

**Paweł Krawczyk¹, Rodryg Ramlau², Justyna Błach^{1,3}, Robert Kieszko¹,
Kazimierz Roszkowski-Ślisz⁴, Tomasz Kucharczyk¹, Stanisław Kieszko⁵, Janusz Milanowski¹**

¹Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁴III Klinika Chorób Płuc i Onkologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

⁵Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

Czynniki ryzyka i profilaktyka pierwotna raka płuca. Leczenie chorych uzależnionych od palenia tytoniu

Risk factors and primary prevention of lung cancer. Cessation of cigarette addiction

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Krawczyk P, Ramlau R, Błach J, et al. Risk factors and primary prevention of lung cancer. Cessation of cigarette addiction. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2021.0011.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii
i Alergologii, Uniwersytet Medyczny
w Lublinie

e-mail: krapa@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Mimo poznania czynników ryzyka raka płuca, pozostaje on główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych w krajach wysokorozwiniętych. Powodem tego zjawiska jest narastające zanieczyszczenie środowiska naturalnego oraz przede wszystkim trudności w eliminacji nałogu palenia tytoniu. W polskich dużych aglomeracjach miejskich narażenie na pyły zawieszane zawierające na swojej powierzchni węglowodory oraz na lotne węglowodory, tlenki azotu i siarki stale wzrasta. Co więcej prawie 25% polskiej populacji pali papierosy, a eliminacja nałogu palenia za pomocą psychoterapii, nikotynowej terapii zastępczej i farmakoterapii bywa nieskuteczna. W pracy tej wykazujemy, że wykorzystanie innych niż papierosy produktów spalających tytoń (np. cygara czy fajki) oraz marihuanę jest równie niebezpieczne dla zdrowia co klasyczne papierosy. Pojawiły się też inne produkty zawierające nikotynę: e-papierosy i systemy podgrzewające tytoń. Produkty te powodują także silne uzależnienie od nikotyny, ale powstające w nich aerozole zawierają mniej substancji toksycznych w porównaniu do dymu papierosowego. Istnieją zatem przesłanki do stosowania tych produktów zamiast tradycyjnych papierosów u osób silnie uzależnionych od nikotyny w celu redukcji ryzyka zdrowotnego, w tym zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka płuca. Trzeba pamiętać, że jedynie całkowite zaprzestanie palenia oraz wykorzystywania produktów zawierających nikotynę skutecznie redukuje ryzyko zachorowania na raka płuca.

Słowa kluczowe: rak płuca, środowisko, palenie papierosów, zwalczanie palenia, e-papierosy, podgrzewacze tytoniu

ABSTRACT

Despite the huge knowledge about the risk factors associated with lung cancer, this disease remains the leading cause of cancer deaths in highly developed countries. The reason for this phenomenon is the increasing pollution of the natural environment and, above all, the difficulties in eliminating the addiction to smoking. In large Polish urban agglomerations, the exposure to particulate matter containing hydrocarbons on its surface, to free hydrocarbons, nitrogen and sulfur oxides is constantly increasing. Moreover, almost 25% of the Polish population smoke cigarettes, and the elimination of smoking addiction through psychotherapy, nicotine replacement therapy and pharmacotherapy are sometimes ineffective. In this article, we show that the use of tobacco-burning products other than cigarettes (e.g., cigars or pipes) and products containing marijuana are as dangerous to health as classical cigarettes. Other nicotine-containing products have also appeared: e-cigarettes and tobacco heating systems. These products are highly addictive to nicotine, but the aerosols, that are produced by them, contain fewer toxic substances than cigarette smoke. Therefore, there are reasons to use these products instead of traditional cigarettes in people who are highly addicted to nicotine (after exhaustion of other treatment options) to reduce

health risks, including lung cancer risk. However, it must be evoked that only a complete smoking cessation and the use of nicotine-containing products could be effective in reducing the risk of lung cancer.

Key words: lung cancer, environment, smoking, smoking cessation, e-cigarettes, heat not burn products

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 3: 160-173

Wprowadzenie

Rak płuca jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u obu płci. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2018 roku rak płuca stanowił 16,1% rozpoznawanych przypadków nowotworów u mężczyzn (po raku prostaty występującym w 19,6% przypadków) oraz 9,3% diagnozowanych nowotworów u kobiet (po raku piersi, który stanowił 22,5% przypadków). W KRN oszacowano, że w roku 2020 odnotowano w Polsce 22°539 zachorowań na raka płuca (13°553 u mężczyzn i 8986 u kobiet). Natomiast Globocan działający pod patronatem Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC, *International Agency for Research on Cancer*) i Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*) oszacował liczbę nowych zachorowań na raka płuca w Polsce w roku 2020 na poziomie 29°509 (18°277 u mężczyzn i 11°232 u kobiet). Rak płuca pozostaje główną przyczyną zgonu z powodu nowotworów złośliwych w krajach wysokorozwiniętych. Z jego powodu umiera 28,2% mężczyzn i 17,5% kobiet chorych na nowotwory. Według Globocan liczba zgonów z powodu raka płuca wyniosła w Polsce w 2020 roku 27°444 chorych. Dla porównania drugą najczęstszą przyczyną zgonu u chorych na nowotwory był rak jelita grubego — zmarło na niego 9382 Polaków. Przyczyny tak dużej liczby zgonów z powodu raka płuca należy upatrywać w wysokiej zapadalności na ten nowotwór w związku z silnym narażeniem 1/4 naszej populacji na karcynogeny dymu tytoniowego oraz nadal bardzo złym rokowaniu (5 lat od rozpoznania przeżywa mniej niż 20% chorych) [1, 2].

Jak wynika z powyższych danych, konieczne jest prowadzenie intensywnych programów zapobiegania rakowi płuca. Jednym z nich powinna być profilaktyka pierwotna zmierzająca do wyeliminowania nałogu palenia papierosów i narażenia na inne substancje karcynogenne. W ramach profilaktyki wtórnej należy rozwijać wykorzystanie niskodawkowej tomografii komputerowej w celu wykrycia wczesnych, bezobjawowych przypadków raka płuca w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia tej choroby (palacze tytoniu). Nie bez znaczenia jest także rozwój nowych, spersonalizowanych metod terapii (immunoterapia, terapie ukierunkowane molekularnie), które zwiększają szansę wyleczenia chorych po leczeniu radykalnym (zabieg operacyjny, chemioradioterapia) oraz znacząco wydłużają czas życia chorych na zaawansowaną postać nowotworu (nawet powyżej 5 lat).

Czynniki środowiskowe i zawodowe

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem uznaje zanieczyszczenie powietrza na zewnątrz mieszkań jako czynnik ryzyka raka płuca u ludzi. Dane dotyczące zanieczyszczenia powietrza wskazują, że zachorowalność na raka płuca wzrasta o 30–50% na obszarach o wysokim poziomie zanieczyszczenia powietrza w otoczeniu w porównaniu z obszarami o niższych poziomach [3, 4].

Pyły zawieszone (PM, *particulate matter*) mogą uszkadzać różne organy i powodować wiele chorób. Są klasyfikowane według wielkości cząstek: PM10 (cząstki o średnicy $\leq 10 \mu\text{m}$), PM2,5 (cząstki o średnicy $\leq 2,5 \mu\text{m}$), zwane również drobnymi cząstkami oraz PM0,1 (cząstki o średnicy $\leq 0,1 \mu\text{m}$), zwane również cząstkami ultradrobnymi. Narażenie na te cząstki ma różne skutki zdrowotne, które częściowo wynikają z tego, jak cząsteczki przemieszczają się w dolnych drogach oddechowych i jak wpływają na mechanizmy obronne płuc [5]. Zagrożenie dla zdrowia powodowane przez PM0,1 jest bardzo duże, ale ich dokładna rola w wielu chorobach pozostaje niejasna. Ich wysoka produkcja i szybka redystrybucja powodują, że przypadkowe narażenie jest powszechne w ogólnej populacji. Wiele wyników badań wykazało, że im mniejszy rozmiar cząsteczek, tym większy ich potencjał mutageny. Uznano, że najważniejszym czynnikiem rakotwórczym była całkowita powierzchnia zatrzymanych cząsteczek, chociaż ważne były również dawka, typ cząsteczek i czas ekspozycji. Wielkość cząsteczek zależy w dużej mierze od wielkości wewnętrznego rdzenia węglowego, na którym absorbowane są węglowodory i związki siarczanowe, odpowiedzialne za proces karcynogenezy [6, 7].

Odnotowano także dodatnią korelację między różnymi wskaźnikami zanieczyszczenia powietrza w pomieszczeniach a ryzykiem raka płuca. Uważa się, że zanieczyszczenie powietrza w pomieszczeniach jest czynnikiem ryzyka raka płuca zwłaszcza u niepalących kobiet oraz w krajach słabiej rozwiniętych. Zanieczyszczenie powietrza w pomieszczeniach jest związane ze spalaniem węgla w słabo wentylowanych domach, spalaniem drewna i innych paliw stałych (spalanie biomasy), a także z wytwarzaniem oparów z gotowania w wysokiej temperaturze przy użyciu nierafinowanych olejów roślinnych. Ponadto w szczelnych pomieszczeniach domów zbudowanych głównie na terenach wulkanicznych może dochodzić do gromadzenia radonu pochodzącego z gleby i wody. Radon jest promieniotwórczym gazem

szlachetnym odpowiedzialnym za największe narażenie ludzi na naturalne promieniowanie jonizujące. Przypuszcza się, że na niektórych terenach wdychanie radonu może być drugą po paleniu papierosów przyczyną raka płuca [8].

Ekspozycja na wiele czynników zawodowych niesie za sobą konsekwencje w postaci rozwoju chorób płuca, w tym raka płuca. Do najważniejszych zawodowych czynników rakotwórczych zalicza się azbest, krzemionkę, metale ciężkie i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne [9, 10]. Wszystkie formy azbestu (chryzotyl i amfibole, w tym krokidolit, amozyt i tremolit) są rakotwórcze, chociaż siła działania chryzotyłu jest mniejsza niż innych typów, prawdopodobnie ze względu na jego skuteczniejsze usuwanie z płuca. W wielu krajach słabo rozwiniętych narażenie zawodowe na azbest pozostaje powszechne [11, 12]. Związki chromu [VI] zwiększają ryzyko raka płuca u osób zatrudnionych przy produkcji chromianów, pigmentów chromianowych, platerów chromu i żelazochromu. Nie stwierdzono takiego ryzyka wśród pracowników narażonych wyłącznie na związki chromu [III]. Zwiększone ryzyko raka płuca wystąpiło też u pracowników narażonych na sole niklu oraz u zajmujących się produkcją akumulatorów kadmowych, w których wykorzystuje się stopy miedzi i kadmu. Wysokie narażenie na nieorganiczny arsen występuje głównie wśród pracowników zatrudnionych w hutnictwie. Podwyższone ryzyko raka płuca odnotowano także wśród osób narażonych na wysokie stężenia arsenu w wodzie pitnej [13]. Inne grupy o podwyższonym ryzyku narażenia na arsen to osoby zajmujące się obróbką futer (garbarze skór), producenci i osoby zatrudnione przy produkcji mieszanek do czyszczenia (kąpieli) futer owczych i pestycydów oraz pracownicy winnic [14]. Także wśród chorych na krzemicę odnotowywano zwiększone ryzyko raka płuca. Wiele badań dotyczyło pracowników narażonych na kontakt z krzemionką krystaliczną w odlewniach, garncarstwie, ceramice, górnictwie ziemi okrzemkowej, cegielni i cięciu kamienia [15].

Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne to złożona i ważna grupa związków chemicznych powstających podczas spalania materiału organicznego. Podwyższone ryzyko raka płuca odnotowano w kilku branżach i zawodach związanych z narażeniem na wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, takich jak produkcja aluminium, zgazowanie węgla, produkcja koksu, odlewnictwo żelaza i stali, destylacja smoły, pokrywanie dachów i czyszczenie kominów. Zaproponowano również wzrost ryzyka raka płuca u osób zatrudnionych w kilku innych gałęziach przemysłu, w tym w wydobywaniu oleju łupkowego, impregnacji drewna, produkcji pokryć dachowych i produkcji elektrod węglowych [16].

Spaliny samochodowe i inne silniki spalinowe stanowią ważną grupę mieszanin wielopierścieniowych

węglowodorów aromatycznych, ponieważ w znacznym stopniu przyczyniają się do zanieczyszczenia powietrza. Narażenie zawodowe na spaliny z silników Diesla jest powszechne i kwestia jego rakotwórczości była przedmiotem wielu badań epidemiologicznych w ostatnich latach. Chociaż wyniki są sprzeczne, wiele ocen wydaje się potwierdzać, że wysokie narażenie zawodowe na spaliny z silników Diesla przez dłuższy czas może być związane ze zwiększonym ryzykiem raka płuca.

W ramach projektu SYNERGY zebrano informacje dotyczące zawodu i palenia tytoniu u 13 304 chorych na raka płuca i 16 282 osób zdrowych z 11 badań przeprowadzonych w Europie i Kanadzie. Ekspozycja na olej napędowy była związana ze zwiększonym ryzykiem raka płuca z ilorazem szans (OR, *odds ratio*) równym 1,31 ($p < 0,01$) i zależała od czasu ekspozycji i dawki spalin [17, 18]. Dai i wsp. [19] badali związek między ekspozycją na spaliny silników Diesla a reakcją zapalną organizmu. Stwierdzono znaczący spadek stężeń białka zapalnego makrofagów beta (MIP-1 β , *macrophage inflammatory protein-1 beta*) i interleukiny 8 (IL-8, *interleukine 8*) we krwi u osób narażonych na spaliny, w porównaniu z grupą kontrolną. Obserwowano także niższe stężenia tych markerów wraz ze wzrostem ekspozycji na PM_{2,5}. Interleukina 8, MIP-1 β są chemokinami, które odgrywają ważną rolę w rekrutacji komórek immunokompetentnych do obrony immunologicznej i usuwania komórek nowotworowych [19].

Zanieczyszczenie powietrza to cicha epidemia. Jest to jednak zagrożenie, które można zminimalizować odpowiednimi działaniami. Zatrzymanie lub chociaż zmniejszenie zanieczyszczenia powietrza będzie skutkowało poprawą stanu zdrowia całej populacji. Profilaktyka raka płuca w tym zakresie powinna objąć kontrolę narażenia zawodowego, a także zanieczyszczenia powietrza w pomieszczeniach i na zewnątrz [20, 21].

Palenie tytoniu i innych substancji

Palenie tytoniu stanowi przyczynę 90% przypadków raka płuca u mężczyzn i 80% u kobiet. U palaczy tytoniu ryzyko zgonu wywołane rakiem płuca jest 30-krotnie większe niż u osób niepalących. W dymie papierosowym kryje się ponad 7 tysięcy związków chemicznych, w tym ponad 70 związków uznanych za karcynogenne [22]. Związki te powstają podczas spalania tytoniu zachodzącego na końcu papierosa, które odbywa się w temperaturze ponad 750°C oraz podczas pirolizy zachodzącej nieco głębiej w temperaturze 300–700°C. Ponadto w procesie spalania tytoniu na końcu papierosa dochodzi do rozgrzewania powietrza, które jest zasysane przez palacza poprzez pozostałą część papierosa. Dzięki swojej wysokiej temperaturze powietrze, przechodząc przez cały papieros, odparowuje nikotynę i inne sub-

stancje lotne zawarte w papierosie. Mieszanka ta trafia aż do pęcherzyków płucnych, a następnie wchłania się do krwioobiegu palacza. Znajdują się w niej 93 związki toksyczne (HPHC, *harmful or potentially harmful constituent*) opisane przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 2012 roku, wywołujące 5 najpoważniejszych konsekwencji zdrowotnych palenia tytoniu (nowotwory, choroby układu krążenia, choroby układu oddechowego, zaburzenia funkcji rozrodczych, uzależnienie). Do nowotworów tytoniozależnych, oprócz raka płuca, zalicza się raka krtani, gardła, przełyku, żołądka, jamy ustnej, nerek, pęcherza moczowego i trzustki. Jedną z głównych przyczyn przedwczesnej śmierci u osób palących papierosy jest przewlekła obturacyjna choroba płuc. Wśród chorób układu sercowo-naczyniowego wywołanych paleniem papierosów należy wymienić chorobę niedokrwienną serca, chorobę naczyń kończyn dolnych, chorobę naczyń mózgowych, nadciśnienie tętnicze. Liczba utraconych lat życia i niepełnosprawności u osób palących w porównaniu z niepalącymi wynosi 10. Zaprzestanie palenia zmniejsza ryzyko poważnych chorób, ale ryzyko raka płuca redukuje się o połowę dopiero po 10 latach od rzucenia nałogu [23, 24].

Do najgroźniejszych substancji występujących w bardzo wysokim stężeniu w dymie tytoniowym zalicza się: benzo(a)piren, nitrozoaminę, naftalen, piren, naftyloaminę, metanol, aceton, cyjanowodór, toluidynę, amoniak, uretan, arsen, kadm, polon, fenol, butan, chlorek winylu, dibenzoakrydynę, toluen, tlenek węgla. Substancją silnie uzależniającą jest nikotyna, dla której nie potwierdzono działania karcynogennego, chociaż ustalono, że jej metabolity działają silnie rakotwórczo (zostanie to opisane w rozdziale poświęconym e-papierosom). Głównymi czynnikami karcynogennymi dymu tytoniowego są policykliczne węglowodory aromatyczne oraz lotne N-nitrozoaminy, które w organizmie przekształcają się w metabolity o równie wysokiej toksyczności [25, 26].

Dowody epidemiologiczne szkodliwości palenia papierosów zaczęły pojawiać się w latach 50. XX wieku i dotyczyły powiązania palenia papierosów z występowaniem raka płuca i chorób układu krążenia [27]. W 1964 roku w Stanach Zjednoczonych ogłoszono wyniki badań retrospektywnych i prospektywnych, w których udowodniono 5- do 20-krotny wzrost ryzyka raka płuca u osób palących papierosy [28]. Odkąd zaczęto łączyć palenie papierosów z rakiem płuca i innymi chorobami, przemysł tytoniowy zaczął ograniczać zawartość szkodliwych substancji w ich wyrobach. Stopniowo dodawano filtry, modyfikowano je, umieszczając wewnątrz perforacje (małe przestrzenie w celu rozrzedzenia dymu), ponadto rekonstruowano tytoń oraz poprawiano jakość papieru i dodatków. Działanie te zmniejszyły zawartość nikotyny i substancji smolistych w dymie papierosowym,

który jednak nadal pozostał jedną z głównych przyczyn chorób cywilizacyjnych.

Porównanie skutków palenia papierosów z paleniem cygar i fajek jest dość trudne. Znaczącą rolę odgrywa tutaj budowa produktów i różny sposób ich używania, powodujący inną ekspozycję na dym. Pomijając wielkość, główną różnicą w budowie cygar i papierosów jest brak filtra. W papierosach materiałem owijającym tytoń jest papier, a w przypadku cygar jest to liść tytoniu, zwiększający ostateczną ilość uwalnianej nikotyny i substancji toksycznych. Dla porównania wypalenie jednego cygara dostarcza od 100 do 200 mg nikotyny, a jednego papierosa przeciętnie 8 mg. Oznacza to, że dym z jednego cygara zawiera przynajmniej taką ilość nikotyny, jaka jest w jednej paczce niefiltrowanych papierosów. Jednak inny sposób konsumpcji cygar powoduje, że dym zwykle pozostaje w ustach, a nie, jak w przypadku papierosów, jest inhalowany do płuc. Podobne zależności, jak w przypadku palenia cygar, występują także u użytkowników fajek i fajek wodnych. Trzeba zaznaczyć, że substancje lotne zdecydowanie lepiej wchłaniają się z płuc niż poprzez tkanki jamy ustnej, co tłumaczy większe stężenie substancji szkodliwych we krwi osób palących papierosy w porównaniu z palaczami cygar i fajek. Jednocześnie rak jamy ustnej i gardła jest znacznie częstszy u osób palących cygara niż u osób palących tradycyjne papierosy [29–32].

We wszystkich krajach wysokorozwiniętych istnieje prawodawstwo mające na celu eliminację palenia tytoniu ze społeczeństwa. W Polsce obowiązuje 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). Ustawa ta została uaktualniona 22 lipca 2016 roku. Wiele krajów przyjęło strategię *endgame*, mającą na celu całkowitą eliminację tytoniu ze społeczeństwa albo redukcję odsetka osób palących do 5% populacji. W pierwszej grupie znalazły się Szwecja, Irlandia i Nowa Zelandia (do 2025 roku), Dania i Finlandia (do 2030 roku) oraz Kanada i Szkocja (do 2035 roku). W drugiej grupie znajduje się Wielka Brytania i Francja. Polska ma stać się krajem wolnym od tytoniu do roku 2030.

Działanie karcynogenne substancji powstających podczas spalania konopi indyjskich zostało bardzo słabo zbadane. W zależności od gatunku konopie indyjskie zawierają ponad 420 substancji chemicznych, z których 61 to kannabinoidy. Ponad 2000 związków powstaje w wyniku pirolizy podczas palenia konopi i są one reprezentowane przez różne klasy związków chemicznych, w tym związki azotowe, aminokwasy, węglowodory, terpeny i proste kwasy tłuszczowe. Dym wytwarzany z marihuany zawiera także wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne o działaniu karcynogennym, jak i inne toksyczne produkty spalania. Są one podobne jak w dymie tytoniowym, ale sposób palenia konopi

indyjskich skutkuje wyższą ekspozycją na dym. Związek wystąpienia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z paleniem konopi indyjskich nie został jednak w pełni udowodniony, chociaż przewlekłe zapalenie oskrzeli (kaszel, duszność, odksztuszenie płwociny) jest często obserwowane w tej grupie osób. Wpływ palenia konopi indyjskich na ryzyko wystąpienia raka płuca został zbadany w grupie 49°321 mężczyzn w wieku 18–20 lat, podczas poboru do wojska w Szwecji w latach 1969–1970. Uczestnicy tego badania byli obserwowani do 2009 roku w ogólnokrajowych rejestrach medycznych, pod kątem wystąpienia u nich raka płuca. Analizy wykazały, że intensywne palenie konopi indyjskich istotnie wiązało się z ponad dwukrotnym wzrostem ryzyka raka płuca [OR = 2,12, 95% CI (*confidence interval*): 1,08–4,14] w ciągu 40-letniego okresu obserwacji [33–35].

