

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Studium Kształcenia Podyplomowego Wydziału Farmaceutycznego

**NIKOTYNIZM, NIKOTYNOWA TERAPIA ZASTĘPCZA
ORAZ WYKORZYSTANIE ELEKTRONICZNEGO PAPIEROSA
WŚRÓD PALACZY TYTONIU**

mgr farm. Jakub Knysak^{1,2,3}

¹Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. Prof. Stanisława Szyszko Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Centrum Medyczne ClinHouse

³Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Ogólnej i Nieorganicznej Katedry Chemii Ogólnej i Analitycznej

Praca specjalizacyjna : Farmacja Szpitalna

Kierownik specjalizacji :

Specjalista Farmacji Szpitalnej, Specjalista Farmacji Aptecznej, mgr farmacji Zofia Rogowska-Tylman

Streszczenie

Elektroniczny papieros, zwany inaczej e-papierosem, jest rodzajem inhalatora nikotyny, który imituje zwykłego papierosa. Zawiera nikotynę (tzw. liquid), która w wyniku podgrzania ulega waporyzacji. Podstawowym założeniem braku jego szkodliwości jest brak substancji szkodliwych w inhalowanym aerozolu. Obecnie brak jednoznacznych badań dowodzących, że aerozol generowany z e-papierosów i wdychany do płuc jest pozbawiony substancji toksycznych a zarazem bezpieczny dla użytkowników. Dane literaturowe wskazują, że zastąpienie konwencjonalnego papierosa ich elektronicznymi substytutami może powodować znaczne ograniczenie narażenia na odtytoniowe związku toksyczne (około 150 razy mniej związków toksycznych). Jednak nie oznacza to, że e-papierosy są bezpieczne. Rozsądne byłoby stwierdzenie, że stosowanie e-papierosów jest mniej szkodliwe niż palenie papierosów. Potwierdzenie tej hipotezy wymaga jednak dalszych, długoletnich kompleksowych badań klinicznych osób stosujących elektroniczne papierosy.

Słowa kluczowe: nikotynizm, nikotynowa terapia zastępcza, elektroniczny papieros

1. Palenia papierosów na świecie i w Polsce

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) czynne palenie tytoniu jest jednym z głównych czynników powodujących śmierć wśród ludzi na całym świecie poprzez choroby spowodowane przez toksyczne składniki dymu tytoniowego. WHO szacuje, że także bierne palenie zabija ponad 600 000 osób każdego roku, a na całym świecie około jednej trzeciej dorosłych jest narażonych na dym tytoniowy „z drugiej ręki”. Każdego roku palenie tytoniu zabija ponad 5 milionów ludzi i a liczba ta z roku na rok się zwiększa. Większość zgonów rejestruje się w krajach słabo i średnio rozwiniętych. Jeśli ekspansja wyrobów tytoniowych na rynki azjatyckie i afrykańskie będzie się utrzymywać na stałym poziomie to w 2030 roku z powodu palenia zginie 8 milionów ludzi, a do końca wieku liczba ofiar może sięgnąć miliarda. WHO przewiduje również, że choroby sercowo-naczyniowe spowodowane paleniem będą prawdopodobnie główną przyczyną zgonów na świecie. Raport WHO dowodzi skuteczności obwarowań prawnych w walce o ochronę człowieka przed szkodliwością palenia biernego. WHO promuje współpracę rządów na całym świecie, które we współpracy ze społeczeństwem obywatelskim, muszą nadal działać zdecydowanie przeciwko epidemii tytoniowej – wiodącej światowej przyczynie zgonów [1].

Palenie papierosów w Polsce jest rozpowszechnione i związane z uwarunkowaniami społecznymi, obyczajowymi i ekonomicznymi. Pomimo mody promującej zdrowy tryb życia nikotynizm dotyczy wciąż dużej grupy ludzi, a na bierne palenie narażona jest ponad połowa Polaków [2]. Przeprowadzone badania w ramach projektu Global Adult Tobacco Survey (GATS) na osobach dorosłych w latach 2009-2010 wykazały, że liczba regularnych palaczy w Polsce stopniowo maleje. Według cytowanych danych pali 30,3% populacji dorosłych Polaków, przy czym 27,0% pali codziennie. Mężczyźni palą częściej niż kobiety (odpowiednio 33,5% i 21,0%). Oznacza to, że w Polsce pali 5,2 miliona Polaków i 3,5 miliona Polek. Dane te są niepokojące, ponieważ wskazują, że coraz więcej Polek sięga po papierosy. Okazjonalnie pali 3,3% populacji dorosłych, czyli 9,8 miliona osób.

