Varia Medica 2021
tom 5, nr 1, strony 1–12
Copyright © 2021 Via Medica
ISSN 2544-4212
e-ISSN

Parametry zdrowotne u palących chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc stosujących podgrzewane produkty tytoniowe: 3-letnia obserwacja

Health outcomes in COPD smokers using heated tobacco products: a 3-year follow-up

Riccardo Polosa[1, 2, 3, 9], Jaymin B. Morjaria[4], Umberto Prosperini[5], Barbara Busà[6], Alfio Pennisi[7], Gualberto Gussoni[8], Sonja Rust[3], Marilena Maglia[1, 2], Pasquale Caponnetto[1, 2, 3]

[1]Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Catania, Catania, Włochy
[2]Centre for the Prevention and Treatment of Tobacco Addiction (CPCT), Teaching Hospital „Policlinico-V. Emanuele", University of Catania, Catania, Włochy
[3]Center of Excellence for the Acceleration of Harm Reduction (CoEHAR), Università di Catania, Catania, Włochy
[4]Department of Respiratory Medicine, Royal Brompton and Harefield Hospital Foundation Trust, Harefield Hospital, Harefield, Wielka Brytania
[5]Hospital „San Vincenzo", Taormina, Włochy
[6]UOC Farmacia Ospedaliera, Hospital ARNAS Garibaldi, Catania, Włochy
[7]Department of Respiratory Medicine, Hospital Clinics „Musumeci-Gecas", Catania, Włochy
[8]Department for Clinical Research „Centro Studi" FADOI (Scientific Society of Internal Medicine), Milan, Włochy
[9]UOC Medicina Interna e Urgenza, AOU „Policlinico-V. Emanuele-San Marco", Via S. Sofia, 78-Ed. 4, p. 2, Stanza 78, 95100 Catania, Włochy

Riccardo Polosa i Jaymin B. Morjaria w równym stopniu przyczynili się do powstania manuskryptu.

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Polosa R, Morjaria JB, Prosperini U e al. Health outcomes in COPD smokers using heated tobacco products: a 3 year follow up. Internal and Emergency Medicine, https://doi.org/10.1007/s11739-021-02674-3.
Copyright © The Author(s) 2021
Niniejsza praca jest objęta międzynarodową licencją Creative Commons Uznanie autorstwa (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Tłumaczenie: Małgorzata Kamińska

Streszczenie

Biorąc pod uwagę, że wielu pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) pali papierosy pomimo objawów, ważne jest zrozumienie długofalowego wpływu zdrowotnego zastępowania tradycyjnych papierosów poprzez podgrzewane produkty tytoniowe (HTP, *heated tobacco products*). Przez 3 lata monitorowano parametry zdrowotne pacjentów z POChP, którzy znacznie ograniczyli palenie lub zaprzestali palenia papierosów po przejściu na HTP. Zmiany w liczbie codziennie wypalanych papierosów, rocznej częstości zaostrzeń choroby, wskaźnikach czynności płuc, wyniku kwestionariusza ciężkości POChP według oceny własnej pacjentów (wskaźnik CAT) i wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWD) w stosunku do wartości wyjściowych były mierzone u pacjentów z POChP stosujących HTP w 12., 24. i 36. miesiącu. Porównano je z grupą pacjentów z POChP dopasowanych pod względem wieku i płci, którzy nadal palili papierosy. Kompletne zestawy danych były dostępne u 38 pacjentów (po 19 w każdej grupie). U osób stosujących HTP odnoto-

Adres do korespondencji: Riccardo Polosa, e-mail: polosa@unict.it
Otrzymano: 12 grudnia 2020/Zaakceptowano: 13 lutego 2021
© The Author(s) 2021

wano znaczne zmniejszenie średniej (± SD) rocznej częstości zaostrzeń POChP z 2,1 (± 0,9) na początku badania do 1,4 (± 0,8), 1,2 (± 0,8) i 1,3 (± 0,8) po 12, 24 i 36 miesiącach obserwacji ($p < 0,05$ dla wszystkich wizyt). Ponadto we wszystkich trzech punktach czasowych w kohorcie HTP stwierdzono znaczną i klinicznie istotną poprawę wyników CAT i 6MWD. Nie zaobserwowano istotnych zmian u pacjentów z POChP, którzy kontynuowali palenie. Niniejsze badanie jest pierwszym, w które opisano długoterminowe skutki zdrowotne stosowania HTP u pacjentów z POChP. Poprawę objawów ze strony układu oddechowego, tolerancji wysiłku, jakości życia i częstości zaostrzeń choroby zaobserwowano konsekwentnie u pacjentów z POChP, którzy powstrzymali się od palenia lub znacznie ograniczyli palenie papierosów poprzez przestawienie się na stosowanie HTP.

Słowa kluczowe: zaprzestanie palenia, podgrzewane produkty tytoniowe, IQOS, glo, POChP, zmniejszenie szkód związanych z paleniem tytoniu

Wstęp

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to termin ogólny używany do opisu odrębnej choroby płuc z ograniczeniem przepływu powietrza (obturacyjnej) [1, 2]. Przewlekła obturacyjna choroba płuc, w wyniku której zmarło ponad 3 miliony osób, jest obecnie czwartą najczęstszą przyczyną zgonów na świecie [3]. Chorzy przez wiele lat zmagają się z następstwami choroby i umierają przedwcześnie z jej powodu lub w wyniku powikłań krążeniowo-oddechowych [4, 5]. Prognozuje się, że liczba chorych na POChP wzrośnie w nadchodzących dziesięcioleciach ze względu na ciągłe narażenie na czynniki ryzyka POChP i/lub starzenie się populacji [6].

Powszechnie wiadomo, że palenie papierosów jest istotnym czynnikiem ryzyka POChP [7–9], a zaprzestanie palenia jest jedyną opartą na dowodach interwencją, która poprawia rokowanie w POChP [10, 11].

Chociaż rzucenie palenia powinno być priorytetem dla każdej palącej osoby z POChP, ogromnej większości tych osób nie udaje się skutecznie zerwać z nałogiem mimo wielokrotnych prób [12, 13]. Licencjonowane terapie wspomagające zaprzestanie palenia [tj. nikotynowa terapia zastępcza (NRT, *nicotine replacement therapy*), bupropion i wareniklina] są umiarkowanie skuteczne w odniesieniu do długotrwałego zaprzestania palenia u pacjentów z POChP [14].

Pacjenci ci mają trudności z całkowitym zaprzestaniem używania nikotyny i mogą wymagać przedłużonej terapii i/lub ciągłego podawania nikotyny, aby osiągnąć długotrwałą abstynencję od palenia tytoniu.

Inną metodą stosowaną u pacjentów z POChP, którzy mają trudności z rzuceniem palenia, jest zastąpienie konwencjonalnych papierosów ich bezdymnymi zamiennikami (w których nie wykorzystuje się procesu spalania do dostarczania nikotyny) w celu osiągnięcia znaczących korzyści zdrowotnych [15, 16].

