowano po 18 miesiącach i w rezultacie wykazano, że dalszą abstynencję utrzymywało 12,5% uczestników badania, a 27,5% wciąż paliło papierosy tradycyjne.

Według ostatnio przeprowadzonych badań ankietowych, z udziałem ponad 19 tys. użytkowników e-papierosów, 81% osób deklarowało, że dzięki nim rzuciło palenie, natomiast pozostałą część stanowili palacze hybrydowi, czyli używający jednocześnie papierosy elektroniczne i tradycyjne. W tej grupie 1/3 deklarowała, że pali papierosy konwencjonalne okazjonalnie (rzadziej niż codziennie), a 2/3 zredukowało liczbę wypalanych papierosów średnio z 20 do 4 na dzień [42]. Z kolei w innym badaniu 96% respondentów stwierdziło, że e-papierosy były pomocne podczas rzucania palenia, a 9% wyraziło obawy, że po zaprzestaniu korzystania z urządzenia powrócą do nałogu [57].

Zdaniem niektórych naukowców kluczowe znaczenie w zaprzestaniu palenia z użyciem e-papierosów, oprócz dostarczania nikotyny, ma sposób jego użytkowania. Podobnie, jak w przypadku papierosów tradycyjnych, urządzenie stwarza możliwość zaciągania się i trzymania papierosa w ręku, dzięki czemu zaspokaja aspekty behawioralne i pozwala zachować pewne nawyki [2]. Wielu użytkowników papierosów elektronicznych przyznaje, że rozpoczęło ich używanie mając na uwadze obniżenie szkodliwości, względy ekonomiczne lub możliwość korzystania z nich w miejscach, gdzie palenie papierosów tradycyjnych jest zabronione. Oznacza to, że część konsumentów traktuje te urządzenia, jako substytut papierosów tradycyjnych, a nie metodę zerwania z nałogiem. Według powyższego można wnioskować, że e-papierosy mogą przyczynić się do utrzymania uzależnienia [10, 40].

Uzależnienie od tytoniu jest chorobą, której leczenie wymaga stosowania jedynie bezpiecznych i skutecznych metod. Pomimo, iż liczne badania potwierdzają, że papierosy elektroniczne mogą być pomocne w procesie zrywania z nałogiem, to ich ilość jest w dalszym ciągu niewystarczająca. Prowadzenie dalszych, odpowiednio zaprojektowanych i udokumentowanych doświadczeń stwarzałoby w przyszłości możliwość uznania ich, jako produkty medyczne, zalecany przez lekarzy i terapeutów [6, 7].

Wpływ nikotyny na organizm człowieka

Badania nad nikotyną wykazały, że ma ona bezpośredni wpływ, zarówno na cały organizm, jak i na

poszczególne komórki. Oddziałuje m.in. na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), układ sercowo-naczyniowy oraz wpływa na procesy związane z chorobami nowotworowymi [58-60]. Ponadto jest substancją silnie toksyczną i posiada wysoki potencjał uzależniająca [61, 62].

Biologiczne efekty działania nikotyny związane są z jej powinowactwem w stosunku do specyficznych cholinergicznym receptorów nikotynowych (nAChR). Receptory te zlokalizowane są w zwojach układu autonomicznego, płycie nerwowo-mięśniowej, OUN oraz w różnych typach komórek, np. nabłonkowych, nowotworowych oraz krwi [63-65].

Nikotyna oddziałując na nAChR w zwojach układu współczulnego i nadnerczy, powoduje wzmożone uwalnianie neuroprzekaźników, takich jak adrenalina i noradrenalina. Skutkuje to ogólną sympatykonią, skurczem naczyń krwionośnych, przyspieszeniem akcji serca, wzrostem oporu obwodowego i ciśnienia oraz hiperglikemią. Działanie takie promuje choroby układu sercowo-naczyniowego. Nikotyna wpływa również na metabolizm lipidów. Powoduje wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych we krwi, co może przyczyniać się do rozwoju miażdżycy i zaburzeń funkcji komórek śródbłonna [58, 60, 63]. Natomiast pobudzanie receptorów układu przywspółczulnego skutkuje wzrostem napięcia i perystaltyki mięśni gładkich oraz zwiększonym wydzielaniem soku żołądkowego [63]. Ponadto nikotyna wywiera szkodliwy wpływ na błonę śluzową żołądka, poprzez wzmacnianie działania drażniących czynników gastrycznych i osłabianie funkcji czynników osłaniających [66].