Niestety pomimo kampanii antynikotynowych w Polsce umiera co roku z powodu palenia około 60 tysięcy osób, przy czym większość w wieku pełnej produktywności. Choroby spowodowane paleniem papierosów (głównie nowotwory złośliwe, choroby serca i naczyń oraz nienowotworowe choroby płuc) stanowią znaczną część kosztów świadczeń zdrowotnych i jeśli nie doprowadzają do śmierci, to powodują częściową lub znaczną niepełnosprawność. Fakty te skłaniają do przeprowadzania szeroko zakrojonych akcji prewencyjnych, mających na celu zapobieganiu narażaniu na dym tytoniowy. Jest to jeden z

najważniejszych i najpilniejszych priorytetów ochrony zdrowia w Polsce, jednak ze względu na złożone uwarunkowania, w tym ekonomiczne, należy do zadań najtrudniejszych do zrealizowania. Należy zwrócić uwagę, że cytowane badania GATS nie dotyczyły dzieci i młodzieży oraz, że większość palaczy deklaruje chęć rzucenia palenia [2].

1.1. Skutki zdrowotne palenia tytoniu

Palenie tytoniu jest najważniejszym czynnikiem ryzyka występowania chorób sercowo-naczyniowych [3]. Poza wymienionymi chorobami palacze częściej chorują na przewlekłe zapalenie oskrzeli, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP), rozedmę płuc oraz zaburzenia płodności. Wciąż poważnym problemem jest palenie tytoniu wśród ciężarnych kobiet. Palenie w czasie ciąży może prowadzić do wystąpienia wad rozwojowych u płodu, częstszych poronień, a także zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu nagłej śmierci niemowląt [4]. Na całym świecie koszty leczenia chorób spowodowanych przez palenie tytoniu sięgają miliardów dolarów rocznie. Wiele osób chce zerwać z nałogiem nikotynizmu, próbując różnych metod. Niestety większość prób jest nieudana. Stale poszarzająca się wiedza, stwarza nowe możliwości w walce z nałogiem.

1.2. Działanie toksyczne dymu tytoniowego

Niektóre składniki dymu mogą działać już w jamie ustnej i górnych drogach oddechowych, inne wchłaniają się z płuc i mają wpływ na cały organizm. Dym tytoniowy wpływa niekorzystnie na masę ciała, długość życia oraz na układy: oddechowy, trawienia, krążenia, rozrodczy, czy odpornościowy [5]. Dowiedziono, że dym tytoniowy wywiera szereg niepożądanych zmian na organizm człowieka. Jest przyczyną wystąpienia wielu chorób, a palenie wpływa negatywnie prawie na wszystkie narządy pogarszając stan zdrowia palaczy czynnych, jak i biernych.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zakwalifikowała dym tytoniowy jako bezpośredni kancerogen ludzki, o udowodnionych **właściwościach rakotwórczych** [6]. Ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych u palaczy uzależnione jest od stopnia ekspozycji na związki kancerogenne zawarte w dymie tytoniowym oraz od uwarunkowań osobniczych, wliczając predyspozycje genetyczne. Pierwszym nowotworem, który łączony był z paleniem tytoniu był nowotwór płuc. Jest on najczęstszym nowotworem występującym u palaczy. Około 90% zgonów z powodu raka płuc związany jest z paleniem tytoniu [7]. Istnieje ścisła zależność pomiędzy bezpośrednim kontaktem składników dymu z nabłonkiem pęcherzyków płucnych a procesem nowotworowym [8]. Kolejnym najczęstszym

nowotworem występującym u palaczy czynnych jest rak krtani. Jest to również związane z bezpośrednim kontaktem na kancerogeny występujące w dymie tytoniowym. Palenie tytoniu związane jest również z innymi nowotworami [9].