Chociaż nie są one wolne od ryzyka, pojawiające się dowody kliniczne sugerują, że na przykład stosowanie e-papierosów u chorych na POChP może pomóc tym osobom powstrzymać się od długotrwałego palenia, co powoduje klinicznie istotne korzyści zdrowotne [17, 18].

W ostatnim czasie do substytucji papierosów wprowadzono kolejną klasę produktów bezdymnych (niespalających się), co również zyskuje popularność i akceptację konsumentów na całym świecie [19–21]. Urządzenia do podgrzewania tytoniu (HTP, *heated tabacco products*), znane również jako „*heat-not-burn*", składają się z uchwytu, w którym elektronicznie kontrolowane ciepło o temperaturze nieprzekraczającej 350°C (tytoń jest podgrzewany, a nie spalany) jest doprowadzane do wkładów tytoniowych w formie pałeczek, zatyczek lub kapsułek, które uwalniają aerozole zawierające nikotynę. Ponieważ aerozole te są wytwarzane w znacznie niższych temperaturach (w porównaniu ze spalaniem, które zwykle rozpoczyna się w temperaturze > 400°C), zawierają mniej szkodliwych i potencjalnie szkodliwych substancji chemicznych niż dym tytoniowy, a ogólny poziom narażenia na działanie substancji chemicznych jest znacząco niższy u osób używających wyłącznie HTP niż u palaczy tytoniu [22, 23]. Najpopularniejsze HTP to znane pod nazwą handlową „IQOS" firmy Philip Morris International, „glo" firmy British American Tobacco i „Ploom TECH" firmy Japan Tobacco International. W lipcu 2020 roku amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) dopuściła do sprzedaży „system podgrzewania tytoniu IQOS" firmy Philip Morris jako wyrobu tytoniowego o zmodyfikowanym ryzyku (MRTP, *modified risk tobacco product*). Jest to pierwszy legalnie wprowadzony na rynek wyrób tytoniowy, który ma zmniejszać narażenie konsumentów na szkodliwe substancje chemiczne po całkowitym odejściu od konwencjonalnych papierosów [24].

Biorąc pod uwagę, że wykazano, iż systemy HTP wytwarzają znacznie mniej toksycznych i potencjalnie szkodliwych substancji chemicznych niż tradycyjne papierosy, postawiono hipotezę, zgodnie z którą zastąpienie tradycyjnych, spalanych papierosów urządzeniami HTP spowoduje klinicznie istotną poprawę zdrowia.

Potrzebna jest wiedza na temat długoterminowych skutków zdrowotnych stosowania HTP u pacjentów z POChP, aby móc doradzać osobom z tej grupy chorych, które stosują lub zamierzają stosować HTP. Dane na ten temat są bardzo ograniczone i nie są znane żadne opublikowane wyniki badań dotyczących długoterminowych następstw

zdrowotnych stosowania HTP w POChP. Niniejsze badanie jest pierwszym, w którym poddano ocenie obiektywne i subiektywne parametry zdrowotne w kohorcie pacjentów z POChP, którzy byli codziennymi użytkownikami HTP. Wyniki oceniano w okresie obserwacji trwającym 3 lata i porównywano z wynikami uzyskanymi w dobranej pod względem wieku i płci kohorcie chorych na POChP palących tradycyjne papierosy.

Metody

Badana populacja

Przeprowadzono przegląd dokumentacji medycznej pacjentów z POChP regularnie zgłaszających się do przychodni w czterech włoskich szpitalach. Rozpoznanie POChP postawiono zgodnie z kryteriami określonymi przez *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) [25].

Osoby z POChP, które zgłosiły stosowanie HTP podczas co najmniej dwóch kolejnych wizyt ambulatoryjnych (w odstępie nie krótszym niż 12 miesięcy), zostały zakwalifikowane i objęte badaniem (kohorta użytkowników HTP). Dane medyczne dopasowanych pod względem wieku i płci chorych z POChP, którzy w tym samym okresie obserwacji regularnie palili tradycyjne papierosy (i nie używali HTP ani e-papierosów) oraz byli pod opieką tych samych placówek medycznych, zostały uwzględnione jako grupa referencyjna (kohorta palaczy papierosów). Uzyskano zgodę komisji bioetycznej ośrodka koordynującego na przeprowadzenie badania, a każdy pacjent wyraził pisemną świadomą zgodę na udział.

Projekt badania i oceniane parametry

Projekt badania i ocena wybranych parametrów zostały opisane wcześniej [26, 27]. W przypadku kohorty użytkowników HTP za wizytę początkową uznawano wizytę poprzedzającą pierwszą z dwóch kolejnych wizyt kontrolnych, która odbyła się, gdy pacjent z POChP nie stosował jeszcze HTP i palił tradycyjne papierosy. Odnotowywano rodzaj urządzenia HTP. Prospektywne dane od użytkowników HTP i palaczy papierosów zebrano po 12 ± 1,5 (wizyta kontrolna: WK1), 24 ± 1,5 (WK2) i 36 ± 2,5 (WK3) miesiącach, od października 2017 roku do września 2020 roku, podczas corocznych wizyt kontrolnych.

Porównano między grupami następujące parametry kliniczne, behawioralne i czynnościowe: (1) objawy ze strony układu oddechowego, (2) palenie tytoniu (biochemicznie potwierdzone przez wydychany tlenek węgla — eCO), dzienne zużycie papierosów (pap./dobę) i używanie HTP, (3) roczna liczba ciężkich zaostrzeń POChP, (4) parametry czynnościowe płuc po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa — FEV1, *forced expiratory volume in 1* s; natężona pojemność życiowa — FVC, *forced vital capacity*; wskaźnik FEV1/FVC); (5) wyniki według oceny własnej pacjentów (w teście oceny ciężkości POChP — CAT, *COPD Assessment Test*) i (6) poziom tolerancji wysiłku (w teście 6-minutowego marszu — 6MWD, *6-minute walking distance*). Ponadto oceniono również różnice we względnym procentowym rozkładzie stopni zaawansowania POChP według klasyfikacji GOLD w 3-letnim okresie badania. Personel szpitala, który przeprowadzał ekstrakcję danych z dokumentacji medycznej pacjentów, nie znał celów badania. Zanonimizowane zbiory danych zostały przeanalizowane przez statystyka, który nie znał przynależności chorych do badanych kohort.

Ciężkie zaostrzenia zdefiniowano jako zmiany nasilenia objawów ze strony układu oddechowego u chorych wymagające dodatkowo leczenia antybiotykami i/lub kortykosteroidami podawanymi ogólnoustrojowo w połączeniu z lekami rozszerzającymi oskrzela w nebulizacji zaleconego przez lekarza pierwszego kontaktu, zgłoszenie się na oddział ratunkowy i/lub przyjęcie do szpitala.