Stymulacja receptorów OUN przez nikotynę powoduje aktywację systemów odpowiedzialnych za uwalnianie neuroprzekaźników, takich jak dopamina, noradrenalina, serotonina, kwas gamma-aminomasłowy (GABA), acetylocholina, kortyzol i endorfina [67-69]. Zmiany stężeń wymienionych związków w mózgu, odpowiadają za odczucie przyjemności i odprężenia, polepszenie pamięci i funkcji poznawczych, redukcję napięcia oraz zmniejszenie uczucia bólu i głodu [69, 70]. Wyniki niektórych badań sugerują, że taki mechanizm działania może mieć istotne znaczenie w zapobieganiu oraz leczeniu choroby Parkinsona i Alzheimerera. Ponadto wykazano, że u osób niepalących występuje 2-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia tych chorób niż u palaczy [71].

Liczne doniesienia sugerują, że nikotyna nie jest kancerogenem, gdyż sama nie wywołuje zmian nowotworowych. Jednakże wywiera ona efekt na istniejące już komórki rakowe. Nikotyna i jej metabolity wspomagają inwazję guza poprzez stymulację proliferacji (podział komórek), nasilenie angiogenezy (tworzenie nowych naczyń krwionośnych) oraz promowanie migracji i inwazji komórek rakowych (tworzenie prze-

rzutów). Alkaloid hamuje również apoptozę, przez co przyczynia się do zmniejszenia skuteczności chemioterapii oraz może stymulować proces przejścia epitelialno-mezenchymalnego, czyli zmianę niezłośliwego nowotworu w agresywną i inwazyjną formę [65, 72].

Według WHO oraz Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (APA – *American Psychiatric Association*) potencjał uzależniająca nikotyny jest porównywalny do tego, jaki posiadają narkotyki lub alkohol. W kwestii tej istnieją jednak sprzeczne opinie, według których nikotyna w porównaniu do narkotyków, wykazuje o wiele łagodniejsze efekty farmakologiczne i uzależniająca [73, 74].

Podstawą uzależnienia od nikotyny jest tzw. 'pozytywne wzmocnienie', czyli odczuwanie przyjemności – 'nagrody' po dostarczeniu alkaloidu do organizmu. Mechanizm ten polega na oddziaływaniu nikotyny na nAChR w polu brzusznej nakrywki i stymulacji wydzielania dopaminy w jądrze półleżącym. Związek ten w warunkach fizjologicznych jest uwalniany podczas czynności sprawiających przyjemność i odpowiada za pozytywne doznania. Stąd też struktury odpowiedzialne za syntezę tej substancji nazwane zostały 'układem nagrody' [61, 63, 75, 76]. Wyniki badań klinicznych wskazują, że nadużywanie nikotyny przez osoby z chorobami neuropsychiatrycznymi, które są związane z obniżeniem aktywności ośrodkowej nagrody (schizofrenia, ADHD, depresja) jest rodzajem samoleczenia. Sugeruje to potencjały terapeutyczne jej działania [77, 78].