Badania wykazują również związek palenia tytoniu z występowaniem **chorób układu sercowo-naczyniowego**. To właśnie choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zgonów palaczy. Palacze najczęściej chorują na chorobę wieńcową, zawał mięśnia sercowego, miażdżycę i niektóre postacie nadciśnienia [10].

Kolejnym bardzo narażonym układem jest **układ oddechowy**. Nienowotworowymi chorobami atakującymi układ oddechowy są: przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), rozedma płuc z towarzyszącym zapaleniem oskrzeli i oskrzelików [11].

Dym tytoniowy wywiera też negatywny wpływ na **układ pokarmowy**. Powoduje zapalenie ożębnej, występowanie częstszych owrzodzeń żołądka u osób zakażonych *Helicobacter pylori* [12], czy zapalenie jelita grubego objawiające się jako choroba Crohna, natomiast u niepalących narażonych na bierne palenie powoduje wrzodziejące zapalenie jelita grubego. U palaczy mogą również wystąpić biegunki, zaburzenia perystaltyki jelit czy utrata apetytu.

Działając na **układ nerwowy** dym tytoniowy powoduje osłabienie działania receptorów zmysłów: wzroku, słuchu, węchu, dotyku, czy smaku. Może powodować osłabienie słuchu, w niektórych przypadkach może powodować całkowitą głuchotę [13,14].

Wolne rodniki znajdujące się w dymie tytoniowym mogą doprowadzać do procesów neurodegeneracyjnych i nasilać objawy choroby Alzheimera, Parkinsona, Huntingtona, czy stwardnienia zanikowego bocznego [15-17].

Palenie tytoniu wpływa również na **układ rozrodczy**. U kobiet może powodować ryzyko niepłodności, zwiększa prawdopodobieństwo występowania poronień i przedwczesnych porodów. Niekorzystnie wpływa na stan noworodka [18]. U mężczyzn może powodować impotencję. Pogarsza też jakość spermy [19].

Przykładowe związki toksyczne występujące w dymie papierosowym i ich działanie na organizm człowieka przedstawiono w Tabeli I.

Tabela I. Związki toksyczne występujące w dymie tytoniowym oraz ich działanie na organizm człowieka.

Grupa związków	Przykłady	Działanie	Źródło
Związki karbonylowe	formaldehyd acetaldehyd akroleina aldehyd octowy	cytotoksyczne, kancerogenne, drażniące, powodują obrzęk płuc, zapalenie skóry	[20-23]
Lotne związki organiczne (LZO)	benzen toluen anilina	kancerogenne, uszkodzają układ krwiotwórczy, neurotoksyczne, drażniące	[24, 25]
Nitrozoaminy	N' -nitrozonornikotyna (NNN) 4-(metylonitrozoamino)-1-(3- pirydylo)-l-butanon (NNK) N'-nitrozoetylometyloamina	kancerogenne	[25]
Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne	benzo- α -piren benzo- α -antracen dibenzo- α -antracen	kancerogenne	[25]
Wolne rodniki	rodnik metylowy rodnik hydroksylowy tlenek azotu	kancerogenne, degradacja DNA, rozwój chorób otępiennych	[25]
Gazy toksyczne	tlenek węgla siarkowodór amoniak dwutlenek siarki cyjanowodór	tworzenie karboksyhemoglobiny drażniące, kancerogenne	[24]
Inne	kadm ołów rtęć disiarczek węgla	kancerogenne, neurotoksyczne uszkadza układ krwiotwórczy, hepatoksyczne, neurotoksyczne, depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)	[24]