Papierosy elektroniczne

E-papierosy to zróżnicowana grupa elektronicznych inhalatorów nikotyny zasilanych akumulatorem, obejmująca kilka tysięcy modeli. Urządzenie wywołuje zamianę roztworu inhalacyjnego znajdującego się w parowniku pod wpływem wysokiej temperatury (150–250°C) na wdychany przez użytkownika aerozol (zamiast dymu wdychanego przy paleniu papierosów). Roztwór inhalacyjny (*liquid*) składa się zazwyczaj z glikolu propylenowego, gliceryny, aromatów oraz nikotyny w różnym stężeniu (0–36 mg/ml). Dawniej parowniki były jednorazowe. Obecnie dostępne są także modele z płynem w parowniku, który może być uzupełniany po jego wyczerpaniu z pojemnika zapasowego. Z uwagi na zwykle niską zawartość nikotyny w e-papierosach, ich użytkownicy wykazują tendencję do częstego sięgania po e-papierosy. Nastąpiła ponadto moda na korzystanie z e-papierosów wśród młodzieży, co może prowadzić do uzależnienia od nikotyny, a następnie do sięgania po tradycyjne papierosy w wieku późniejszym. Szacuje się, że nawet 5% uczniów szkół podstawowych i ponad 20% uczniów szkół średnich ma regularny kontakt z e-papierosami. Ponadto używanie płynów do e-papierosów po kosztownym zakupie urządzenia jest tańsze niż zakup papierosów. Dlatego powstały regulacje prawne mające na celu ograniczenie dostępu do e-papierosów. Nie bez znaczenia jest też toksyczność pulmonologiczna e-papierosów oraz coraz częściej dyskutowany ich wpływ na występowanie nowotworów [36].

W art. 20 Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej (UE) z dnia 3 kwietnia 2014 roku w sprawie wyrobów tytoniowych (2014/40/UE) określono przepisy dotyczące papierosów elektronicznych sprzedawanych w UE. Dyrektywa określa maksymalne stężenie nikotyny w parownikach i pojemnikach wymiennych oraz wymaga podania składu płynu

wykorzystanego w e-papierosach z uwzględnieniem dokładnego stężenia nikotyny. Według Dyrektywy e-papierosy powinny być zabezpieczone przed dziećmi i łatwe w obsłudze, a także posiadać mechanizm umożliwiający ponowne napełnianie bez wycieków. Składniki e-papierosów muszą być wysokiej czystości, a e-papierosy powinny dostarczać wystandaryzowaną ilość nikotyny. W krajach UE obowiązkowe są ostrzeżenia zdrowotne dotyczące e-papierosów informujące konsumentów, że zawierają one nikotynę i nie powinny być używane przez osoby niepalące. Ulotka dołączona do e-papierosów powinna zawierać informacje o działaniach niepożądanych, które muszą być raportowane i właściwościach uzależniających. Istnieje zakaz reklamy e-papierosów w krajach UE [37]. Z kolei *Public Health England* stwierdziła, że korzystanie z wystandaryzowanych i certyfikowanych papierosów elektronicznych jest o 95% mniej szkodliwe niż palenie tradycyjnych papierosów [38, 39].

W sierpniu 2016 roku WHO zaleciła wprowadzenie zakazu korzystania z e-papierosów w pomieszczeniach lub tam, gdzie obowiązuje zakaz palenia [40]. Wynika to z możliwości narażenia osób niebędących użytkownikami tych produktów na działanie chemikaliów i aerozoli z e-papierosów.

W wielu krajach UE istnieją szczegółowe przepisy regulujące rynek e-papierosów. Niestety w Polsce dopuszczenie e-papierosów do sprzedaży jest niewystarczająco kontrolowane przez Biuro ds. Substancji Chemicznych powołane w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 roku (Dz.U. z 2015 r. poz. 1953). E-papierosy są dopuszczone do obrotu na terenie Polski na podstawie notyfikacji, czyli zgłoszenia przez producenta. Dlatego skład płynu w pojemnikach nie jest w żaden sposób kontrolowany. Stwarza to potencjalne ryzyko ingerencji w skład płynu (tzw. premiksy). Według polskiego prawodawstwa e-papieros nie jest wyrobem tytoniowym. Płyn zawierający nikotynę umieszczony w pojemniku zapasowym nie może przekraczać 10 ml lub w przypadku pojemników jednorazowego użytku 2 ml. Zawartość nikotyny w płynie nie może być większa niż 20 mg/ml. Płyn nie może zawierać witamin lub innych dodatków, które stwarzają wrażenie, że wyrób tytoniowy jest korzystny dla zdrowia, kofeiny lub tauryny, lub innych dodatków i związków pobudzających kojarzonych z energią i witalnością (np. dopalaczy) oraz dodatków, które w formie niespalonej mają właściwości rakotwórcze, mutagenne lub reprotoksyczne. Mimo tych ograniczeń w Polsce dostępnych jest kilkaset rodzajów płynów i e-papierosów pozbawionych odpowiedniej autoryzacji składu płynu [41].

W odróżnieniu od polskiego prawodawstwa, od 8 sierpnia 2016 roku FDA nakazała, żeby e-papierosy podlegały przepisom dotyczącym wyrobów tytoniowych. Podobnie jak w Unii Europejskiej, w USA zakazano sprzedaży e-papierosów nieletnim. Amerykańska FDA

zaklasyfikowała e-papierosy jako urządzenia do dostarczania substancji pobudzających i w związku z tym podlegają one regulacjom na mocy ustawy o żywności, lekach i kosmetykach (FDCA, *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*). Po wykryciu poważnych chorób układu oddechowego związanych z inhalacją niesprawdzonych substancji z e-papierosów, które spowodowały śmierć sześciu osób w USA, rząd tego kraju we wrześniu 2019 roku rozpoczął pracę nad wprowadzeniem całkowitego zakazu e-papierosów [42].

W kwietniu 2019 roku pojawiły się doniesienia o ciężkiej niewydolności oddechowej występującej z powodu uszkodzenia płuc u chorych używających e-papierosy w USA. Kolejni chorzy z tym zespołem pojawili się w Wielkiej Brytanii i Japonii [43, 44]. Do dnia 21 stycznia 2020 roku do amerykańskiego Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (CDC, *Centers of Disease Control and Prevention*) zgłoszono łącznie 2711 przypadków chorych poddanych hospitalizacji oraz 60 zgonów z powodu niewydolności oddechowej po użyciu e-papierosów [15]. Większość przypadków dotyczyło ludzi młodych. Użycie w płynach do e-papierosów tetrahydrokannabinolu (THC) zgłosiło 80% chorych, u około 55% chorych THC był dodany do produktów zawierających nikotynę, a 13% chorych zgłosiło wyłącznie używanie produktów zawierających nikotynę. Objawy niewydolności oddechowej rozwijały się w ciągu kilku dni do kilku tygodni od ekspozycji. Tetrahydrokannabinol jest organicznym związkiem chemicznym z grupy kannabinoidów i główną substancją psychoaktywną zawartą w konopiach indyjskich. W ramach dochodzenia prowadzonego w 2019 i 2020 roku CDC i FDA potwierdziły obecność THC w produktach do waporyzacji. Większość płynów do waporyzacji zawierała również znaczne ilości octanu witaminy E (tokoferol), który służył w ulicznej sprzedaży do rozcieńczenia aromatów i THC [45]. Wcześniej witamina E była używana w niskich stężeniach w płynach do e-papierosów (do 20% objętości wkładu lub w ogóle była zabroniona). Z powodu ograniczonej dostępności do nielegalnej marihuany, a także wysokiego popytu na tego rodzaju e-papierosy, nielegalni sprzedawcy używali około 50% lub więcej rozcieńczalników w płynach do e-papierosów [45]. Z tych względów należy uznać używanie e-papierosów, zwłaszcza pochodzących z niepewnego źródła, za ryzykowne.

Obawy dotyczące rakotwórczości e-papierosów wynikają zarówno z inhalacji nikotyny [46], jak i innych chemikaliów, które mogą znajdować się w aerozolach [42]. Interakcja nikotyny z nikotynowymi receptorami acetylocholino (nAChR, *nicotinic acetylcholine receptor*) aktywuje szlaki sygnałowe, które powodują wiele reakcji, takich jak zwiększona proliferacja i przeżycie komórek. Istnieją dowody z badań *in vitro* (hodowle komórek raka piersi, jelita grubego i płuca) i w modelach zwierzęcych (rak płuca), że nikotyna może odgrywać

rolę karcynogenną oraz może przyspieszać wzrost guza i sprzyjać tworzeniu się przerzutów [46]. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że nikotyna zwiększa proliferację komórek, wywołuje ich oporność na apoptozę, powoduje przejście nabłonkowo-mezenchymalne (EMT, *epithelial-mesenchymal transition*), co zwiększa migrację i inwazyjność komórek nowotworowych oraz indukuje neoangiogenezę [47]. Największe znaczenie dla progresji nowotworu wydaje się mieć proangiogenne działanie nikotyny, wynikające z aktywacji proliferacji komórek śródbłonka i zwiększania produkcji tlenu azotu, który jest silnym czynnikiem angiogennym. W wysokich stężeniach nikotyna uszkadza DNA i może wywoływać martwicę prawidłowych komórek, ale także powstanie nowych mutacji somatycznych i promocję procesu karcynogenezy przy spadku ekspresji genów supresorowych, takich jak *CHEK2* (*checkpoint kinase 2*) [48]. Ponadto w hodowlach *in vitro* (linie komórkowe raka płuca: H460 i A549) udowodniono, że nikotyna zmniejsza działanie antyproliferacyjne i proapoptotyczne wywierane przez cytostatyki i radioterapię, co może powodować gorszą odpowiedź na leczenie onkologiczne u chorych palących papierosy lub wykorzystujących inne produkty zawierające nikotynę. Efekt ten można zniwelować przez zastosowanie inhibitorów podjednostki alfa nAChR, na przykład α -bungarotoksyny. W hodowlach *in vitro* i w modelach zwierzęcych udowodniono, że produkty metabolizmu nikotyny wykazują bardzo silne działanie rakotwórcze. Są to N-nitrozonornikotyna (NNN), odpowiedzialna za występowanie nowotworów żołądka i przełyku oraz keton nitrozoaminowy (NNK), który jest jedną z najbardziej rakotwórczych substancji, a ponadto 4-(metylonitrozamino)-1-(3-pirydylo)-1-butanol (NNAL) — metabolit rakotwórczego NNK w płucach. Wszystkie te substancje wykryto w moczu osób palących tradycyjne papierosy i używających e-papierosy. Nikotyna może hamować przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną poprzez wpływ na prezentację antygeny i aktywność komórek dendrytycznych, wzrost produkcji cytokin prozapalnych i nasilenie stresu oksydacyjnego [48].