Toksyczne działanie nikotyny

Nikotyna w niskich dawkach (1-3 mg) wykazuje działania psychostymulujące, natomiast w wysokich jest substancją silnie toksyczną [79, 80]. W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem, nikotyna została scharakteryzowana jako substancja bardzo toksyczna i oznaczona symbolem T+. W ostatnich latach toksyczne działanie nikotyny na organizm człowieka ma coraz większe znaczenie, ze względu na wzrost popularności produktów zawierających jej czystą formę. Płyny aplikowane w elektronicznych papierosach oraz środki farmakologiczne stosowane w NTZ, obok wyrobów tytoniowych są produktami związanymi z największym zużyciem tego alkaloidu. Nikotyna jest również składnikiem niektórych pestycydów. Otrzymywana jest z liści tytoniu, przez destylację parą wodną w zasadowym środowisku i ekstrakcją eterem [62, 81].

Liczba danych literaturowych, dotyczących toksycznych właściwości nikotyny jest ograniczona. Głównym źródłem informacji są doświadczenia przeprowadzane na zwierzętach, badania oceniające

nikotyń, jako środek leczniczy oraz doniesienia o zatruciach z jej udziałem [82]. Według większości dostępnych publikacji naukowych, podręczników akademickich oraz baz danych, doustna, śmiertelna dawka nikotyń (LD_{50}) dla dorosłego człowieka wynosi 0,8-1 mg/kg m.c., co odpowiada średnio 40-60 mg. Jednakże na świecie odnotowano przypadki przeżycia po spożyciu nawet 4 g nikotyń, co jest sprzeczne z powyższymi danymi [62, 81]. Biorąc pod uwagę 20% biodostępność nikotyń i zakładając liniową kinetykę, stwierdza się, że po przyjęciu 60 mg alkaloidu, jego stężenie w osoczu krwi wyniosłoby 0,18 mg/l. Z kolei aktualne raporty z badań dotyczących śmiertelnych zatruc nikotyńą sugerują, że dolna granica letalnego stężenia w osoczu krwi wynosi 4 mg/l, czyli ok. 20 razy więcej, niż jest to powszechnie zakładane. Dane te sugerują, że szacunkowa śmiertelna dawka nikotyń może wynosić od 500 do 1000 mg, co odpowiada LD_{50} równemu 6,5-13 mg/kg m.c. Rozbieżności pomiędzy ogólnie przyjętymi wartościami, a udokumentowanymi przypadkami zatruc zostały już dawno zauważone, jednakże wartość ta jest w dalszym ciągu akceptowana przez światowe przepisy bezpieczeństwa dotyczące tytoniu i innych produktów zawierających nikotyńę [81]. Interesująca wydaje się być analiza źródeł naukowych przeprowadzona przez Mayera [81], z której wynika, że ogólnie przyjęta dawka śmiertelna nikotyńy, wynosząca 60 mg została oszacowana w 1906 r., przez niemieckiego toksykologa Rudolfa Koberta. Naukowiec w swojej pracy opierał się na wynikach wątpliwych eksperymentów przeprowadzonych w XIX w., nie biorąc pod uwagę odmiennych opinii innych, ówczesnych naukowców.

Ważnym czynnikiem determinującym wartość toksycznej i śmiertelnej dawki nikotyńy jest droga narażenia oraz indywidualne cechy osobnicze.

W przypadku dożylniej iniekcji wartości te są niższe, niż przy podaniu doustnym lub dootrzewnowym. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych określających dawkę toksyczną po wchłonięciu wziewnym oraz dermalnym. Ustalono, że stężenie nikotyńy w powietrzu, bezpośrednio niebezpieczne dla życia i zdrowia (IDLH – *immediately dangerous to life or health*) wynosi 5 mg/m³ [83].