1.3 Nikotyna – substancja odpowiedzialna za uzależnienie od tytoniu

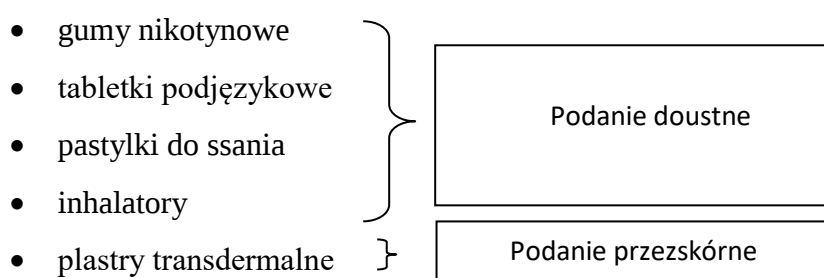
Nikotyna jest alkaloidem pirydynowym naturalnie występującym w roślinach z rodziny Solanaceae (Psiankowate). Najwięcej nikotyny znajduje się w *Nicotiana tabacum* – Tytoń szlachetny oraz w *Nicotiana rustica* – Tytoń bakun [26]. Jest agonistą receptorów nikotynowych. Nikotyna zażyta w małych dawkach wiąże się z nikotynowymi receptorami cholinergicznymi (nChRs), powodując objawy stymulacji adrenergicznej [27]. Nikotyna nie jest kancerogenna i nie powoduje chorób odtytoniowych [28-30].

Nikotyna odpowiada za uzależnienie palaczy tytoniu. Ponad połowa palących Polaków próbowało lub ma zamiar zerwać z nikotynizmem. Zdecydowana większość tych prób kończy się niepowodzeniem [2]. Pokazują to jak silne uzależnienie powoduje nikotyna. Nikotyna konkuruje z acetylocholiną o wiązanie się z nChRs, a gdy się z nimi połączy pobudza szlak mezolimbiczny, zwiększając uwalnianie dopaminy w jądrze półleżącym oraz aktywując mechanizm nagrody [27]. Badania wykazały, że u palaczy tytoniu występuje wzrost liczebności receptorów nChRs nawet 300% w porównaniu do osób niepalących. Świadczy to o tym, że u osób uzależnionych od nikotyny zachodzi resyntetyzacja tych receptorów [31]. Nikotyna również powoduje uwolnienie innych neurotransmiterów do przestrzeni międzysynaptycznej, takich jak acetylocholina, norepinefryna, dopamina czy β -endorfiny, które wzmacniają odczuwanie przyjemności podczas palenia tytoniu.

2. Nikotynowa terapia zastępcza

U osób próbujących rzucić palenie pojawia się zespół abstynencki, który może utrzymywać się nawet do trzech tygodni, charakteryzujący się zwiększoną drażliwością, zaburzeniami snu oraz zwiększona agresją. Symptomy te ustają po podaniu nikotyny [27]. Stąd jedna z podstawowych metod leczenia uzależnienia od nikotyny, czyli Nikotynowa Terapia Zastępcza (NTZ), polega na dostarczaniu nikotyny w kontrolowanych dawkach. NTZ ma za zadanie łagodzić objawy abstynenckie, takie jak: drażliwość, niepokój, gniew czy trudności w koncentracji. Palacz, który przestaje palić papierosy konwencjonalne, rekompensuje dawkę nikotyny z preparatów NTZ. Następnie stopniowo zmniejsza dawki nikotyny, aż do całkowitego jej odstawienia.

W aptekach dostępnych jest kilka postaci farmaceutycznych NTZ. Ze względu na miejsce podania nikotyny można je podzielić na doustne i transdermalne. Są to:



Ta forma walki z nikotynizmem zwiększa szansę palacza na zerwanie z nałogiem i utrzymanie abstynencji [32]. Nikotyna z NTZ jest dostarczana bez związków toksycznych występujących w papierosach, stąd ryzyko wystąpienia chorób odtytoniowych zdecydowanie się zmniejsza.

Jedną z form NTZ jest inhalator składający się z plastikowego ustnika z wymienialnym wkładem impregnowanym 10 mg nikotyny oraz mentolem jako środkiem zapachowym. Inhalator spełnia szereg restrykcyjnych norm przewidzianych dla produktów leczniczych, w tym norm dopuszczających zanieczyszczenia potencjalnie szkodliwymi substancjami [33].



Ryc. 1. Inhalator Nicorette wraz z wkładami.

Preparaty NTZ dostępne są również w plastrach, tabletkach podjęzykowych, pastylkach do ssania czy donosowych sprayach. Nie wszystkie formy dostarczania nikotyny są jednakowo wygodne w użyciu czy zachowaniu dyskrecji przez pacjenta.

Dodatkowo w zależności od ilości wypalanych papierosów należy zastosować odpowiednią dawkę środków NTZ oraz częstotliwość, która pozwoli na skuteczną walkę z nałogiem palenia papierosów.