Test ciężkości POChP jest zwalidowanym kwestionariuszem do oceny stanu zdrowia u chorych na POChP. Różnica 2 jednostek jest uważana za minimalną klinicznie istotną różnicę w symptomatologii pacjentów [28, 29].

Test 6MWD służy do oceny ogólnej zdolności pacjentów do wykonywania codziennych czynności. Ten test wykonano tylko u pacjentów, których stan zdrowia na to pozwalał [30].

Palenie tytoniu i używanie HTP

Na każdej wizycie w ramach badania odnotowywano konsumpcję papierosów jako liczbę wypalonych papierosów w dniu poprzedzającym wizytę. Abstynencję definiowano jako całkowite powstrzymanie się od palenia konwencjonalnych papierosów (bez nawet jednego zaciągnięcia się) od czasu poprzedniej wizyty w ramach badania i weryfikowano biochemicznie, opierając się na wartości eCO nie większej niż 7 ppm. Chorych na POChP stosujących HTP, którzy całkowicie rzucili palenie papierosów, określano jako monoużytkowników (*single user*), a osoby używający zarówno HTP, jak i zwykłych papierosów określano jako podwójnych użytkowników (*dual user*).

Zarządzanie danymi i analizy statystyczne

Podczas każdej wizyty ambulatoryjnej odnotowywano dane demograficzne i kliniczne pacjentów. Przed wykonaniem analiz statystycznych dane pacjentów zostały zebrane i wprowadzone do elektronicznego arkusza kalkulacyjnego. Należy zauważyć, że badacze wykonujący analizę danych nie brali udziału w ocenie klinicznej uczestników badania ani w ekstrakcji danych z dokumentacji medycznej.

W niniejszych analizach parametry pacjenta są przedstawiane jako średnie [± odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*)] i mediany [zakres międzykwartylowy (IQR, *inter-quartile range*)] odpowiednio w przypadku danych parametrycznych i nieparametrycznych. Do oceny różnic w danych wyjściowych między dwiema grupami użyto testu t-Studenta i testu U Manna-Whitneya odpowiednio

Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka demograficzna uczestników badania

	POChP (grupa kontrolna)	POChP (użytkownicy HTP)	p
Wiek[b]	64,9 (± 5,9)	65,3 (± 6,5)	*0,856*
Płeć	16M, 3K	15M, 4K	—
Stopień zaawansowania POChP wg GOLD			
Stopień 1	1	2	
Stopień 2	4	4	
Stopień 3	9	9	
Stopień 4	5	4	
Post-BD FEV1[a] (L)	1,46 (1,19–1,68)	1,27 (0,98–1,78)	*0,333*
Post-BD FVC[a] (L)	2,36 (2,10–2,61)	2,59 (2,07–2,70)	*0,333*
%FEV1/FVC[b]	60,5 (± 6,8)	57,2 (± 10,1)	*0,252*
Liczba paczkolat wypalonych papierosów[b]	51,8 (± 11,1)	50,1 (± 9,5)	*0,609*
Konwencjonalne papierosy/dobę[b]	20,6 (± 3,7)	20,5 (± 3,4)	*0,964*
Wskaźnik CAT[a]	19 (17,5–24)	20 (17–24,5)	*0,333*
Zaostrzenia POChP[b]	2,2 (± 1,2)	2,1 (± 0,9)	*0,873*
6 MWD[a] (m)	250 (202,5–361,8)	281 (185–344)	*1,000*

Wszystkie analizy uznano za istotne, jeśli wartości p wynosiły < 0,05.
POChP — przewlekła obturacyjna choroba płuc; HTP (*heated tobacco product*) —urządzenie do podgrzewania tytoniu; M — mężczyźni; K — kobiety, BD (*bronchodilator*) — lek rozszerzający oskrzela; FEV1 (*forced expiratory volume in 1* s) — natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC (*forced vital capacity*) — natężona pojemność życiowa; CAT (*COPD assessment tool*) — kwestionariusz do oceny ciężkości POChP; 6MWD (*6-minute walk distance*) — test 6-minutowego marszu
[a]Mediana (zakres międzykwartylowy)
[b]Średnia (± odchylenie standardowe)

do danych parametrycznych i nieparametrycznych. Wyekstrahowano również dane użytkowników jednego produktu i użytkowników podwójnych do analiz drugorzędowych. Przeprowadzono analizy statystyczne wewnątrzgrupowe przy użyciu testu t-Studenta i testu rang Wilcoxona odpowiednio do danych parametrycznych i nieparametrycznych w trzech punktach czasowych w porównaniu z wartościami wyjściowymi. W celu porównania wyników powtarzanych pomiarów badanych parametrów w ciągu 3 lat między dwiema grupami wykonano analizę powtarzanych pomiarów z poprawką Bonferroniego. Za istotną statystycznie uznano dwustronną wartość p poniżej 0,05. Do wszystkich ocen statystycznych wykorzystano pakiet Statistical Package for Social Science (SPSS dla Windows, wersja 20.0, Chicago, IL, USA)

Wyniki

Charakterystyka chorych

Do badania zakwalifikowano początkowo 44 osoby z POChP, ale w końcowej fazie badania pełne zestawy danych do analizy były dostępne u 38 chorych z POChP (31 mężczyzn, 7 kobiet). Trzech pacjentów z POChP w grupie użytkowników HTP zaprzestało używania urządzenia podczas obserwacji (2 wróciło do palenia papierosów, 1 całkowicie zaprzestał używania wyrobów tytoniowych) i w związku z tym zostali wykluczeni z badania. W przypadku 3 chorych z POChP z grupy kontrolnej zestawy danych nie były dostępne do analizy (1 przeprowadził się do innego rejonu miasta, a 2 przeniesiono do klinik udarowych). Wyjściowe dane demograficzne, oceniane parametry i stopień zaawansowania POChP według klasyfikacji GOLD przedstawiono w tabeli 1. Wartości żadnego parametru nie różniły się w sposób statystycznie istotny między grupami.

Większość chorych z POChP miała ograniczenie przepływu powietrza określone zgodnie z wytycznymi GOLD jako łagodne do ciężkiego i była odpowiednio leczona różnymi kombinacjami leków wziewnych (kortykosteroidy, beta2-mimetyki i długodziałające leki przeciwcholinergiczne, w monoterapii lub w terapii skojarzonej).