Ponadto istnieją dowody na to, że niektóre substancje znajdujące się w oparach z e-papierosów, takie jak formaldehyd i akroleina, niektóre dodatki smakowe, octan witaminy E, a nawet glikol propylenowy, mogą powodować uszkodzenie DNA i karcynogenezę lub działać drażniąco na drogi oddechowe, co może zwiększać ryzyko raka płuca, jamy ustnej i gardła. Ponieważ roztwory do e-papierosów zawierające nikotynę izolowaną z tytoniu, mogą zawierać zanieczyszczenia, takie jak tlenki nikotyny, kotynina, anabazyna, anatabina, miosmina, akroleina i beta-nikotyryna, a nawet w niewielkich ilościach toluen, oraz metale ciężkie, takie jak kadm, cyna, nikiel i ołów. Glikol propylenowy używany w e-papierosach może być zanieczyszczony glikolem dietylenowym

i ulegać reakcji do tlenku propylenu. Niektóre z tych substancji mogą tworzyć addukty z DNA, co prowadzi do mutacji aktywujących w onkogenach (najczęściej w genie *KRAS*) oraz mutacji dezaktywujących w genach supresorowych (najczęściej w genach *p53* i *RBI*). Należy jednak stwierdzić, że w porównaniu z tradycyjnym dymem papierosowym, poziomy substancji toksycznych zidentyfikowane w aerozolu z e-papierosów były od 10 do 450 razy niższe [48–55].

Mimo ryzyka karcynogenezy oraz uszkodzenia układu oddechowego związanego z używaniem e-papierosów, w raporcie z 2014 roku Głównego Chirurga Stanów Zjednoczonych (*Surgeon General of the United States*) stwierdzono, że nie ma wystarczających dowodów na karcynogenne działania samej nikotyny *in vivo* u ludzi. Zalecono natomiast dalsze badania nad tym, czy ekspozycja na nikotynę zawartą na przykład w e-papierosach nie powoduje zwiększonego ryzyka wystąpienia raka jamy ustnej i gardła, przełyku, płuca i trzustki [56]. Co więcej, konsekwencje zdrowotne wdychania aerozolu z e-papierosów nie są znane, ponieważ nie przeprowadzono żadnego rzetelnego badania bezpieczeństwa używania e-papierosów z uwagi na ich różnorodność i dużą liczbę producentów. Nie przebadano także dokładnie zawartości substancji niebezpiecznych w roztworach do e-papierosów ani nie określono ich dopuszczalnego stężenia [57]. Dlatego już w 2009 roku FDA wydała ostrzeżenie, że używanie e-papierosów może stanowić zagrożenie dla zdrowia [51]. Z kolei Wielka Brytania wprowadziła procedurę, w ramach której przebadane medycznie e-papierosy mogą być rejestrowane jako produkty lecznicze wskazane do redukcji zespołu abstynencyjnego w leczeniu nikotynizmu [58].

Systemy podgrzewania tytoniu

Urządzenia podgrzewające tytoń (HnB, *heat-not-burn*) podnoszą jego temperaturę do 200–350°C, uwalniając aerozol. Urządzenie składa się z ceramicznego ostrza z przewodami elektrycznymi podłączonymi do akumulatora z możliwością ładowania z zewnętrznego źródła prądu. Ostrze znajduje się wewnątrz rurki octanowej zakończonej ustnikiem z octanu celulozy. Polimerowy filtr ma za zadanie ochłodzić powstający aerozol. Sprasowany wkład tytoniowy wykonany jest z zawiesiny suszu tytoniowego, w tym w 70% z tytoniu oraz ze środków utrzymujących wilgoć (woda, gliceryna, glikol propylenowy) w celu wytworzenia aerozolu. W porównaniu z e-papierosami, systemy podgrzewania tytoniu podlegają bardziej rygorystycznym procedurom standaryzowania zawartości różnych substancji we wdychanym aerozolu [59, 60].

Systemy podgrzewania tytoniu nie podlegają tak jak e-papierosy Dyrektywie Parlamentu Europejskie-

go i Rady UE z dnia 3 kwietnia 2014 roku w sprawie wyrobów tytoniowych z uwagi na to, że pierwsze produkty HnB powstały w 2014 roku. Dlatego nie ma oficjalnego stanowiska unijnych agencji dotyczących HnB. W listopadzie 2020 roku został poddany dyskusji społecznej dokument mający na celu przeprowadzenie oceny i wprowadzenia regulacji dotyczących systemów podgrzewania tytoniu, ale także nowych przepisów regulujących dopuszczenie do sprzedaży e-papierosów [60].

W niektórych krajach UE istnieją wewnętrzne przepisy dotyczące produktów HnB. *Niemiecki Federalny Instytut Oceny Ryzyka* oraz *Holenderski Krajowy Instytut Zdrowia Publicznego i Środowiska* przeprowadziły odpowiednie badania, stwierdzając redukcję zawartości substancji toksycznych w aerozolu z urządzeń HnB w zakresie od 80% do 99% w stosunku do dymu papierosowego. Stwierdzono jednak, że używanie wyrobów tytoniowych do podgrzewania jest szkodliwe dla zdrowia, ale najprawdopodobniej niesie ono znacznie mniejsze ryzyko chorób niż palenie papierosów [61, 62]. *Public Health England* stwierdziła, że w porównaniu z papierosami wyroby tytoniowe do podgrzewania mogą wiązać się z mniejszym narażeniem użytkowników i osób postronnych na cząstki stałe oraz szkodliwe i potencjalnie szkodliwe związki chemiczne. Z kolei brytyjski *Committee on Toxicity (COT)*, stwierdził, że choć podgrzewane wyroby tytoniowe nadal są szkodliwe dla zdrowia, to najprawdopodobniej mniej groźne niż palenie tradycyjnych papierosów [38, 39, 63].

W Polsce produkty HnB podlegają, podobnie jak e-papierosy, rejestracji przez Biuro ds. Substancji Chemicznych. Jednak w odróżnieniu od papierosów elektronicznych rynek podgrzewaczy tytoniu jest lepiej kontrolowany. Tryb zgłoszenia podgrzewaczy do Biura wymaga autoryzacji (czyli nie tylko określenia składu aerozolu, ale również przedstawienia wyników badań dla każdego nowego urządzenia), a nie tylko notyfikacji, jak ma to miejsce w przypadku rejestracji e-papierosów. Dlatego w grudniu 2020 roku Biuro stwierdziło, że podobnie jak e-papierosy, systemy podgrzewające tytoń często są traktowane jako szansa na porzucenie palenia zwykłych papierosów. Deklaracje badanych, których ta sytuacja dotyczy, mogą wskazywać, że skuteczność systemów podgrzewających jest w tej kwestii znacznie wyższa niż e-papierosów, choć ze względu na małe liczebności grup badanych dane te wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach [41].

W październiku 2019 roku FDA wydała pierwszą w swojej historii decyzję o przyznaniu statusu zmodyfikowanego ryzyka (*modified risk order*) ośmiu wyrobom tytoniowym, które nie spalają tytoniu i nie wytwarzają dymu. Wyroby te były oparte na technologii *snus* (woreczki celulozowe zawierające sproszkowany, wilgotny tytoń, umieszczany najczęściej za górną wargą). Z kolei w lipcu 2020 roku, w ramach procedury MRTP

(*modified-risk tobacco product*), po trwającej blisko 4 lata analizie badań naukowych, FDA podjęła decyzję o autoryzacji pierwszego systemu podgrzewania tytoniu jako wyrobu tytoniowego zapewniającego mniejsze narażenie na działanie substancji szkodliwych i potencjalnie szkodliwych w porównaniu do klasycznych papierosów. Proces rejestracyjny uwzględniał stan wiedzy naukowej na temat tych wyrobów oraz dane producenta oraz niezależnych badaczy oraz uwagi podniesione w debacie publicznej [64, 65].

Zawartość substancji szkodliwych, w tym karcynogennych, w podgrzewaczach tytoniu jest zazwyczaj porównywalna do zawartości tych związków w certyfikowanych i wystandaryzowanych e-papierosach (jednak, jak opisano w poprzednim rozdziale, nie wszystkie płyny do e-papierosów mogą podlegać takiej kontroli). Zawartość nikotyny w produktach HnB wynosi 0,5–1,3 mg na wkład. W aerozolu znajdują się także glicerol, glikol propylenowy i woda. Ponieważ aerozol powstaje z prawdziwego tytoniu podczas jego podgrzewania do temperatury ponad 300°C mogą w nim znajdować się niewielkie ilości toksycznych substancji, takich jak: związki pochodzące z przemiany chemicznej nikotyny (analogicznie jak w e-papierosach), nitrozoaminy, benzen, benzo(a)piren, 4-aminobifenyl, akroleina, aceton, 2-butanon, metylglikol, pirydyna, hydroksyaceton, diacetyl, izopentan oraz liczne aldehydy (m.in. formaldehyd, aldehyd octowy, aldehyd propoionowy, aldehyd krotonowy, pentanal, benzaldehyd, heptanal, furfural). Jednak zawartość substancji toksycznych w aerozolu z produktów HnB pozostaje na poziomie 3–8% ich zawartości w dymie z tradycyjnych papierosów. Zawartość karcynogenów grupy 1 z listy IARC w aerozolach HnB jest zredukowana w porównaniu do dymu papierosowego o 97%, a karcynogenów identyfikowanych przez FDA — o 93%. Redukcja czynników uszkadzających układ oddechowy, sercowo-naczyniowy i zaburzających reprodukcję wynosi 92–94%. Stężenie tlenku węgla, pirenu, akrylonitrylu i aminoftalenów jest w aerozolach z produktów HnB zredukowane niemal do zera, co wiąże się między innymi ze znaczną redukcją zawartości karboksyhemoglobiny we krwi osób używających produktów HnB w porównaniu z palaczami tradycyjnych papierosów [66].

Ze względu na krótką obecność na rynku produktów HnB brakuje obserwacji retrospektywnych określających poziom redukcji zachorowalności na nowotwory tytoniozależne w porównaniu z paleniem tytoniu. Dlatego podjęto próby oszacowania karcynogenności aerozolu z produktu HnB na podstawie szczegółowych danych toksykologicznych. W pracy opublikowanej na łamach „Tobacco Control BMJ” siłę działania rakotwórczego określono jako mniejszą o co najmniej jeden rząd wielkości w porównaniu do dymu papierosowego [67]. Własną szczegółową ocenę ryzyka onkologicznego związanego z używaniem systemów podgrzewania tytoniu

przeprowadziły również instytucje publiczne w niektórych krajach. W badaniach przeprowadzonych przez Ministerstwo Zdrowia Japonii oraz Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego w Holandii ryzyko powstania nowotworu wskutek używania HnB oszacowano na około 10 razy mniejsze w porównaniu z paleniem papierosów, a redukcję skumulowanego narażenia na główne karcynogeny dymu tytoniowego na 10–25 razy mniejsze [68, 69]. Ryzyko indukcji nowotworu w przypadku ekspozycji biernej na aerozol z HnB oszacowano na mniejsze o około 3000 razy względem dymu papierosowego.