Jednak należy zwrócić uwagę, iż wszystkie preparaty NTZ są bezpieczne. Mają status wyrobu medycznego. Nie stanowią zagrożenia dla osób z chorobami sercowo-naczyniowymi. Nikotyna w NTZ zazwyczaj dostarczana jest wolniej i utrzymuje się dłużej we krwi niż podczas palenia papierosów.

3. Elektroniczny papieros

Elektroniczny papieros zwany inaczej e-papierosem został wynaleziony i opatentowany w Chinach. Sprzedawany jest w większości krajów na całym świecie i cieszy się rosnącą popularnością wśród osób próbujących rzucić lub ograniczyć palenie [34,35]. Jest to urządzenie elektryczne, zasilane na baterię, które ma imitować zwykłego papierosa wyglądem, smakiem, zawartością nikotyny oraz symulować konwencjonalne palenie tytoniu. Produkt ten pozwala na naśladowanie odruchów jak przy zwykłym paleniu tytoniu. Według osób rzucających palenie, brak czynnika behawioralnego palenia jest dużą wadą w takich produktach zawierających nikotynę jak gumy do żucia czy plastry transdermalne [36-38].

Jednym z głównym powodem korzystania z e-papierosów jest zaprzestanie lub ograniczenie palenia tytoniu, co ma zmniejszyć negatywne skutki zdrowotne dla palaczy. Jednak jest to stosunkowo nowy produkt na rynku, który nie został dokładnie przebadany i istnieje ryzyko, że może być szkodliwy dla zdrowia przy długotrwałym stosowaniu. Możliwość korzyści czy też negatywnych skutków stosowania e-papierosów są przedmiotem dyskusji w różnych organizacjach m.in. Agencji do spraw Żywności i Leków FDA, WHO oraz naukowców z różnych państw. Badania e-papierosów są ograniczone ze względu na stosunkowo krótki czas jaki upłynął od ich wprowadzenia na rynek. W wielu krajach nie ma przepisów prawnych regulujących wymogi jakościowe oraz normy bezpieczeństwa, jakie powinny spełniać e-papierosy. Politycy wielu państw zastanawiają się w jaki sposób uregulować prawnie ten produkt.

W przeciwieństwie do konwencjonalnych papierosów w e-papierosach zamiast procesu spalania tytoniu następuje zjawisko waporyzacji roztworu nikotyny. Jest to proces zachodzący w atomizerze, podczas którego przetworzona i oczyszczona nikotyna z liści tytoniu zawieszona najczęściej w roztworze nośnika (tak zwany liquid), pod wpływem temperatury przechodzi w mgiełkę (następuje waporyzacja). Urządzenie korzysta z ciepła, generowanego przez atomizer, które służy do ogrzania liquidu, by przeprowadzić go w postać aerozolu. Nikotyna obecna w tak wygenerowanym aerozolu dostaje się do jamy ustnej i płuc, gdzie powinna ulegać wchłonięciu do krwioobiegu [39].



Rycina 2. Generacje elektronicznego systemu dozującego nikotynę

Firmy zajmujące się dystrybucją e-papierosów reklamowały swój produkt jako całkowicie wolny od substancji szkodliwych, mogący być idealną pomocą w zrywaniu z nałogiem palenia tytoniu. WHO nie dysponuje żadnymi naukowymi dowodami na bezpieczeństwo i skuteczność e-papierosów, jednak nie odrzuca możliwości uznania papierosów elektronicznych za użyteczny środek wspomagający zrywanie z nałogiem nikotynowym. Należy przeprowadzić badania, co udowodni lub zaprzeczy braku szkodliwości palenia e-papierosów” [40]. Douglas Bettcher, dyrektor prowadzonej przez WHO Inicjatywy na rzecz Wolności od Tytoniu (Tobacco Free Initiative) stwierdził, że dopiero przeprowadzenie badań klinicznych i analizy toksyczności pozwoli uznać e-papierosa za możliwą metodę nikotynowej terapii zastępczej [41].