Konsumpcja papierosów i używanie HTP

W grupie osób z POChP stosujących HTP odnotowano znaczne zmniejszenie liczby wypalanych tradycyjnych papierosów — średnia (± SD) liczba papierosów/dobę na początku badania wynosiła 20,5 (± 3,4), a następnie zmniejszyła się do 1,5 (± 2), 1,2 (± 1,8) i 1,2 (± 1,8) odpowiednio przed wizytą WK1, WK2 i WK3 (p < 0,001 dla wszystkich 3 wizyt) (tab. 2, 3; ryc. 1). Nie było znaczących różnic w trakcie badania w liczbie papierosów wypalanych dziennie w grupie kontrolnej POChP. Wśród chorych na POChP użytkowników HTP, 11/19 (57,9%) całkowicie powstrzymało się od palenia konwencjonalnych papierosów (użytkownicy wyłącznie HTP/monoużytkownicy) w czasie poprzedzającym wizytę WK3 (tab. 4). U osób kontynuujących palenie (podwójni użytkownicy) nastąpiło znaczne zmniejszenie dziennej konsumpcji papierosów; średnia

Tabela 2. Porównanie ocenianych parametrów między grupą kontrolną a użytkownikami HTP na początku badania oraz po 12, 24 i 36 miesiącach

	Wizyta początkowa	Wizyta po 12 mies.	p[c]	Wizyta po 24 mies.	p[c]	Wizyta po 36 mies.	p[c]	p dla ogólnego porównania między grupami w stosunku do wartości wyjściowych
Grupa kontrolna POChP (n = 19)								
Post-BD FEV1[a] (L)	1,46 (1,19–1,68)	1,41 (1,17–1,68)	0,614	1,36 (1,18–1,67)	0,872	1,47 (1,18–1,62)	0,643	*0,469*
Post-BD FVC[a] (L)	2,36 (2,1–2,61)	2,27 (2,2–2,71)	0,135	2,31 (2,16–2,81)	0,251	2,3 (2,08–2,57)	0,149	*0,385*
%FEV1/FVC[b]	60,5 (± 6,8)	59,4 (± 6,7)	0,631	59,2 (± 6,8)	0,575	60,8 (± 8,7)	0,594	*0,239*
Konwencjonalne papierosy/dobę[b]	20,6 (± 3,7)	20,2 (± 3,8)	0,764	19,8 (± 5,0)	0,657	19,6 (± 4)	0,650	***< 0,001***
Wskaźnik CAT[e]	19 (17,5–24)	20 (18–22)	0,284	20 (15,5–24,5)	0,520	20 (18–23)	0,709	***0,008***
Zaostrzenia POChP[b]	2,2 (± 1,1)	2,2 (± 1)	0,878	2,1 (± 1,1)	0,833	2,1 (± 0,9)	0,728	***0,024***
6MWD[a,d]	250 (202,5–361,8)	270 (210,5–368,8)	0,872	263,5	(225,5–374,8)	0,182 270 (216–362)	0,155	***0,001***
Użytkownicy HTP z POChP (n = 19)								
Post-BD FEV1[a] (L)	1,27 (0,98–1,78)	1,33 (0,99–1,77)	0,120	1,39 (1,05–1,72)	0,064	1,30 (1,02–1,79)	0,257	
Post-BD FVC[a] (L)	2,59 (2,07–2,7)	2,6 (2,07–2,76)	0,277	2,57 (2,02–2,91)	0,296	2,55 (2,03–2,93)	0,376	
%FEV1/FVC[b]	57,2 (± 10,1)	57,1 (± 10,5)	0,980	58,1 (± 10,2)	0,798	57,3 (± 10,3)	0,984	
Konwencjonalne papierosy/dobę[b]	20,5 (± 3,4)	1,5 (± 2)	**< 0,001**	1,2 (± 1,8)	**< 0,001**	1,2 (± 1,8)	**< 0,001**	
Wskaźnik CAT[e]	20 (17–24,5)	16 (14,5–20)	**< 0,001**	17 (14,5–19)	**0,001**	15 (13–21)	**0,006**	
Zaostrzenia COPD[b]	2,1 (± 0,9)	1,4 (± 0,8)	**0,012**	1,2 (± 0,8)	**0,002**	1,3 (± 0,8)	**0,004**	
6MWD[a,d] (m)	281 (185–344)	310 (219,5–370)	**0,004**	333 (224–370)	**0,003**	350 (249–396)	**0,005**	

Istotne różnice zaznaczono pogrubioną czcionką
Pogrubienie i kursywa oznaczają istotne porównania.
POChP — przewlekła obturacyjna choroba płuc, HTP (*heated tobacco product*) — urządzenie do podgrzewania tytoniu; BD (*bronchodilator*) — lek rozszerzający oskrzela; FEV1 (*forced expiratory volume in 1 s*) —natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC (*forced vital capacity*) — natężona pojemność życiowa; CAT (*COPD assessment tool*) —kwestionariusz do oceny ciężkości POChP; 6MWD (*6-minute walk distance*) — test 6-minutowego marszu
[e]Mediana (zakres międzykwartylowy)
[b]Średnia (± odchylenie standardowe)
[c]Wartość p dla porównań w obrębie grupy w stosunku do wartości wyjściowych
[d]11 uczestników w grupie chorych na POChP stosujących HTP i 11 uczestników w grupie kontrolnej z POChP na wszystkich 3 wizytach w ramach badania

Tabela 3. Porównanie między grupą osób jednocześnie używających HTP i palących tradycyjne papierosy (podwójni użytkownicy) a grupą używającą wyłącznie (monoużytkownicy) po 12, 24 i 36 miesiącach

Parametr	Wizyta początkowa	Wizyta po 12 mies.	p[c]	Wizyta po 24 mies.	p[c]	Wizyta po 36 mies.	p[c]
Chorzy na POChP używający HTP, którzy ograniczyli liczbę wypalanych papierosów (użytkownicy podwójni)	**(n = 8)**	**(n = 8)**		**(n = 7)**		**(n = 6)**	
Płeć	7M, 1K	7M, 1K		7M		6M	
% redukcja liczby papierosów w stos. do liczby wyjściowej	–	82 (± 5,7)%	–	83,9 (± 6,2)%	–	81,8 (± 5,9)%	–
Post-BD FEV1[a] (L)	1,27 (0,97–1,88)	1,37 (0,99–2,01)	***0,024***	1,85 (0,99–2,13)	*0,063*	1,53 (0,99–1,97)	*0,686*
Post-BD FVC[a] (L)	2,47 (2,03–3,05)	2,58 (2,13–3,1)	***0,050***	2,91 (2,37–3,12)	*0,176*	2,84 (2,35–3,12)	*1,000*
%FEV/FVC[b]	56,1 (± 9,1)	55,9 (± 10,3)	*0,980*	57 (± 12,1)	*0,863*	53,7 (± 10,8)	*0,873*
Konwencjonalne papierosy/dobę[b]	21 (± 4,6)	3,6 (± 1,1)	***< 0,001***	3,3 (± 1,3)	***< 0,001***	3,7 (± 1)	***< 0,001***
Wskaźnik CAT[e]	23 (18,3–26)	20 (16–21)	***0,018***	18 (13,5–21)	***0,027***	19 (13,5–23,8)	***0,027***
Zaostrzenia POChP[b]	2,1 (± 0,6)	1,6 (± 0,5)	***0,108***	1,1 (± 0,7)	*0,077*	1,2 (± 0,4)	***0,021***
Parametr	**Wizyta początkowa**	**Wizyta po 12 mies.**	**p[c]**	**Wizyta po 24 mies.**	**p[c]**	**Wizyta po 36 mies.**	**p[c]**
Chorzy na POChP używający HTP, którzy przestali palić papierosy (monoużytkownicy)	**(n = 11)**	**(n = 11)**		**(n = 12)**		**(n = 13)**	
Płeć	8M, 3K	8M, 3K		8M, 4K		9M, 4K	
% redukcja liczby papierosów w stosumku do liczby wyjściowej	–	100%	–	100%	–	100%	–
Post-BD FEV1[a] (L)	1,38 (1,03–1,71)	1,26 (1,02–1,75)	*0,722*	1,35 (1,17–1,64)	*0,504*	1,3 (1,1–1,65)	*0,401*
Post-BD FVC[a] (L)	2,6 (2,19–2,67)	2,6 (2,7–2,73)	*0,689*	2,44 (1,83–2,83)	*0,814*	2,5 (1,8–2,78)	*0,727*
%FEV/FVC[b]	58,1 (± 11)	58 (± 11)	*0,991*	58,7 (± 9,2)	*0,675*	59 (± 10)	*0,881*
Konwencjonalne papierosy/dobę[b]	20,2 (± 2,3)	–		–		–	
Wskaźnik CAT[e]	18 (17–23)	15 (14–17)	***0,004***	16 (14,8–18)	***0,003***	15 (14–20)	***0,036***
Zaostrzenia POChP[b]	2,1 (± 1)	1,2 (± 1)	***0,048***	1,3 (± 0,9)	***0,021***	1,3 (± 1)	***0,035***