Objawami łagodnego zatrucia nikotyńą są: przyspieszony oddech, wzrost ciśnienia krwi, tachykardia, nudności, zawroty głowy, wymioty, bóle brzucha, biegunka, częstoskurcz, ślinotok oraz nadmierne pocenie się. Po ustąpieniu tych objawów następuje okres osłabienia. W przypadku narażenia na wysokie dawki nikotyńy, występują ostre objawy zatrucia, takie jak: osłabienie czynności oddechowej, zaburzenia rytmu serca (bradykardia) i koordynacji ruchowej, spadek ciśnienia tętniczego krwi, ogólne wyczerpanie, dezorientacja, omdlenia, drgawki oraz śpiączka. Dodatkowo w przypadku zażycia doustnego, stwierdzono pieczenie w jamie ustnej, gardle oraz żołądka, a w wyniku dermalnego narażenia wysypkę. Śmierć zazwyczaj następuje w wyniku paraliżu mięśni układu oddechowego i (lub) centralnej niewydolności oddechowej [62, 82-84]. Wyniki badań autopsyjnych po przedawkowaniu nikotyńy zazwyczaj wykazują obrzęk płuc i mózgu, zastój krwi w większości narządów wewnętrznych, krwotoczny niezbyt żołądka oraz powiększenie prawej strony serca [62].

Podsumowując należy stwierdzić, że e-papierosy zawierają mniej substancji toksycznych niż papierosy tradycyjne, a przez to prawdopodobnie powodują mniej negatywnych skutków zdrowotnych. Jednakże dotychczasowa wiedza nie pozwala jednoznacznie stwierdzić bezpieczeństwa ich stosowania.

Piśmiennictwo / References

1. Brown CJ, Cheng JM. Electronic cigarettes: product characterisation and design considerations. *Tob Control* 2014, 23: ii4-ii10.
2. Kośmider L, Knysak J, Goniewicz MŁ, Sobczak A. Elektroniczny papieros – bezpieczny substytut papierosa czy nowe zagrożenie? *Prz Lek* 2012, 69: 1084-1089.
3. Foulds J, Veldheer S, Berg A. Electronic cigarettes (e-cigs): views of aficionados and clinical/public health perspectives. *Int J Clin Pract* 2011, 65(10): 1037-1042.
4. Hajek P, Etter JF, Benowitz NL, et al. Electronic cigarettes: review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit. *Addiction* 2014, 109(11): 1801-1810.
5. Raport CASE: Rynek e-papierosów w Polsce – charakterystyka i perspektywy zmian. <http://docplayer.pl/8870619-Raport-pt-rynek-e-papierosow-w-polsce-charakterystyka-i-perspektywy-zmian.html> (10.01.2017).
6. Korzeniowska K, Cieślęwicz A, Jabłęcka A. Dlaczego palimy papierosy elektroniczne? *Farm Wsp* 2014, 7: 9-13.
7. Kaleta D. Zalecenia Naukowej grupy Badawczej do Spraw Regulacji Wyrobów Tytoniowych Światowej Organizacji Zdrowia odnośnie elektronicznych inhalatorów nikotyńy. *Prz Lek* 2010, 67: 1088-1090.
8. Bogucka D. Para z papierosa. *Prz Tech* 2009, 17/18: 25.
9. Goniewicz ML, Kuma T, Gawron M, et al. Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2013, 15(1): 158-166.
10. Knorst MM, Benedetto IG, Hoffmeister MC, Gazzana MB. The electronic cigarette: the new cigarette of the 21st century? *J Bras Pneumol* 2014, 40(5): 564-572.
11. Kamerow D. The poisonous “juice” in e-cigarettes. *BMJ* 2014, 348: g2504.
12. King BA, Alam S, Promoff G, et al. Awareness and ever-use of electronic cigarettes among U.S. adults, 2010-2011. *Nicotine Tob Res* 2013, 15(9): 1623-1627.