Istnieje wiele badań *in vitro*, na modelach zwierzęcych oraz u ludzi, które porównały wpływ substancji zawartych w aerozolu uzyskiwanego w trakcie podgrzewania tytoniu i substancji dymu tytoniowego. Zespół badaczy Instytutu Biologii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk wykazał znacznie większy efekt hamujący zużycie tlenu przez mitochondria komórek nabłonka oskrzeli poddanych w hodowli działaniu dymu papierosowego w porównaniu do aerozolu z urządzenia HnB. Ponadto dym papierosowy wywoływał znacznie silniejszy wpływ na fosforylację oksydacyjną i ekspresję genów biorących udział w odpowiedzi na stres oksydacyjny w porównaniu do aerozolu z urządzenia HnB [70]. Ludicke i wsp. [71] w trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym wykazali większe zaburzenia metabolizmu lipidów [spadek stężenia cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) i wzrost stężenia frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) oraz triglicerydów], nasilenie stanu zapalnego (wzrost liczby białych krwinek, białka C-reaktywnego i cytokin prozapalnych), zaburzenie funkcji śródbłonna naczyń, krzepnięcia krwi, stresu oksydacyjnego (wzrost stężenia 8-epiprostaglandyny F2, 8-epi-PGF2), stężenia karboksyhemoglobiny u osób palących papierosy w porównaniu z używającymi produkty HnB. U osób, które zamieniły tradycyjne papierosy na produkty HnB po 6 miesiącach obserwacji dochodziło do poprawy wymienionych parametrów biochemicznych oraz funkcji układu oddechowego wyrażonej poprzez zwiększenie parametrów spirometrycznych, takich FEV₁ (*forced expiratory volume in 1 second*) [71].

Terapia uzależnienia od palenia tytoniu

Palenie tytoniu powoduje silne farmakologiczne uzależnienie od nikotyny i jest jednocześnie najważniejszym czynnikiem karcynogennym raka płuca. W razie spadku stężenia nikotyny we krwi pojawiają się kliniczne objawy odstawienia, co zmusza palacza do kontynuacji palenia tytoniu i tym samym do utrzymywania odpowiednich stężeń nikotyny we krwi. Po pewnym okresie palenia tytoniu wykształca się tolerancja na nikotynę, która powoduje konieczność przyjmowania coraz większych jej dawek w celu uzyskania odpowiedniego efektu. Tolerancja

powstaje na skutek zwiększenia aktywności enzymów metabolizujących nikotynę oraz poprzez zwiększenie liczby receptorów dla nikotyny w centralnym układzie nerwowym. Oprócz uzależnienia farmakologicznego palenie tytoniu powoduje uzależnienie behawioralne, na które składają się złożone czynniki psychologiczne, środowiskowe, kulturowe oraz społeczne [72].

Niefarmakologiczne metody leczenia uzależnienia od tytoniu obejmują trzy elementy. Pierwszym jest edukacja dotycząca szkodliwości palenia tytoniu prowadzona poprzez specjalistyczne konsultacje telefoniczne, broszury edukacyjne, programy radiowo-telewizyjne oraz w Internecie. Kolejnym etapem jest poradnictwo antytytoniowe prowadzone w gabinecie lekarskim, między innymi u lekarza rodzinnego oraz u specjalisty pulmonologa. Kluczem do prawidłowego prowadzenia poradnictwa antynikotynowego jest dokładny wywiad, za pomocą którego można ocenić stopień uzależnienia od nikotyny (w tym testy Schneidera i Fagerströma). Kwestionariusz Fagerströma składa się z 6 pytań dotyczących okresu od przebudzenia do wypalenia pierwszego papierosa, trudności z powstrzymaniem się od palenia w miejscach zakazanych, liczby wypalanych dziennie papierosów, stopnia trudności rezygnacji z pierwszego papierosa, pory dnia, w której wypala się więcej papierosów, palenia w czasie choroby. Maksymalna liczba punktów uzyskiwanych w teście Fagerströma wynosi 10. Suma punktów powyżej 6 świadczy o silnym stopniu uzależnienia od nikotyny i jest wskazaniem do leczenia zastępczego w trakcie rzucania palenia [72]. Na tej podstawie można zaplanować rodzaj najodpowiedniejszej porady lekarskiej i częstość kolejnych wizyt. Trzecim etapem leczenia uzależnienia jest terapia behawioralna, polegająca na kompleksowym poradnictwie lekarsko-psychologicznym i krótkich osobistych konsultacjach, obejmujących naukę eliminacji bodźców protytoniowych oraz techniki relaksacyjne i motywacyjne [72].

Farmakologiczne leczenie uzależnienia od nikotyny obejmuje nikotynową terapię zastępczą (NTZ), leki psychotropowe (bupropion) oraz antagonistów cholinergicznym receptorów nikotynowych (wareniklina i cytizyna). Nadal dyskusyjne jest wykorzystanie systemów podgrzewania tytoniu jako metody leczenia uzależnienia od palenia tytoniu [72].

Nikotynowa terapia zastępcza (NTZ) wprowadzona pod koniec lat 70. XX wieku, dostarcza do organizmu uzależnionego palacza nikotynę, co likwiduje ostre objawy zespołu odstawienia i zmniejsza liczbę receptorów nikotynowych ułatwiając pozostanie w abstynencji. Przed rozpoczęciem leczenia zastępczego należy upewnić się, że mamy do czynienia z uzależnieniem farmakologicznym na podstawie wyników kwestionariusza Fagerströma [72].

Dostępne są różne postaci NTZ: systemy transdermalne (plastry), gumi do żucia, pastylki do ssania,

tabletki podjęzykowe, aerosole i inhalatory doustne. Preparaty te są dostępne w Polsce bez recepty.

Plastry zapewniają stabilne stężenia nikotyny we krwi, ułatwiając zaprzestanie palenia, ale w trakcie ich stosowania, w przypadku wystąpienia uczucia głodu nikotynowego, konieczne jest doraźne stosowanie preparatów doustnych. Nikotyna zawarta w plastrze stopniowo przenika przez skórę i tkankę podskórną do krwi i do mózgu. Plastry występują w różnych dawkach (7, 14 i 21 mg nikotyny w plastrach 24-godzinnych oraz 5, 10 i 15 mg w plastrach 16-godzinnych). Nakleja się je na suchą i nieowłosioną skórę, na górnej części ciała (klatka piersiowa, plecy, ramiona). Aby zmniejszyć ryzyko miejscowej reakcji skórnej, pacjent powinien zmieniać miejsce aplikacji plastra. Plastry nikotynowe są zasadniczo dobrze tolerowane, szczególnie u najbardziej uzależnionych od nikotyny. Pełna kuracja trwa zazwyczaj około 10 tygodni, podczas których dawka nikotyny jest stopniowo zmniejszana [72].

Doustna nikotynowa terapia zastępcza dostarcza nikotynę na żądanie. Nikotyna wchłania się przez błonę śluzową jamy ustnej, zaspokajając doraźnie głód nikotynowy. Guma do żucia z nikotyną i pastylki z nikotyną są dostępne w dawkach po 2 mg i 4 mg. Zazwyczaj stosuje się je jako dodatek do plastra. Kwaśne środowisko jamy ustnej obniża wchłanianie nikotyny, dlatego gumi i pastylki powinno się stosować przynajmniej 15 minut po spożyciu pokarmu lub wypiciu napoju [72].

Inhalator nikotynowy dostarcza nikotynę w aerozolu do błony śluzowej jamy ustnej, gdzie następuje jej wchłanianie. Inhalator nie jest e-papierosem (nie następuje podgrzewanie płynu i nie wytwarza się aerozol imitujący dym). Urządzenie składa się z plastikowej tuby, w której umieszczony jest wymienny wkład zawierający nikotynę, często wzbogacony mentolem, pełniącym rolę środka zapachowego. Nikotyna jest uwalniana w momencie przepływu powietrza przez inhalator. Inhalatora używa się jak papierosa i jest to szczególnie przydatne dla palaczy z uzależnieniem behawioralnym. Wkłady do inhalatora zawierają zwykle 10 mg nikotyny i wystarczają na cztery 20-minutowe inhalacje [72].

Doustne aerosole pozwalają na szybkie dostarczenie nikotyny do ośrodkowego układu nerwowego. Dawka aerozolu zawiera 1 mg nikotyny. Zwykle stosuje się 1 lub 2 dawki co 30 minut do godziny. Maksymalna dopuszczalna dawka to 2 podania jednocześnie lub 4 podania w ciągu godziny. Maksymalna dawka dobowo to 64 podania w ciągu 16 godzin. Zaleca się stopniową redukcję liczby dawek. Zalecany czas stosowania tej formy NTZ to 3–6 miesięcy. Działania niepożądane inhalatorów to czkawka, ból głowy, nudności i podrażnienie gardła [72].

Wyniki przeglądu systematycznego Cochrane'a obejmującego metaanalizę 133 badań z randomizacją wśród 64 640 palaczy wypalających przynajmniej 15 papierosów na dobę, wskazują na znamienne większe prawdo-

podobieństwo zaprzestania palenia w grupach stosujących NTZ w porównaniu z grupami, którym podawano placebo (OR = 1,55; 95% CI: 1,49–1,61) [24]. Efekty były znamienne istotne dla wszystkich rodzajów NTZ: dla stosujących gumę z nikotyną OR wyniósł 1,64, dla stosujących plastry nikotynowe — 1,52 i dla stosujących inhalatory nikotyny — 1,90 [73].

Leki przeciwdepresyjne mogą pomóc w walce z uzależnieniem od palenia tytoniu z kilku powodów. Odstawienie nikotyny może wywołać objawy depresyjne, a leki przeciwdepresyjne mogą je złagodzić. Ponadto niektóre leki przeciwdepresyjne mogą mieć specyficzny wpływ na receptory i szlaki przekąźnikowe leżące u podstaw uzależnienia od nikotyny. Bupropion to lek przeciwdepresyjny, hamującym postsynaptyczny wychwyt dopaminy i noradrenaliny, zmniejszający uczucie przyjemności po nikotynie. Bupropion blokuje również nAChR (*nicotinic acetylcholine receptor*), łagodzi objawy zespołu abstynenckiego, w tym chęć zapalenia papierosa, i zmniejsza przyrost masy ciała po zaprzestaniu używania nikotyny [72].

Stosowanie leku należy rozpocząć tydzień przed planowanym terminem zaprzestania palenia tytoniu w początkowej dawce 150 mg na dobę przez 3 dni, a następnie 150 mg dwa razy dziennie przez okres od 6 do 12 tygodni. Można nagle zaprzestać przyjmowania leku bez konieczności stopniowej redukcji dawki. Najczęściej zgłaszane objawy niepożądane podczas stosowania bupropionu to bezsenność, suchość w jamie ustnej, nudności i skórne reakcje uczuleniowe [72].