Istotne różnice zaznaczono pogrubioną czcionką
Pogrubienie i kursywa oznaczają istotne porównania
POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, HTP (*heated tobacco product*) – urządzenie do podgrzewania tytoniu; BD (*bronchodilator*) – lek rozszerzający oskrzela; FEV1 (*forced expiratory volume in 1 s*) – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC (*forced vital capacity*) – natężona pojemność życiowa; CAT (*COPD assessment tool*) – kwestionariusz do oceny ciężkości POChP; 6MWD (*6-minute walk distance*) – test 6-minutowego marszu
[a]Mediana (zakres międzykwartylowy)
[b]Średnia (± odchylenie standardowe)
[c]Wartość p dla porównań w obrębie grupy w stosunku do wartości wyjściowych

(± SD) liczba wypalanych papierosów/dobę zmniejszyła się z 21 (± 4,6) na początku badania do 3,6 (± 1,1), 3,3 (± 1,3) i do 3,7 (± 1) odpowiednio przy wizycie WK1, WK2 i WK3 ($p < 0,001$ dla wszystkich trzech wizyt) (tab. 4). Warto zauważyć, że wszyscy użytkownicy podwójni przez cały czas trwania badania ograniczyli dzienną liczbę wypalanych papierosów o co najmniej 70% w stosunku do liczby wyjściowej. Ogólnie w ciągu 36-miesięcznego okresu obserwacji w badanych grupach nastąpiło znaczne zmniejszenie liczby wypalanych papierosów ($p < 0,001$).

W czasie wizyty WK1 wszyscy użytkownicy HTP korzystali z urządzenia IQOS. W czasie wizyty WK2 stwierdzono, że

3 użytkowników zmieniło urządzenie IQOS na glo, a w czasie wizyty WK3 17 użytkowników HTP stosowało urządzenie IQOS, a 2 — glo. Nie zarejestrowano żadnych szczegółów dotyczących liczby zużytych wkładów tytoniowych.

Zaostrzenia POChP

U osób z POChP używających HTP odnotowano istotną redukcję częstości zaostrzeń POChP — średni (± SD) roczny współczynnikiem zaostrzeń zmniejszył się z 2,2 (± 1,1) na początku badania do 1,4 (± 0,8) (p = 0,012), 1,2 (± 0,8) (p = 0,002) i 1,3 (± 0,8) (p = 0,004) odpowiednio w czasie wizyty WK1, WK2 i WK3 (tab. 2, 3). W grupie kontrolnej nie zaobserwowano istotnych zmian w rocznych częstościach zaostrzeń POChP. Ogólnie stwierdzono istotne (p = 0,024) zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń POChP w okresie obserwacji w grupie HTP w porównaniu z grupą kontrolną (tab. 2, 3; ryc. 2). U osób używających wyłącznie HTP (monoużytkownicy) istotne zmniejszenie częstości rocznych zaostrzeń POChP w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano na wszystkich trzech wizytach kontrolnych (tab. 4). Warto zauważyć, że stałe zmniejszanie się liczby rocznych zaostrzeń POChP zaobserwowano również u użytkowników podwójnych, przy czym średni (± SD) roczny wskaźnik zaostrzeń wynoszący 2,1 (± 0,6) na początku badania zmniejszył się do 1,6 (± 0,5) (p = 0,108) w czasie wizyty WK1, 1,1 (± 0,7) (p = 0,077) w czasie wizyty WK2 i 1,2 (± 0,4) w czasie wizyty WK3 (p = 0,021) (tab. 4).

Ocena czynności płuc i stopnia zaawansowania POChP

Na żadnej z wizyt kontrolnych nie stwierdzono u pacjentów z POChP używających HTP istotnej poprawy FEV1 i FVC w stosunku do wartości wyjściowych po podaniu leków rozszerzających oskrzela (tab. 2, 3). Nie zaobserwowano również istotnej zmiany wskaźników spirometrycznych w grupie kontrolnej podczas całego badania (tab. 2, 3). Ogólnie rzecz ujmując, nie było istotnych różnic między obiema grupami w ocenie spirometrycznej (tab. 2, 3).

Zmiany stopnia zaawansowania POChP według klasyfikacji GOLD w trakcie badania przedstawiono w tabeli 4 i na rycinie 3. Pod koniec badania u 3 chorych z POChP w grupie użytkowników HTP stwierdzono obniżenie (tj. poprawę) od stopnia zaawansowania 4. lub 3. według GOLD do stopnia 2. lub 1., natomiast u pacjentów z grupy kontrolnej zaawansowanie POChP według klasyfikacji GOLD była stosunkowo stabilne przez cały czas trwania badania.