13. 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): 704-710.
14. Goniewicz ML, Lingas EO, Hajek P. Patterns of electronic cigarette use and user beliefs about their safety and benefits: an Internet survey. *Drug Alcohol Rev* 2013, 32(2): 133-140.
15. Westenberger BJ. Evaluation of e-cigarettes. *Food and Drug Administration* 2009.
16. Cheng T. Chemical evaluation of electronic cigarettes. *Tob Control* 2014, 23(Suppl 2): ii11-ii17.
17. Etter JF, Zäther E, Svensson S. Analysis of refill liquids for electronic cigarettes. *Addiction* 2013, 108(9): 1671-1679.
18. Kim HJ, Shin HS. Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2013, 1291: 48-55.
19. Lim HH, Shin HS. Measurement of aldehydes in replacement liquids of electronic cigarettes by headspace gas chromatography-mass spectrometry. *Bull Korean Chem Soc* 2013, 34(9): 2691-2696.
20. Laugesen M. Safety report on the Ruyan® e-cigarette cartridge and inhaled aerosol. *Health New Zealand, Christchurch, New Zealand* 2008. <http://www.healthnz.co.nz/RuyanCartridgeReport30-Oct-08.pdf> (10.01.2017).
21. Trehy ML, Ye W, Hadwiger ME, et al. Analysis of electronic cigarette cartridges, refill solutions, and smoke for nicotine and nicotine related impurities. *J Liq Chromatogr Relat Technol* 2011, 34(14): 1442-1458.
22. Westenberger BJ. Evaluation of Johnson Creek Liquids for e-cigarette fills. *Food and Drug Administration* 2009.
23. Pellegrino RM, Tighino B, Mangiaracina G, et al. Electronic cigarettes: an evaluation of exposure to chemicals and fine particulate matter (PM). *Ann Ig* 2012, 24(4): 279-288.
24. Ohta K, Uchiyama S, Inaba Y, et al. Determination of carbonyl compounds generated from the electronic cigarette using coupled silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2,4-dinitrophenylhydrazine. *Bunseki Kagaku* 2011, 60(10): 791-797.
25. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control* 2014, 23(2): 133-139.
26. Farsalinos KE, Voudris V, Poulas K. E-cigarettes generate high levels of aldehydes only in 'dry puff' conditions. *Addiction* 2015, 110(8): 1352-1356.
27. McAuley TR, Hopke PK, Zhao J, Babaian S. Comparison of the effects of e-cigarette vapour and cigarette smoke on indoor air quality. *Inhal Toxicol* 2012, 24(12): 850-857.
28. Schripp T, Markewitz D, Uhde E, Salthammer T. Does e-cigarette consumption cause passive vaping? *Indoor Air* 2013, 23(1): 25-31.
29. Uchiyama S, Ohta K, Inaba Y, Kunugita N. Determination of carbonyl compounds generated from the E-cigarette using coupled silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2,4-dinitrophenylhydrazine, followed by high-performance liquid chromatography. *Anal Sci* 2013, 29(12): 1219-1222.
30. Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, et al. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *Plos One* 2013, 8(3): e57987.
31. Jensen RP, Luo W, Pankow JE, et al. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med* 2015, 372(4): 392-394.
32. Kośmider L, Sobczak A, Fik M, et al. Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob Res* 2014, 16(10): 1319-1326.
33. Cameron MJ, Howell DN, White JR, et al. Variable and potentially fatal amounts of nicotine in e-cigarette nicotine solutions. *Tob Control* 2014, 23(1): 77-78.
34. Farsalinos KE, Gillman IG, Melvin MS, et al. Nicotine levels and presence of selected tobacco-derived toxins in tobacco flavoured electronic cigarette refill liquids. *Int J Environ Res Public Health* 2015, 12(4): 3439-3452.
35. Kim S, Goniewicz ML, Yu S, et al. Variations in label information and nicotine levels in electronic cigarette refill liquids in South Korea: regulation challenges. *Int J Environ Res Public Health* 2015, 12(5): 4859-4868.
36. Cobb NK, Byron MJ, Abrams DB, Shields PG. Novel nicotine delivery systems and public health: the rise of the "e-cigarette". *Am J Public Health* 2010, 100(12): 2340-2342.
37. Shihadeh A, Eissenberg T. Electronic cigarette effectiveness and abuse liability: predicting and regulating nicotine flux. *Nicotine Tob Res* 2015, 17(2): 158-162.
38. Czogała J, Goniewicz ML, Fidelus B, et al. Secondhand exposure to vapors from electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2014, 16(6): 655-662.
39. Goniewicz ML, Lee L. Electronic cigarettes are a source of thirdhand exposure to nicotine. *Nicotine Tob Res* 2015, 17(2): 256-258.
40. Callahan-Lyon P. Electronic cigarettes: human health effects. *Tob Control* 2014, 23(Suppl 2): ii36-ii40.
41. Etter JF. Electronic cigarettes: a survey of users. *BMC Public Health* 2010, 10: 231.
42. Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, et al. Characteristics, perceived side effects and benefits of electronic cigarette use: a worldwide survey of more than 19,000 consumers. *Int J Environ Res Public Health* 2014, 11(4): 4356-4373.
43. Schroeder MJ, Hoffman AC. Electronic cigarettes and nicotine clinical pharmacology. *Tob Control* 2014, 23(Suppl 2): ii30-ii35.
44. Flouris AD, Poulianiti KP, Chorti MS, et al. Acute effects of electronic and tobacco cigarette smoking on complete blood count. *Food Chem Toxicol* 2012, 50(10): 3600-3603.
45. Kouretas D, Poulianiti K, Chorti M, et al. Effects of electronic cigarette and tobacco cigarette smoking on complete blood count. *Toxicol Lett* 2012, 211(Suppl): S64.
46. Chorti M, Poulianiti KK, Jamurtas A, et al. Effects of active and passive electronic and tobacco cigarette smoking on lung function. *Toxicol Lett* 2012, 211(Suppl): S64.
47. Vansickel AR, Cobb CQ, 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): 1945-1953.
48. Farsalinos KE, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, et al. Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes. *BMC Cardiovasc Disord* 2014, 14: 78.