Z drugiej strony przegląd literatury dostarcza także informacji o braku skuteczności elektronicznych systemów dozujących nikotynę w procesie rzucania palenia. Grana et al. opublikowali wyniki badań ankietowych, w których udział wzięło 949 e-palaczy. Po roku powtórzono badanie. Zaobserwowano brak wpływu używania ENDS na ograniczenie liczby palonych papierosów [42].

Przytoczone dane są rozbieżne. W chwili obecnej nie ma jednoznacznych badań świadczących o zasadności zastosowania ENDS jako alternatywy dla nikotynowej terapii zastępczej. Jednak trzeba również zwrócić uwagę na dynamiczny rozwój elektronicznych

papierosów. Do sprzedaży trafiają ciągle nowe modele, które mogą generować aerozol w innych warunkach niż badane do tej pory modele.

Dane literaturowe wskazują, że zastąpienie konwencjonalnego papierosa ich elektronicznymi substytutami może powodować znaczne ograniczenie narażenia na odtytoniowe związki toksyczne (około 150 razy mniej związków toksycznych). Jednak nie oznacza to, że e-papierosy są bezpieczne. Rozsądne byłoby stwierdzenie, że stosowanie e-papierosów jest mniej szkodliwe niż palenie papierosów. Potwierdzenie tej hipotezy wymaga jednak dalszych, długoletnich kompleksowych badań klinicznych osób stosujących elektroniczne papierosy.

.

LITERATURA

1. WHO Report http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_full_2008.pdf.
2. GATS Report http://www.who.int/tobacco/surveillance/en_tfi_gats_poland_report_2010.pdf.
3. Chmiel-Poleć Z, Cybulska I. Smoking and other risk factors of cardiovascular diseases, connected with arteriosclerosis among youth. *Przegl Lek* 2008; 65 (10): 437-45.
4. Pirogowicz I, Joniec Ł, Guzikowski W, Gwiazda E. Influence of smoking cigarettes on the development of the child and its health condition. *Przegl Lek* 2008; 65 (10): 427-31.
5. Ochmański W. Dlaczego palenie papierosów jest szkodliwe dla zdrowia i środowiska. http://www.tenjaras.webpark.pl/publikacje/dlaczego_palenie.pdf.
6. International Agency for Research on Cancer (IARC): Evaluation of the carcinogenic risks to Humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monographs. Lyon 2004; 83.
7. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004.
8. Smith DR, Beh EJ. Hirayama, passive smoking and lung cancer: 30 years on and the numbers still don't lie. *Public Health* 2011; 125 (4): 179-81.
9. Strycharz M, Polz-Dacewicz M, Gołabek W, Świetlicki M, Kupisz K. Tobacco smoking as a risk factor for oral cancer. *Przegl Lek* 2008; 65 (10): 446-50.
10. Duda G, Wróbel J, Przysławski J. Tobacco smoking and frequency of arterial hypertension in students of Poznan universities. *Przegl Lek* 2008; 65 (10): 458-61.
11. Targowski T, Jahnz-Rozyk K, From S, Plusa T. Zależność pomiędzy stopniem ciężkości choroby, wskaźnikiem palenia tytoniu i wiekiem chorych a bezpośrednimi kosztami leczenia zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w szpitalu. *Pneumonol Alergol Pol.* 2005; 73 (1): 32-5.
12. Chen T.S, Lee Y.C, Li F.Y, Chang F.Y. Smoking and hyperpepsinogenemia are associated with increased risk for duodenal ulcer in Helicobacter pylori-infected patients. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (8): 699-703.
13. Cekiera C. Tytoń. Uzależnienia. Fakty i Mity. Lublin: Wyd. Gaudium; 2005.
14. Tamaki Y, Araie M, Nagahara M, Tomita K. Acute effects of cigarette smoking on tissue circulation in human optic nerve head and choroid-retina. *Ophthalmology* 1999; 106 (3): 564-9.
15. Vainiotalo S, Vaaranrinta R, Tornaues J, Aremo N, Hase T, Peltonen K. Passive monitoring method for 3-ethenylpyridine: a marker for environmental tobacco smoke. *Environ Sci Technol* 2001; 35 (9): 818-22.
16. Scott W.K, Zhang F, Stajich J.M, Scott B.L, Stacy M.A, Vance J.M. Family-based case-control study of cigarette smoking and Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64 (3): 442-7.
17. Sabbagh M.N, Tyas S.L, Emery S.C, Hansen L.A, Alford M.F, Reid R.T, Tiraboschi P, Thal L.J. Smoking affects the phenotype of Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 64 (7): 1301-3.
18. Wpływ palenia tytoniu na żeński układ rozrodczy. Warszawa: Centrum Onkologii 2001.
19. Wronka I, Schmager J, Czapla B, Szydło M. Genotoksyczne działanie dymu tytoniowego. [W:] Malinowski A, Tatarczuk J, Sienkiewicz R, red. Ontogeneza i promocja zdrowia w aspekcie medycyny, antropologii i wychowania fizycznego. Zielona Góra: Uniwersytet Zielonogórski 2002.
20. Balharry D, Sexton K, Berube KA. An in vitro approach to assess the toxicity of inhaled tobacco smoke components: Nicotine, cadmium, formaldehyde and urethane. *Toxicology* 2008; 244: 66-76.
21. Salaspuro VJ, Hietala JM, Marvola ML, Salaspuro MP. Eliminating carcinogenic acetaldehyde by cysteine from saliva during smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 146-9.
22. Truong D, Hindmarsh W, O'Brien P.J. The molecular mechanisms of diallyl disulfide and diallyl sulfide induced hepatocyte cytotoxicity. *Chem Biol Interact* 2009; 180 (1): 79-88.
23. Florek E. Poradnik Aptekarski 2006: 6.