Wskaźniki CAT i wyniki testu 6MWD

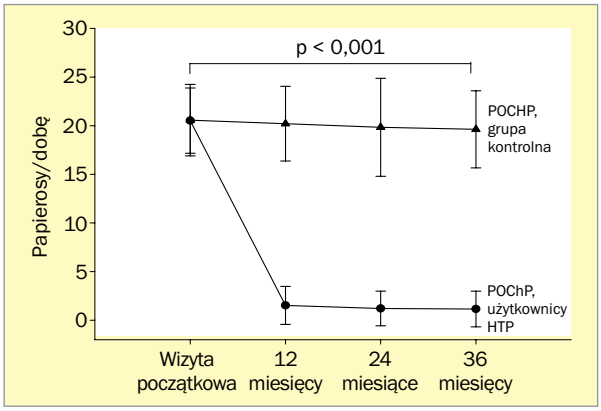
W grupie osób z POChP używających HTP na wszystkich trzech wizytach kontrolnych stwierdzono poprawę subiektywnej oceny POChP za pomocą narzędzia CAT w porównaniu z wartościami wyjściowymi (p < 0,01 na wszystkich wizytach kontrolnych) (tab. 2, 3). Zarówno u użytkowników podwójnych, jak i monoużytkowników nastąpiło istotne obniżenie (poprawa) wskaźnika CAT w stosunku do wartości wyjściowych (tab. 2, 3). Natomiast w grupie kontrolnej nie zaobserwowano żadnej istotnej lub klinicznie istotnej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej podczas żadnej z wizyt kontrolnych. W ciągu 3-letniego okresu badania zaobserwowano ogólną istotną poprawę wyników CAT w grupie użytkowników HTP z POChP w porównaniu z osobami z POChP palącymi tradycyjne papierosy (p = 0,008) (tab. 2, 3; ryc. 4).

Wyniki testu 6MWD z wszystkich czterech wizyt w ramach badania były dostępne tylko u 22 pacjentów (11 z każdej grupy badanej). W grupie użytkowników HTP wynik testu 6MWD był istotnie lepszy w porównaniu z wartością wyjściową na każdej z wizyt kontrolnych (p < 0,01), podczas gdy nie zaobserwowano znaczącej poprawy w teście 6MWD w grupie kontrolnej (tab. 2, 3); podczas wizyty WK3 mediana przyrostu 6MWD wynosiła 69 m (p = 0,005) w grupie pacjentów z POChP używających HTP, natomiast w grupie kontrolnej z POChP zaobserwowano niewielkie, ale nieistotne zwiększenie mediany 6MWD o 20 m (p = 0,155) (tab. 2, 3). Ogólnie wykazano istotną poprawę (p = 0,001) w teście 6MWD w grupie użytkowników HTP w porównaniu z grupą kontrolną w całym okresie obserwacji (tab. 2, 3).

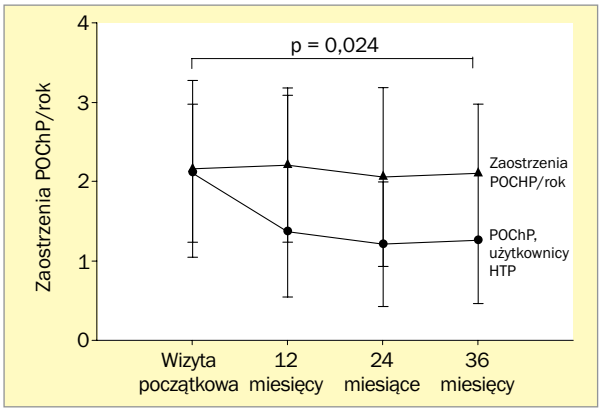
Dyskusja

Niniejsze badanie jest pierwszym, w którym opisano długoterminowe skutki zdrowotne codziennego stosowania HTP u osób z POChP. U chorych z POChP, którzy zaprzestali palenia lub znacznie ograniczyli konsumpcję papierosów, przechodząc na HTP, nastąpiła poprawa kilku obiektywnych i subiektywnych parametrów zdrowotnych, która utrzymywała się do 3 lat. Te obserwacje dotyczące HTP nie były niespodzianką, ponieważ wiadomo, że unikanie narażenia na substancje chemiczne powstające podczas spalania papierosów tytoniowych spowalnia progresję POChP i poprawia stan zdrowia pacjentów [10, 31–33]. Co więcej, podobne wyniki uzyskano również u chorych na POChP stosujących inną klasę niespalających produktów dostarczających nikotynę (tj. e-papierosy) [18, 26, 27].

Prawie 60% pacjentów z POChP stosujących HTP całkowicie powstrzymało się od palenia papierosów przez cały czas trwania badania, natomiast u osób kontynuujących palenie (podwójni użytkownicy) podczas wszystkich wizyt w ramach badania obserwowano zmniejszenie dziennej liczby wypalanych papierosów w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 70%. To niezwykłe zmniejszenie ogólnej konsumpcji papierosów można wytłumaczyć tym, że produkty HTP były skutecznym substytutem konwencjonalnych papierosów u badanych pacjentów z POChP. Dzięki temu, że użytkownicy HTP odczuwają podobne wrażenia jak podczas palenia tytoniu i związanych z nim rytuałów, stosowanie tych urządzeń może zapewnić odpowiednie



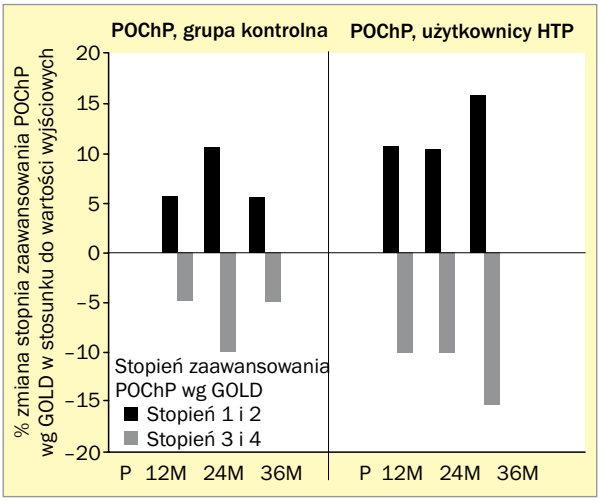
Rycina 1. Liczba wypalanych papierosów dziennie na początku badania, dzień przed 1. wizytą kontrolną (12 ± 1,5 miesiąca), 2. wizytą kontrolną (24 ± 2,5 miesiąca) i 3. wizytą kontrolną (36 ± 3 miesiące) u osób z POChP używających podgrzewanych wyrobów tytoniowych (kółka) oraz w grupie kontrolnej POChP (trójkąty). Wszystkie dane wyrażone jako średnie, a słupki błędu przedstawiają odchylenie standardowe. POChP — przewlekła obturacyjna choroba płuc; HTP (*heated tobacco products*) — podgrzewane produkty tytoniowe



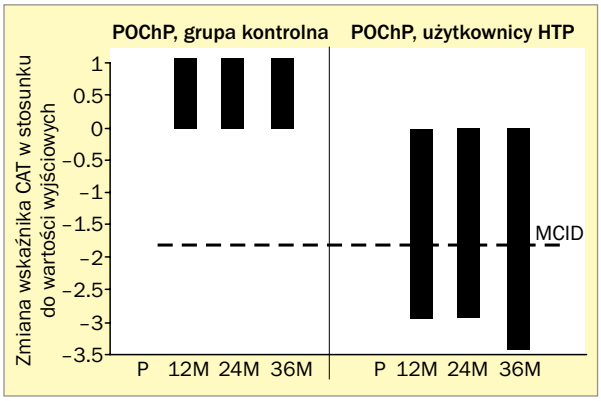
Rycina 2. Roczna liczba zaostrzeń POChP na początku badania i według danych uzyskanych na 1. wizycie kontrolnej (12 ± 1,5 miesiąca), 2. wizycie kontrolnej (24 ± 2,5 miesiąca) i 3. wizycie kontrolnej (36 ± 3 miesiące) u osób z POChP używających podgrzewanych wyrobów tytoniowych (kółka) oraz w grupie kontrolnej POChP (trójkąty). Wszystkie dane wyrażone jako średnie, a słupki błędu przedstawiają odchylenie standardowe. POChP — przewlekła obturacyjna choroba płuc; HTP (*heated tobacco products*) — podgrzewane produkty tytoniowe

kompensacyjne skutki fizyczne i behawioralne [34, 35], co sugeruje, że może to być skuteczna metoda zapobiegania nawrotom, tak jak przyczyniła się do niskich wskaźników nawrotów obserwowanych u użytkowników HTP w tym badaniu.