49. Tzatzarakis MN, Tsioglou KI, Chorti MS. Acute and short term impact of active and passive tobacco and electronic cigarette smoking on inflammatory markers. *Toxicol Lett* 2013, 221(Suppl): S86.
50. Bullen C, McRobbie H, Thornley S, et al. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tob Control* 2010, 19(2): 98-103.
51. Etter JF, Eissenberg T. Dependence levels in users of electronic cigarettes, nicotine gums and tobacco cigarettes. *Drug Alcohol Depend* 2015, 147: 68-75.
52. Bullen C, Williman J, Howe C, et al. Study protocol for a randomised controlled trial of electronic cigarettes versus nicotine patch for smoking cessation. *BMC Public Health* 2013, 13: 210.
53. Dawkins L, Turner J, Hasna S, Soar K. The electronic-cigarette: Effects on desire to smoke, withdrawal symptoms and cognition. *Addict Behav* 2012, 37(8): 970-973.
54. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, et al. Efficiency and safety of an electronic cigarette (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One* 2013, 8(6): 366317.
55. Polosa R, Caponnetto P, Morjaria JB, et al. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. *BMC Public Health* 2011, 11: 786.
56. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, et al. Effectiveness and tolerability of electronic cigarette in real-life: a 24-month prospective observational study. *Intern Emerg Med* 2014, 9(5): 537-546.
57. Etter JF, Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction* 2011, 106(11): 2017-2028.
58. Ljungberg LU, Persson K, Eriksson AC, et al. Effects of nicotine, its metabolites and tobacco extracts on human platelet function in vitro. *Toxicol In Vitro* 2013, 27(2): 932-938.
59. Nowak JM, Żuryń A, Grzanka A. Kotynina – metabolizm, zastosowanie jako biomarker i wpływ na organizm człowieka. *Postepy Hig Med Dosw* 2012, 66: 996-1005.
60. Yildiz D. Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicol* 2004, 43(6): 619-632.
61. Siemińska A. Kiedy zaczyna się uzależnienie od nikotyny? *Pneumonol Alergol Pol* 2011, 79(5): 357-364.
62. Szymańska JA, Frydrych B, Bruchajzer E. Nikotyna. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *PiMOŚP* 2007, 2(52): 121-154.
63. Czechowska G, Mądro A, Kozicka M, Słomka M. Receptorowe mechanizmy uzależnienia od nikotyny. *Probl Hig Epidemiol* 2007, 88(Suppl 3): 14-16.
64. Samochowiec J, Rogoziński D, Hajduk A i wsp. Diagnostyka, mechanizm uzależnienia i metody leczenia uzależnienie od nikotyny. *Alkohol Narkom* 2001, 14(3): 323-340.
65. Sobkowiak R, Lesicki A. Komórkowe szlaki sygnalizacyjne aktywowane przez nikotynę. *Post Biol Komórki* 2011, 38(4): 581-596.