Na podstawie metaanalizy 45 badań z randomizacją (17⁸66 uczestników) z przeglądu systematycznego Cochrane'a, w której oceniono częstość zaprzestania palenia w długoterminowej obserwacji w przypadku stosowania bupropionu w porównaniu z placebo, wykazano skuteczność leku (OR = 1,64, 95% CI: 1,52–1,77) [25]. Leczeni bupropionem w porównaniu z osobami z grupy placebo częściej rezygnowali z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (OR = 1,37, 95% CI: 1,21–1,56; 25 badań, 12³40 uczestników). Osoby z grupy leczonej bupropionem były też bardziej skłonne do zgłaszania psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z osobami z grupy otrzymującej placebo (OR = 1,25, 95% CI: 1,15–1,37; 6 badań, 4439 uczestników). Metaanaliza nie pozwoliła na uzyskanie wystarczających dowodów na większą skuteczność skojarzonej terapii bupropionem i NTZ w porównaniu z samą NTZ (OR = 1,19, 95% CI: 0,94–1,51; 12 badań, 3487 uczestników) oraz na przewagę połączenia bupropionu i warenikliny w porównaniu z samą warenikliną (OR = 1,21, 95% CI: 0,95–1,55; 3 badania, 1057 uczestników). Metaanaliza 6 badań dostarczyła dowodów na mniejszą skuteczność bupropionu w porównaniu z warenikliną (OR = 0,71, 95% CI: 0,64–0,79; 6 badań, 6286 uczestników). Natomiast prawdopodobieństwo zaprzestania palenia tytoniu

podczas stosowania bupropionu było podobne jak podczas stosowania NTZ (OR = 0,99, 95% CI: 0,91–1,09; 10 badań, 8230 uczestników) [74].

Wareniklina jest częściowym antagonistą nAChR $\alpha 4\beta 2$. Wykazuje silne działanie antagonistyczne wobec nikotyny. Jest częściowym kompetencyjnym agonistą nAChR, co powoduje zmniejszenie ich dostępności dla nikotyny, przez co zmniejsza satysfakcję z palenia i odczucie efektu nagrody po wypaleniu papierosa. Wareniklina, mimo że działa słabiej agonistycznie od nikotyny na nAChR, prowadzi do zmniejszenia uczucia głodu nikotynowego i objawów odstawienia u osób rzucających palenie [72].

Trwającą 12 tygodni kurację należy rozpocząć 2 tygodnie przed wyznaczoną datą rzucenia palenia. W fazie początkowej należy przyjmować 1 tabletkę 0,5 mg raz dziennie przez 3 dni, przez następne 4 dni 2 × 1 tabletkę 0,5 mg, a przez kolejny tydzień 2 × 1 tabletkę 1 mg. W fazie kontynuacji leczenia po zaprzestaniu palenia zaleca się przyjmowanie 1 tabletki 2 razy dziennie. Jeśli próba rzucenia palenia nie powiedzie się, kuracja trwa, a pacjent próbuje przerwać palenie w następnym dniu, aż do skutku. Najczęstszym działaniem niepożądanym warenikliny są nudności, zwykle o umiarkowanym nasileniu, oraz intensywne marzenia senne z niepokojem ruchowym, bezsenność, bóle głowy, zaburzenia rytmu serca i zmiany nastroju. U pacjentów z obniżonym nastrojem zaleca się ostrożne stosowanie warenikliny, chociaż metaanaliza 10 badań z randomizacją, kontrolowanych placebo i dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa warenikliny w zaprzestaniu palenia, wykazała podobny odsetek nowych objawów i chorób psychicznych w grupie z placebo (9,7%) i warenikliny (10,7%) (OR = 1,02, 95% CI: 0,86–1,22) [74].

Na podstawie metaanalizy 27 badań z randomizacją (12⁶25 uczestników) włączonych do systematycznego przeglądu Cochrane'a, wykazano, że leczenie warenikliną w standardowej dawce ponad dwukrotnie zwiększa szansę długoterminowego zaprzestania palenia w porównaniu z placebo (OR = 2,24, 95% CI: 2,06–2,43). Metaanaliza 5 badań (5877 uczestników) w których porównano skuteczność warenikliny i bupropionu oraz metaanaliza 8 badań (6264 uczestników), gdzie porównano efektywność warenikliny i NTZ, wykazały przewagę warenikliny w uzyskaniu długoterminowego zaprzestania palenia tytoniu (OR = 1,39, 95% CI: 1,25–1,54 oraz OR = 1,25, 95% CI: 1,14–1,37) [75].

Cytyzyna jest alkaloidem chinolizydynowym ekstrahowanym z nasion złotokapu zwyczajnego (łac. *Laburnum anagyroides*). To kompetencyjny, częściowy agonista nAChR $\alpha 4\beta 2$ z mechanizmem działania podobnym do warenikliny. Cytyzyna od kilkudziesięciu lat jest dostępna w Polsce jako lek doustny w leczeniu uzależnienia od nikotyny [72]. Leczenie cytyzyną należy

rozpocząć do 5 dni przed planowaną datą zaprzestania palenia tytoniu. Przez pierwsze 3 dni stosuje się jedną tabletkę 1,5 mg 6 razy na dobę, przez kolejne 9 dni jedną tabletkę 5 razy na dobę, od 13. do 16. dnia jedną tabletkę 4 razy na dobę, od 17. do 20. dnia jedną tabletkę 3 razy na dobę i od 20. do 25. dnia jedną tabletkę 1–2 razy na dobę. Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas leczenia są nudności, wymioty, biegunka, tachykardia i wzrost ciśnienia tętniczego [76, 77].

Przegląd systematyczny publikowany w Bibliotece Cochrane'a zawiera 3 badania dotyczące skuteczności cytyzyny w leczeniu uzależnienia od palenia tytoniu. W dwóch badaniach (937 uczestników) stwierdzono, że leczeni cytyzyną w porównaniu z otrzymującymi placebo czterokrotnie częściej nie palili papierosów po 6 miesiącach obserwacji (OR = 3,98, 95% CI: 2,01–7,87). W jednym badaniu porównywano skuteczność cytyzyny z NTZ (1310 badanych) i wykazano przewagę cytyzyny po sześciu miesiącach od rozpoczęcia leczenia (OR = 1,43, 95% CI: 1,13–1,80) [75].

Wciąż dyskusyjne jest wykorzystanie e-papierosów lub podgrzewaczy tytoniu w walce z uzależnieniem od palenia tytoniu. Wszystkie towarzystwa naukowe zajmujące się tym zagadnieniem oraz agencje oceniające technologie medyczne, na przykład *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) czy FDA, podkreślają, że nie ma całkowicie bezpiecznych produktów zawierających tytoń, a najbardziej skuteczną metodą redukcji ryzyka zdrowotnego u osób palących tytoń jest całkowite zaprzestanie palenia. Obie agencje stwierdzają jednak, że u osób silnie uzależnionych od nikotyny, palących papierosy, redukcja ryzyka zdrowotnego jest możliwa dzięki czasowemu lub długotrwałemu używaniu licencjonowanych produktów zawierających nikotynę zamiast tradycyjnych papierosów [63–65].

Na bazie analizy toksykologicznej przeprowadzonej przez *Committee on Toxicity* [38] członkowie NICE stwierdzili, że licencjonowane produkty z nikotyną, zatwierdzone przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych (MHRA, *The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) zawierają znacznie mniej substancji szkodliwych w porównaniu z tradycyjnymi papierosami i mogą w pewnych warunkach być wykorzystane jako narzędzie pomocnicze w redukcji uzależnienia od palenia tytoniu, jeśli palacze zdecydują się na całkowite przejście na bezdymne wyroby zawierające nikotynę. W NICE zastrzeżono jednak, że wymagane są: ścisła kontrola nad stosowaniem tych wyrobów, nad składem aerozolu oraz zakaz dostępu do nich dzieci i młodzieży, a także dalsze prowadzenie badań klinicznych i naukowych nad ich bezpieczeństwem (trwa m.in. badanie NCT03569748 mające na celu porównanie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania e-papierosów i produktów HnB w redukcji uzależnienia od palenia tytoniu) [63, 78].

Najbardziej kontrowersyjne jest wykorzystanie e-papierosów w celu redukcji uzależnienia od palenia tytoniu. Jak wspomniano, rynek e-papierosów nie jest wystarczająco kontrolowany, co powoduje pojawianie się na rynku zanieczyszczonych produktów, w tym zawierających THC, doprowadzając do poważnych i zagrażających życiu toksyczności płucnych. Ponadto e-papierosy są modnym i atrakcyjnym wyrobem chętnie kupowanym przez dzieci i młodzież, co doprowadza do uzależnienia od nikotyny i częstszego sięgania przez osoby z tej grupy wiekowej po tradycyjne papierosy [46]. Wyniki badania przeprowadzonego w 2020 roku przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego — Państwowy Zakład Higieny wykazały, że produktem inicjującym konsumpcję nikotyny dla 52% nastolatków były papierosy tradycyjne, dla 32% — papierosy elektroniczne, natomiast dla 0,2% — produkty HnB [79]. Zbliżone wyniki uzyskano w badaniu zleconym przez Komisję Europejską (Eurobarometr 2021), zgodnie z którymi aż w 87% przypadków za inicjację używania nikotyny odpowiadają tradycyjne papierosy oraz tytoń do samodzielnego skręcania. Pozostałe wyroby odgrywały w inicjacji uzależnienia znacznie mniejszą rolę (fajki wodne z tytoń — 4%, e-papierosy — 2%, *snus* i produkty HnB < 1%) [80].

Amerykańska FDA wydała opinię dotyczącą wykorzystania podgrzewaczy tytoniu (ale nie e-papierosów) jako sposobu prowadzącego do redukcji ryzyka zdrowotnego u osób palących papierosy, nadając produktom HnB status MRTP. Opinia FDA została oparta na 30 analizach i raportach, wynikach 10 badań klinicznych, 8 badań nieklinicznych, 141 niezależnych badań naukowych oraz 340 recenzowanych artykułach. Wykazano w nich, że całkowite przejście z tradycyjnych papierosów na system podgrzewania tytoniu znacząco zmniejsza narażenie organizmu na substancje szkodliwe lub potencjalnie szkodliwe, co może pomóc uzależnionym dorosłym palaczom odejść od palenia papierosów i zmniejszyć ich narażenie na szkodliwe czynniki. Ponadto FDA zastrzegła, że będzie uważnie monitorować, w jaki sposób systemy podgrzewania tytoniu są używane przez konsumentów i czy nie wpływają negatywnie na ich zdrowie oraz czy nie rośnie wykorzystywanie tych produktów przez młodzież, co doprowadziłoby tą grupę wiekową do uzależnienia od nikotyny. Podkreślono, że produkty HnB nie są całkowicie bezpieczne i osoby, zwłaszcza młode, które obecnie nie używają wyrobów tytoniowych, nie mogą rozpoczynać ich używania [64, 65]. Podobne rekomendacje wydały także Niderlandzki Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego i Środowiska (RIVM, *Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu*), belgijska Wysoka Rada ds. Zdrowia, niemiecki Federalny Instytut Oceny Ryzyka (BfR, *Bundesinstitut für Risikobewertung*) oraz Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego w Japonii [61–63, 79, 81].

W Polsce brakuje tego typu rekomendacji wydanych przez organizacje państwowe. Istnieją natomiast wypowiedzi eksperckie. Jedną z nich jest opinia Szymańskiego i wsp. [82], w której autorzy stwierdzają, że potencjalną pomocą w leczeniu uzależnienia od palenia tytoniu i w redukcji niekorzystnych skutków zdrowotnych związanych z tym uzależnieniem, mogą być produkty HnB. Stwierdzają również, że produkty HnB mogą stanowić bezpieczniejszą alternatywę dla papierosów, u osób, u których wszystkie, w tym farmakologiczne, sposoby leczenia z uzależnienia od palenia tytoniu zawiodły. Polskie wytyczne postępowania w chorobie tętnic kończyn dolnych autorstwa Jawień i wsp. [83] także podkreślają, że pewną alternatywą w leczeniu uzależnienia od palenia tytoniu może być zamiana tradycyjnych papierosów na produkty podgrzewające tytoń.