Oczekuje się, że unikanie przewlekłego narażenia na spalanie chemikaliów poprawi wyniki zdrowotne u chorych



Rycina 3. Procentowa zmiana w rozkładzie stopni zaawansowania POChP według klasyfikacji GOLD w stosunku do wartości wyjściowych w grupie użytkowników podgrzewanych produktów tytoniowych z POChP i w grupie kontrolnej POChP. POChP — przewlekła obturacyjna choroba płuc; HTP (*heated tobacco products*) — podgrzewane produkty tytoniowe; GOLD — *Global Initiative in Obstructive Lung Disease*; P — wizyta początkowa; M — miesiące



Rycina 4. Zmiana mediany wskaźnika CAT (*COPD assessment tool*) w stosunku do wartości wyjściowych w grupie osób z POChP używających podgrzewanych produktów tytoniowych i w grupie kontrolnej POChP. Linia przerywana na wykresie oznacza najmniejszą istotną klinicznie różnicę (MCID, *minimal clinically important difference*) wartości wskaźnika CAT. Jako istotne kliniczne przyjęto zmniejszenie o co najmniej 2 jednostki w stosunku do wartości wyjściowych. POChP — przewlekła obturacyjna choroba płuc; HTP (*heated tobacco products*) — podgrzewane produkty tytoniowe; CAT — (*COPD Assessment Tool*) — kwestionariusz do oceny ciężkości POChP; P — wizyta początkowa; M — miesiące, MCID (*minimal clinically important difference*) — najmniejsza istotna klinicznie różnica

z POChP, ale długoterminowe konsekwencje zdrowotne regularnego stosowania HTP nie zostały zbadane. Ważną obserwacją jest to, że u pacjentów, którzy rzucili lub znacz-

Tabela 4. Zmiany stopni zaawansowania POChP według klasyfikacji GOLD w okresie badania

Stopień zaawansowania POChP wg GOLD	Wyjściowo		12 miesięcy		24 miesiące		36 miesięcy	
	POChP, grupa kontrolna n (%)	POChP, użytkownicy HTP n (%)	POChP, grupa kontrolna n (%)	POChP, użytkownicy HTP n (%)	POChP, grupa kontrolna n (%)	POChP, użytkownicy HTP n (%)	POChP, grupa kontrolna n (%)	POChP, użytkownicy HTP n (%)
Stopień 1	1 (5,3%)	2 (10,5%)	2 (10,5%)	2 (10,5%)	2 (10,5%)	2 (10,5%)	0 (0,0%)	2 (10,5%)
Stopień 2	4 (21,0%)	4 (21,0%)	4 (21,0%)	6 (31,6%)	5 (26,3%)	6 (31,6%)	6 (31,6%)	7 (36,8%)
Stopień 3	9 (47,4%)	9 (47,4%)	9 (47,4%)	8 (42,1%)	8 (42,1%)	9 (47,4%)	8 (42,1%)	7 (36,8%)
Stopień 4	5 (26,3%)	4 (21,0%)	4 (21,0%)	3 (15,8%)	4 (21,0%)	2 (10,5%)	5 (26,3%)	3 (15,8%)

GOLD — *Global strategy on Obstructive Lung Disease*; POChP — przewlekła obturacyjna choroba płuc; HTP (heated tobacco products) — podgrzewane produkty tytoniowe

nie ograniczyli palenie tradycyjnych papierosów po przestawieniu się na HTP, częstość zaostrzeń POChP zmniejszyła się o około 40% przez cały czas trwania badania. Odsetek zaostrzeń POChP, którym udało się zapobiec u tych pacjentów, jest istotny klinicznie i jest podobny do obserwowanego przy stosowaniu standardowych leków [36]. Przewlekłe narażenie na dym papierosowy zwiększa podatność na infekcje dróg oddechowych [37] i wykazano, że jest czynnikiem ryzyka zakażeń bakteryjnych i wirusowych [38, 39], a także zaostrzeń objawów ze strony układu oddechowego u chorych na POChP [40]. Biorąc pod uwagę, że rzucenie palenia wiąże się z niższym ryzykiem, można oczekiwać, że przejście na stosowanie HTP może znaczne zredukować częstość zakażeń dróg oddechowych i zaostrzeń POChP, jak pokazano w tym badaniu.

Konsekwentną poprawę zaobserwowano również w ogólnym stanie zdrowia i aktywności fizycznej u pacjentów z POChP, którzy rzucili palenie lub znacznie ograniczyli konsumpcję papierosów poprzez zastąpienie ich urządzeniami HTP. Poprawa wyników zgłaszanych przez pacjentów (w ocenie CAT) i poziomu tolerancji wysiłku (w teście 6MWD) w grupie chorych z POChP używających HTP była widoczna przez cały czas trwania badania.

Warto zauważyć, że znaczną poprawę wyników CAT zaobserwowano zarówno w przypadku podwójnych użytkowników, jak i monoużytkowników HTP. Obserwowane w tym badaniu zmiany CAT i 6MWD są podobne do zmian odnotowanych u chorych na POChP poddawanych intensywnej rehabilitacji [29, 41]. Poprawę wyników zdrowotnych można wyjaśnić zmniejszeniem ekspozycji na tlenek węgla i stężenia karboksyhemoglobiny po zastąpieniu papierosów niespalanymi produktami HTP [42] oraz związaną z tym zależną od czasu poprawą tolerancji wysiłku, która występuje po rzuceniu palenia [43]. To samo wyjaśnienie może również dotyczyć podwójnych użytkowników, ponieważ znacznie ograniczyli oni dzienną liczbę wypalanych papierosów — o ponad 70%.

Biorąc pod uwagę zmniejszenie częstości zaostrzeń oraz poprawę objawów ze strony układu oddechowego i ogólnego stanu zdrowia, nie było zaskakujące, że u pacjentów z POChP z grupy użytkowników HTP obserwowano niższe stopnie (co oznacza poprawę) zaawansowania POChP według GOLD przez cały czas trwania badania.