66. Szarejka G, Kwiatkowska D. Metabolizm nikotyny – mechanizm i kliniczne efekty toksycznego działania. *Post Hig Med Dosw* 1997, 51(1): 23-38.
67. Berrendero F, Robledo P, Trigo JM, et al. Neurobiological mechanisms involved in nicotine dependence and reward: participation of the endogenous opioid system. *Neurosci Biobehav Rev* 2010, 35(2): 220-231.
68. Kostowski W. Współczesna farmakoterapia uzależnienia od nikotyny. *Alkohol Narkom* 2001, 14(1): 129-136.
69. Pietras T, Górski P. Biologiczne mechanizmy zespołu uzależnienia od nikotyny. *Post Psychiatr Neurol* 2004, 13(1): 51-60.
70. Rudziński R, Banach J. Wpływ nawyku palenia tytoniu na stan przyzębia oraz toksyczne oddziaływanie nikotyny i jej metabolitów na tkanki przyzębia. *Czas Stomatol* 2008, 61(9): 635-643.
71. Hurley D. Growing list of positive effects of nicotine seen for neurodegenerative disorders. *Neurology Today* 2012, 12(2): 37-38.
72. Warren GW, Singh AK. Nicotine and lung cancer. *J Carcinog* 2013, 12: 1.
73. Bell K, Keane H. Nicotine control: E-cigarettes, smoking and addiction. *Int J Drug Policy* 2012, 23(3): 242-247.
74. Sobczak A. Raport: Wpływ e-papierosów na zdrowie w porównaniu do papierosów tradycyjnych w świetle badań naukowych. *IMPiZS, Sosnowiec* 2016. <https://starychemik.files.wordpress.com/2016/03/prof-andrzej-sobczak-e-papierosy-badania-naukowe-raport-2016-kopia.pdf> (05.01.2017).
75. Buisson B, Bertrand D. Nicotine addiction: the possible role of functional upregulation. *Trends Pharmacol Sci* 2002, 23(3): 130-136.
76. Kandel DB, Kandel ER. A molecular basis for nicotine as a gateway drug. *N Engl J Med* 2014, 371(21): 2038-2039.
77. Bidzan L. Nikotyna a schizofrenia – przegląd badań. *Psychiatr Pol* 2007, 41(5): 737-744.
78. Kaliszan R, Macur K. Na tropie środków przydatnych w terapii lub profilaktyce choroby Alzheimerera. *Forum Med Rodz* 2010, 4(1): 1-9.
79. Filipek B. Farmakoterapia zespołu uzależnienia od nikotyny. *Czas Aptek* 2010, 2(194): 13-24.
80. Stańczak A, Lewgowski W. Interakcje leków ze składnikami dymu tytoniowego. Cz. II. *Bromat Chem Toksykol* 2009, 42(1): 97-103.
81. Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Arch Toxicol* 2014, 88(1): 5-7.
82. Report of the Surgeon General: The Health Consequences of Smoking – 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta 2014. <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf> (16.06.2016).
83. Karaconji IB. Facts about nicotine toxicity. *Arh Hig Rada Toksikol* 2005, 56(4): 363-371.
84. Cervellin G, Luci M, Bellini C, Lippi G. Bad news about an old poison. A case of nicotine poisoning due to both ingestion and injection of the content of an electronic cigarette refill. *Emerg Care J* 2013, 9(2): 53-54.