Podsumowanie

Czynniki ryzyka raka płuca zostały w większości poznane i dobrze scharakteryzowane. Profilaktyka pierwotna tej choroby wydaje się w związku z tym łatwa w realizacji poprzez eliminację zagrożeń środowiskowych i palenia tytoniu. Mimo to rak płuca pozostaje główną przyczyną zgonów wśród nowotworów złośliwych we wszystkich krajach wysokorozwiniętych. Przyczyn tego zjawiska należy upatrywać w narastającym problemie zanieczyszczenia środowiska, ale przede wszystkim w trudności eliminacji nałogu palenia papierosów w polskiej populacji. Brak odpowiedniej edukacji sprawia, że młodzi ludzie nadal sięgają po produkty zawierające nikotynę, najpierw po e-papierosy, a następnie po tradycyjne papierosy. Uzależnienie od nikotyny jest jednak u wielu osób niezmiernie silne i eliminacja nałogu tradycyjnymi metodami (psychoterapia, nikotynowa terapia zastępcza, farmakoterapia) okazuje się niemożliwa. Wówczas redukcję ryzyka zdrowotnego związanego z paleniem papierosów można osiągnąć poprzez ich zastąpienie bezdymnymi wyrobami zawierającymi nikotynę. W wielu pracach naukowych wykazano, że aerozole z e-papierosów oraz z urządzeń podgrzewających tytoń zawierają o ponad 90% mniej substancji karcynogennych niż dym papierosowy. Należy jednak pamiętać, że o ile w urządzeniach podgrzewających tytoń skład aerozolu jest znany, o tyle w przypadku e-liquidów może być modyfikowany przez właścicieli e-papierosów lub firmy je produkujące (było to przyczyną wielu przypadków ostrego uszkodzenia płuc u osób używających e-liquidy zawierające THC i octan witaminy E). Dlatego w wielu krajach (USA, Holandia, Belgia, Niemcy) określono urządzenia HnB jako produkty o zmniejszonym ryzyku zdrowotnym w porównaniu z tradycyjnymi papierosami, a międzynarodowi eksperci wydają ostrożne rekomendacje dotyczące możliwości ograniczenia ryzyka zdrowotnego u palaczy papierosów poprzez ich zamianę na produkty podgrzewające tytoń.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Michalek I, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa. 2020. ISSN 0867 8251.
2. Globocan. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-fact-sheets.pdf>.
3. Loomis D, Huang W, Chen G. The International Agency for Research on Cancer (IARC) evaluation of the carcinogenicity of outdoor air pollution: focus on China. *Chin J Cancer*. 2014; 33(4): 189–196, doi: [10.5732/cjc.014.10028](https://doi.org/10.5732/cjc.014.10028), indexed in Pubmed: [24694836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24694836/).
4. Mahjub H, Sadri GH. Meta-analysis of case-referent studies of specific environmental or occupational pollutants on lung cancer. *Indian J Cancer*. 2006; 43(4): 169–173, doi: [10.4103/0019-509x.29422](https://doi.org/10.4103/0019-509x.29422), indexed in Pubmed: [17192688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17192688/).
5. Li N, Georas S, Alexis N, et al. A work group report on ultrafine particles (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology): Why ambient ultrafine and engineered nanoparticles should receive special attention for possible adverse health outcomes in human subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(2): 386–396, doi: [10.1016/j.jaci.2016.02.023](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.023), indexed in Pubmed: [27130856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27130856/).
6. Kawanaka Y, Matsumoto E, Sakamoto K, et al. Estimation of the contribution of ultrafine particles to lung deposition of particle-bound mutagens in the atmosphere. *Sci Total Environ*. 2011; 409(6): 1033–1038, doi: [10.1016/j.scitotenv.2010.11.035](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.11.035), indexed in Pubmed: [21194730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21194730/).
7. Oberdorster G. Significance of particle parameters in the evaluation of exposure-dose-response relationships of inhaled particles. *Inhal Toxicol*. 1996; 8 Suppl: 73–89, indexed in Pubmed: [11542496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11542496/).
8. Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, Fletcher T, et al. Lung cancer and indoor pollution from heating and cooking with solid fuels: the IARC international multicentre case-control study in Eastern/Central Europe and the United Kingdom. *Am J Epidemiol*. 2005; 162(4): 326–333, doi: [10.1093/aje/kwi204](https://doi.org/10.1093/aje/kwi204), indexed in Pubmed: [16014775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16014775/).
9. Sjögren B, Hansen KS, Kjuus H, et al. Exposure to stainless steel welding fumes and lung cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. 1994; 51(5): 335–336, doi: [10.1136/oem.51.5.335](https://doi.org/10.1136/oem.51.5.335), indexed in Pubmed: [8199684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8199684/).
10. IARC Monographs. Chemical agents and related occupations. Volume 100 F. A review of human carcinogens. Lyon, World Health Organization/IARC. 2012.
11. Gustavsson P, Nyberg F, Pershagen G, et al. Occupational exposure and lung cancer risk: a population-based case-referent study in Sweden. *Am J Epidemiol*. 2000; 152(1): 32–40, doi: [10.1093/aje/152.1.32](https://doi.org/10.1093/aje/152.1.32), indexed in Pubmed: [10901327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10901327/).
12. Gilham C, Rake C, Burdett G, et al. Pleural mesothelioma and lung cancer risks in relation to occupational history and asbestos lung burden. *Occup Environ Med*. 2016; 73(5): 290–299, doi: [10.1136/oemed-2015-103074](https://doi.org/10.1136/oemed-2015-103074), indexed in Pubmed: [26715106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26715106/).
13. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. arsenic in drinking-water. Volume 84. Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. Lyon, World Health Organization/IARC. 2007.
14. Hayes RB. The carcinogenicity of metals in humans. *Cancer Causes Control*. 1997; 8(3): 371–385, doi: [10.1023/a:1018457305212](https://doi.org/10.1023/a:1018457305212), indexed in Pubmed: [9498900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9498900/).
15. Steenland K, Mannerje A, Boffetta P, et al. International Agency for Research on Cancer. Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study. *Cancer Causes Control*. 2001; 12(9): 773–784, doi: [10.1023/a:1012214102061](https://doi.org/10.1023/a:1012214102061), indexed in Pubmed: [11714104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11714104/).
16. Rota M, Bosetti C, Boccia S, et al. Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons and respiratory and urinary tract cancers: an updated systematic review and a meta-analysis to 2014. *Arch Toxicol*. 2014; 88(8): 1479–1490, doi: [10.1007/s00204-014-1296-5](https://doi.org/10.1007/s00204-014-1296-5), indexed in Pubmed: [24935254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24935254/).
17. Benbrahim-Tallaa L, Baan RA, Grosse Y, et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes. *Lancet Oncol*. 2012; 13(7): 663–664, doi: [10.1016/s1470-2045\(12\)70280-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70280-2), indexed in Pubmed: [22946126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22946126/).