24. Florek E. Analiza naukowych dowodów wpływu wymuszonego "biernego palenia" na zdrowie. Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie, Warszawa, 2000; 3-10.
25. Basior A. Ocena prenatalnego narażenia na kancerogenne N-nitrozoaminy dymu tytoniowego. Rozprawa doktorska. Poznań: 2010; oai:www.wbc.poznan.pl:134341
26. Karthikeyan R, Manivasagam T, Anantharaman P, Balasubramanian T, Somasundaram ST. Chemopreventive effect of *Padina boergesenii* extracts on ferric nitrilotriacetate (Fe-NTA)-induced oxidative damage in Wistar rats. *J App Phycol* 2011; 23 (2): 257-63.
27. Seńczuk W. Toksykologia. Warszawa; PZWL; 2002: 839.
28. Kostowski W. Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. PZWL; Warszawa 2001.
29. Luty J. Nicotine addiction and smoking cessation treatments. *Adv Psychiatr Treat* 2002; 8: 42-8.
30. Hoffman G, Hoffman I. The changing cigarette, 1950-1955. *J Toxicol Environ Health* 1997; 50: 307-64.
31. Smith C.J, Livingston S.D, Doolittle D.J. An international literature survey of IARC group I carcinogens reported in mainstream cigarette smoke. *Food Chem Toxicol* 1997; 35: 1107-30.
32. Perry DC, Davila-Garcia MI, Stockmeier CA, Kellar KJ. Increased nicotinic receptors in brains from smokers: membrane binding and autoradiography studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 1545-52.
33. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD000146.
34. Etter JF. Electronic cigarettes: a survey of users. *BMC Public Health* 2010; 10: 231.
35. Cahn Z, Siegel M. Electronic cigarettes as a harm reduction strategy for tobacco control: a step forward or a repeat past mistakes? *J Public Health Policy* 2011; 32 (1): 16-31.
36. Rose J., Behm F. Effects of low nicotine content cigarettes on smoke intake. *Nicotine Tob Res* 2004; 6 (2), 309-19.
37. Vansickel AR, Cobb CO, Weaver MF, Eissenberg T. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic "cigarettes". Nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19 (8): 1945-53.
38. Etter JF, Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction* 18 Mai 2011; doi:10.1111/j.1360-0443.2011.035505.x.
39. Dworniczak M. Poradnik dla początkujących użytkowników e-papierosa. Poznań 2010.
40. <http://e-papierosy.phorum.pl/viewtopic.php?p=7676>. dostęp: 16.03.2011.
41. <http://wuw.roik.pl/tag/palenie-papierosow/>. dostęp: 21.03.2021.
42. Grana RA, Popova L, Ling PM. A longitudinal analysis of electronic cigarette use and smoking cessation. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (5): 812-813.