18. Olsson A, Gustavsson P, Kromhout H, et al. Exposure to Diesel Motor Exhaust and Lung Cancer Risk in a Pooled Analysis from Case-Control Studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(7): 941–948, doi: [10.1164/rccm.201006-0940oc](https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0940oc).
19. Dai Y, Ren D, Bassig BA, et al. Occupational exposure to diesel engine exhaust and serum cytokine levels. *Environ Mol Mutagen.* 2018; 59(2): 144–150, doi: [10.1002/em.22142](https://doi.org/10.1002/em.22142), indexed in Pubmed: [29023999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29023999/).
20. World Health Organization. Infographic: air pollution – the silent killer. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/news/news/2018/5/over-half-a-million-premature-deaths-annually-in-the-european-region-attributable-to-household-and-ambient-air-pollution/infographic-air-pollution-the-silent-killer>. 2019.
21. Schraufnagel DE, Balmes JR, De Matteis S, et al. Health Benefits of Air Pollution Reduction. *Ann Am Thorac Soc.* 2019; 16(12): 1478–1487, doi: [10.1513/AnnalsATS.201907-538CME](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201907-538CME), indexed in Pubmed: [31774324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31774324/).
22. <https://www.fda.gov/tobacco-products/rules-regulations-and-guidance/harmful-and-potentially-harmful-constituents-tobacco-products-and-tobacco-smoke-established-list>.
23. Tonstad S, Andrew Johnston J. Cardiovascular risks associated with smoking: a review for clinicians. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006; 13(4): 507–514, doi: [10.1097/01.hjr.0000214609.06738.62](https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000214609.06738.62), indexed in Pubmed: [16874138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16874138/).
24. Pirie K, Peto R, Reeves GK, et al. Million Women Study Collaborators. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet.* 2013; 381(9861): 133–141, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61720-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61720-6), indexed in Pubmed: [23107252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23107252/).
25. The health consequences of smoking: a report of the surgeon centers for disease control and prevention (US). Office on Smoking Health. Surgeon General of the United States. 2014.
26. Starek A, Podolak I. [Carcinogenic effect of tobacco smoke]. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2009; 60(4): 299–310, indexed in Pubmed: [20361554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20361554/).
27. Doll R, Hill AB, DOLL R, et al. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. *Br Med J.* 1954; 1(4877): 1451–1455, doi: [10.1136/bmj.1.4877.1451](https://doi.org/10.1136/bmj.1.4877.1451), indexed in Pubmed: [13160495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13160495/).
28. Cummings KM, Proctor RN. The changing public image of smoking in the United States: 1964–2014. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23(1): 32–36, doi: [10.1158/1055-9965.EPI-13-0798](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0798), indexed in Pubmed: [24420984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24420984/).
29. Funck-Brentano C, Raphaël M, Lafontaine M, et al. Effects of type of smoking (pipe, cigars or cigarettes) on biological indices of tobacco exposure and toxicity. *Lung Cancer.* 2006; 54(1): 11–18, doi: [10.1016/j.lungcan.2006.06.016](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2006.06.016), indexed in Pubmed: [16884817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16884817/).
30. Pechacek TF, Folsom AR, de Gaudermaris R, et al. Smoke exposure in pipe and cigar smokers. Serum thiocyanate measures. *JAMA.* 1985; 254(23): 3330–3332, indexed in Pubmed: [4068167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4068167/).
31. Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, et al. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol.* 2000; 71(12): 1874–1881, doi: [10.1902/jop.2000.71.12.1874](https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.12.1874), indexed in Pubmed: [11156044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11156044/).
32. Claus ED, Moeller BC, Harbour D, et al. Use Behaviors, Dependence, and Nicotine Exposure Associated with Cigar Smoking. *Tob Regul Sci.* 2018; 4(1): 548–561, doi: [10.18001/TRS.4.1.2](https://doi.org/10.18001/TRS.4.1.2), indexed in Pubmed: [29516029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29516029/).
33. Sharma P, Murthy P, Bharath MM. Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. *Iran J Psychiatry.* 2012; 7(4): 149–156, indexed in Pubmed: [23408483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23408483/).
34. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Vancouver Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Research Group. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ.* 2009; 180(8): 814–820, doi: [10.1503/cmaj.081040](https://doi.org/10.1503/cmaj.081040), indexed in Pubmed: [19364790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19364790/).
35. Callaghan RC, Allebeck P, Sidorchuk A. Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. *Cancer Causes Control.* 2013; 24(10): 1811–1820, doi: [10.1007/s10552-013-0259-0](https://doi.org/10.1007/s10552-013-0259-0), indexed in Pubmed: [23846283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23846283/).
36. About electronic cigarettes (e-cigarettes). Centers of Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/about-e-cigarettes.html.
37. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2014/40/UE z dnia 3 kwietnia 2014 r. w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych państw członkowskich w sprawie produkcji, prezentowania i sprzedaży wyrobów tytoniowych i powiązanych wyrobów oraz uchylająca dyrektywę 2001/37/WE. Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej 29.4.2014.
38. Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018. A report commissioned by Public Health England. 2018. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/684963/Evidence_review_of_e-cigarettes_and_heated_tobacco_products_2018.pdf.
39. Statement on the toxicological evaluation of novel heat-not-burn tobacco products. Committee on Toxicity. 2017. https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/heat_not_burn_tobacco_statement.pdf.
40. Dinakar C, O'Connor GT. The Health Effects of Electronic Cigarettes. *N Engl J Med.* 2016; 375(14): 1372–1381, doi: [10.1056/NEJMra1502466](https://doi.org/10.1056/NEJMra1502466), indexed in Pubmed: [27705269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27705269/).
41. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie nadania statutu Biuru do spraw Substancji Chemicznych. Dz.U. 2015 poz. 1953.
42. Cheng T. Chemical evaluation of electronic cigarettes. *Tob Control.* 2014; 23 Suppl 2: ii11–ii17, doi: [10.1136/tobaccocontrol-2013-051482](https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2013-051482), indexed in Pubmed: [24732157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24732157/).
43. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, et al. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ.* 2019; 366: l5275, doi: [10.1136/bmj.l5275](https://doi.org/10.1136/bmj.l5275), indexed in Pubmed: [31570493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570493/).
44. Outbreak of lung injury associated with the use of e-cigarette, or vaping, products. Centers of Disease Control and Prevention. 2020. https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html.
45. Vaping illness update: FDA warns public to stop using tetrahydrocannabinol (THC)-containing vaping products and any vaping products obtained off the street. Food and Drug Administration. 2019. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/vaping-illness-update-fda-warns-public-stop-using-tetrahydrocannabinol-thc-containing-vaping>.
46. Jerry JM, Collins GB, Strem D. E-cigarettes: Safe to recommend to patients? *Cleve Clin J Med.* 2015; 82(8): 521–526, doi: [10.3949/ccjm.82a.14054](https://doi.org/10.3949/ccjm.82a.14054), indexed in Pubmed: [26270431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26270431/).
47. Schaal C, Chellappan SP. Nicotine-mediated cell proliferation and tumor progression in smoking-related cancers. *Mol Cancer Res.* 2014; 12(1): 14–23, doi: [10.1158/1541-7786.MCR-13-0541](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-13-0541), indexed in Pubmed: [24398389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24398389/).
48. Sanner T, Grimsrud TK. Nicotine: Carcinogenicity and Effects on Response to Cancer Treatment - A Review. *Front Oncol.* 2015; 5: 196, doi: [10.3389/fonc.2015.00196](https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00196), indexed in Pubmed: [26380225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26380225/).
49. Stratton K, Kwan LY, Eaton DL. Public health consequences of e-Cigarettes. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. National Academies Press. 2018.
50. Hiemstra PS, Bals R. Basic science of electronic cigarettes: assessment in cell culture and in vivo models. *Respir Res.* 2016; 17(1): 127, doi: [10.1186/s12931-016-0447-z](https://doi.org/10.1186/s12931-016-0447-z), indexed in Pubmed: [27717371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717371/).
51. Drummond MB, Upson D. Electronic cigarettes. Potential harms and benefits. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11(2): 236–242, doi: [10.1513/AnnalsATS.201311-391FR](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201311-391FR), indexed in Pubmed: [24575993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24575993/).
52. Rom O, Pecorelli A, Valacchi G, et al. Are E-cigarettes a safe and good alternative to cigarette smoking? *Ann N Y Acad Sci.* 2015; 1340: 65–74, doi: [10.1111/nyas.12609](https://doi.org/10.1111/nyas.12609), indexed in Pubmed: [25557889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25557889/).
53. Hajek P, Etter JF, Benowitz N, et al. Electronic cigarettes: review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit. *Addiction.* 2014; 109(11): 1801–1810, doi: [10.1111/add.12659](https://doi.org/10.1111/add.12659), indexed in Pubmed: [25078252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25078252/).
54. Orellana-Barrios MA, Payne D, Mulkey Z, et al. Electronic cigarettes — a narrative review for clinicians. *Am J Med.* 2015; 128(7): 674–681, doi: [10.1016/j.amjmed.2015.01.033](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.01.033), indexed in Pubmed: [25731134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25731134/).
55. Glantz SA, Bareham DW. E-Cigarettes: Use, Effects on Smoking, Risks, and Policy Implications. *Annu Rev Public Health.* 2018; 39: 215–235, doi: [10.1146/annurev-publhealth-040617-013757](https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040617-013757), indexed in Pubmed: [29323609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29323609/).
56. The health consequences of smoking – 50 years of progress: a Report of the Surgeon General. National Center for Chronic Disease Prevention Health Promotion (US) Office on Smoking Health. Surgeon General of the United States. 2014.
57. E-cigarette use among youth and young adults: a report of the Surgeon General. Surgeon General of the United States. 2016.
58. <https://www.gov.uk/guidance/licensing-procedure-for-electronic-cigarettes-as-medicines>.
59. Simonavicius E, McNeill A, Shahab L, et al. Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review. *Tob Control.* 2019; 28(5): 582–594, doi: [10.1136/tobaccocontrol-2018-054419](https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054419), indexed in Pubmed: [30181382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30181382/).
60. Heat tobacco products. A brief. World Health Organization. 2020. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/443663/Heated-tobacco-products-brief-eng.pdf?ua=1.
61. Burning Issues: The Global State of Tobacco Harm Reduction 2020. <https://gsth.org/resources/item/burning-issues-global-state-tobacco-harm-reduction-2020>.

62. Addictive nicotine and harmful substances also present in heated tobacco. 2020. <https://www.rivm.nl/en/news/addictive-nicotine-and-harmful-substances-also-present-in-heated-tobacco>.
63. Smoking: tobacco harm reduction approaches overview. National Institute for Health and Care Excellence. 2020. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/smoking-tobacco-harm-reduction-approaches#path=view%3A/pathways/smoking-tobacco-harm-reduction-approaches/smoking-tobacco-harm-reduction-approaches-overview.xml&content=view-index>.
64. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-first-ever-modified-risk-orders-eight-smokeless-tobacco-products>.
65. <http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-iqos-tobacco-heating-system-reduced-exposure-information>.
66. Uchiyama S, Noguchi M, Takagi N, et al. Simple Determination of Gaseous and Particulate Compounds Generated from Heated Tobacco Products. *Chem Res Toxicol*. 2018; 31(7): 585–593, doi: [10.1021/acs.chemrestox.8b00024](https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.8b00024), indexed in Pubmed: [29863851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29863851/).
67. Stephens WE. Comparing the cancer potencies of emissions from vapourised nicotine products including e-cigarettes with those of tobacco smoke. *Tob Control*. 2018 [Epub ahead of print]; 27: 10–17, doi: [10.1136/tobaccocontrol-2017-053808](https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2017-053808), indexed in Pubmed: [28778971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28778971/).
68. 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(7): 1355–1366, doi: [10.1111/risa.13482](https://doi.org/10.1111/risa.13482), indexed in Pubmed: [32356921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32356921/).
69. 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(22), doi: [10.3390/ijerph17228319](https://doi.org/10.3390/ijerph17228319), indexed in Pubmed: [33182793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33182793/).
70. Malinska D, Szymański J, Patalas-Krawczyk P, et al. Assessment of mitochondrial function following short- and long-term exposure of human bronchial epithelial cells to total particulate matter from a candidate modified-risk tobacco product and reference cigarettes. *Food Chem Toxicol*. 2018; 115: 1–12, doi: [10.1016/j.fct.2018.02.013](https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.02.013), indexed in Pubmed: [29448087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29448087/).
71. Haziza C, de La Bourdonnaye G, Donelli A, et al. Effects of switching to the tobacco heating system 2.2 menthol, smoking abstinence, or continued cigarette smoking on biomarkers of exposure: a randomized, controlled, open-label, multicenter study in sequential confinement and ambulatory settings (Part 1). *Nicotine Tob Res*. 2018; 20(2): 173–182, doi: [10.1093/ntr/ntx028](https://doi.org/10.1093/ntr/ntx028).
72. European Network for Smoking and Tobacco Prevention ENSP. 2018. Guidelines for treating tobacco dependence. <http://elearning-ensp.eu>.
73. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 5: CD000146. 2018.
74. Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 4: CD000031, doi: [10.1002/14651858.CD000031.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000031.pub5), indexed in Pubmed: [32319681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32319681/).
75. Tonstad S, Davies S, Flammer M, et al. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. *Drug Saf*. 2010; 33(4): 289–301, doi: [10.2165/11319180-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11319180-000000000-00000), indexed in Pubmed: [20297861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20297861/).
76. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(5): CD006103, doi: [10.1002/14651858.CD006103.pub7](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006103.pub7), indexed in Pubmed: [27158893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27158893/).
77. Tutka P, Mróz K, Zatoński W. Cyttyzyna — renesans znanego alkaloidu. Aspekty farmakologiczne zastosowania w leczeniu uzależnienia od nikotyny. *Farm Psych Neurol*. 2006; 1: 33–39.
78. Caponnetto P, Caruso M, Maglia M, et al. Non-inferiority trial comparing cigarette consumption, adoption rates, acceptability, tolerability, and tobacco harm reduction potential in smokers switching to Heated Tobacco Products or electronic cigarettes: Study protocol for a randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials Commun*. 2020; 17: 100518, doi: [10.1016/j.conctc.2020.100518](https://doi.org/10.1016/j.conctc.2020.100518), indexed in Pubmed: [31956726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31956726/).
79. <https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/06/RAPORT-TYTO%C5%83-M%C5%81ODZIE%C5%BB-GRUDZIE%C5%83-2019-WERSJA-FINALNA-www.pdf>.
80. <https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip-20-1165>.
81. Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, et al. Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes. *J UOEH*. 2017; 39(3): 201–207, doi: [10.7888/juoeh.39.201](https://doi.org/10.7888/juoeh.39.201), indexed in Pubmed: [28904270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28904270/).
82. Szymański FM, Kuna P, Platek AE, et al. Produkty tytoniowe oparte na podgrzewaniu tytoniu (heat-not-burn) a zdrowie pacjentów — opinia grupy ekspertów. *Choroby Serca i Naczyń*. 2019; 16(2): 135–142.
83. Jawień A, Filipiak KJ, Bręborowicz A, et al. Rekomendacje dotyczące postępowania w chorobie tętnic kończyn dolnych (LEAD) na podstawie wytycznych ESVS/ESC 2017 – stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej, Polskiego Towarzystwa Nacisnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń*. 2020; 17(1): 1–54.