U osób z POChP stosujących HTP nie zaobserwowano istotnej poprawy wskaźników spirometrycznych w stosunku do wizyty początkowej, z wyjątkiem trendu w kierunku poprawy FEV1 po 24 miesiącach; zmiana jednak była niewielka i mieściła się w zakresie zmienności testu. Brak istotnych zmian w spirometrii nie jest niczym niezwykłym u osób z POChP, które rzucają palenie, a zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą i nieodwracalną obturacją dróg oddechowych [44, 45], jak odnotowano w badanej populacji. Niemniej jednak nie zgłoszono pogorszenia czynności układu oddechowego (w tym FEV1, FVC i %FEV1/FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) u pacjentów z POChP, którzy stosowali HTP.

Niniejsza analiza ma kilka ograniczeń. Po pierwsze, uzyskane wyniki opierają się na małej grupie pacjentów z POChP i należy je interpretować ostrożnie. Niemniej, korzystne wyniki były obserwowane konsekwentnie w wielu mierzonych parametrach zdrowotnych POChP przez cały 3-letni okres badania. Po drugie, osoby z POChP używające HTP w tym badaniu mogły reprezentować „samodobierającą się" próbę; nie można wykluczyć, że tylko ci pacjenci, którzy doświadczyli poprawy objawów ze strony układu oddechowego, nadal stosowali HTP i zostali ostatecznie wybrani do badania. Ponadto mniej więcej połowa uczestników badania nie została poddana testowi 6MWD, co osłabiło siłę statystyczną wyników tego badania.

Zmniejszenie ryzyka i odwrócenie szkód wynikających z palenia tytoniu poprzez zastąpienie tradycyjnych papierosów produktami niskiego ryzyka wydaje się obiecującą metodą. Wyniki niniejszego badania przeprowadzonego u palących pacjentów z POChP pokazują, że wśród osób, które zastąpiły konwencjonalne spalane papierosy produktami HTP, możliwa jest długotrwała poprawa objawów ze strony układu oddechowego, tolerancji wysiłku i jakości życia oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby.

Niska jakość życia i niezadowalająca opieka zdrowotna sprawiają, że potrzeby palących chorych z POChP pozostają

niezaspokojone. Dlatego nie należy lekceważyć żadnej metody pozwalającej uzyskać złagodzenie objawów u tych chorych. Biorąc pod uwagę, że pomimo negatywnych konsekwencji zdrowotnych wielu pacjentów z POChP nadal pali, stosowanie substytutów konwencjonalnych papierosów powinno być postrzegane jako cenne rozwiązanie trudnego problemu palenia tytoniu, a technologie niespalające nikotyny, takie jak HTP, powinny być brane pod uwagę jako część tej strategii.

Aby zweryfikować wstępne ustalenia autorów badania dotyczące skuteczności i tolerancji tych nowych technologii oraz możliwości zmniejszenia szkód związanych z paleniem u pacjentów z POChP, wymagane są szersze prospektywne badania nad długoterminowym wpływem podgrzewanych produktów tytoniowych na zdrowie. Poszerzenie wiedzy na temat zagrożeń dla zdrowia układu oddechowego i korzyści wynikających z zastąpienia palenia papierosów przez urządzenia HTP jest kluczem do lepszego przygotowania strategii działania w opiece zdrowotnej i lepszej jakości informacji dla użytkowników końcowych.

Wkład autorów

Riccardo Polosa — projekt badania, interpretacja danych, tworzenie pierwotnej wersji manuskryptu i wprowadzanie poprawek; Jaymin B. Morjaria — analizy danych, interpretacja danych, tworzenie pierwotnej wersji manuskryptu i wprowadzanie poprawek; Umberto Prosperini — przeszukiwanie danych medycznych i zbieranie danych; Barbara Busà — przeszukiwanie danych medycznych i zbieranie danych; Alfino Pennisi — przeszukiwanie danych medycznych i zbieranie danych; Gualberto Gussoni — interpretacja danych i wprowadzanie poprawek w manuskrypcie; Sonja Rust — wprowadzanie poprawek w manuskrypcie; Marilena Magila — przeszukiwanie danych medycznych i zbieranie danych; Pasquale Caponnetto — projekt badania, interpretacja danych i wprowadzanie poprawek w manuskrypcie. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali ostateczną wersję manuskryptu.

Finansowanie

Finansowanie publikacji *open access* zapewnił Università degli Studi di Catania w ramach umowy CRUI-CARE. Badanie było finansowane z grantu uniwersyteckiego nr 21040100 „Ricerca Scientifica Finanziata dall'Ateneo di Catania".

Zgodność ze standardami etycznymi

Konflikt interesów

Riccardo Polosa jest etatowym pracownikiem Uniwersytetu w Katanii we Włoszech oraz Dyrektorem Medycznym Instytutu Chorób Wewnętrznych i Immunologii Klinicznej na tym samym Uniwersytecie. Artykuł wiąże się z jego pracą w obszarze zwalczania tytoniu i chorób układu oddechowego. Riccardo Polosa otrzymał honorarium za wykłady i finansowanie badań od firm Pfizer, GlaxoSmithKline, CV Therapeutics, NeuroSearch A/S, Sandoz, MSD, Boehringer Ingelheim, Novartis, Duska Therapeutics i Forest Laboratories. Współpracował również jako konsultant z firmami Pfizer, Global Health Alliance w zakresie leczenia uzależnienia od tytoniu, CV Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Novartis, Duska Therapeutics, ECITA (Electronic Cigarette Industry Trade Association w Wielkiej Brytanii), Arbi Group Srl. i Health Diplomats. RP zasiadał w radach medyczno-naukowych (MSAB, *Medical and Scientific Advisory Board*) firm Cordex Pharma, Inc., CV Therapeutics, Duska Therapeutics Inc., Pfizer i PharmaCielo. Opłaty za wykłady od wielu europejskich stowarzyszeń branżowych i handlowych (w tym FIVAPE we Francji i FIESEL we Włoszech) zostały bezpośrednio przekazane organizacjom *non-profit* zajmującym się promowaniem e-papierosów. Riccardo Polosa jest również założycielem (1) Center for Tobacco Prevention and Treatment (CPCT) na Uniwersytecie w Katanii oraz (2) Center of Excellence for the Acceleration of Harm Reduction (CoEHAR) na tym samym Uniwersytecie, które otrzymało dofinansowanie od Foundation for a Smoke Free World do przeprowadzenia ośmiu niezależnych projektów badawczych zainicjowanych przez badaczy w zakresie zmniejszenia szkód związanych z paleniem tytoniu. Riccardo Polosa jest również obecnie zaangażowany w następujące działania *pro bono*: doradca naukowy organizacji LIAF, Lega Italiana Anti Fumo (włoska nazwa Italian Anti-Smoking League), Consumer Advocates for Smoke-free Alternatives (CASAA) i International Network of Nicotine Consumers Organizations (INNCO); jest przewodniczącym Europejskiej Komisji ds. Normalizacji w zakresie „Wymagań i metod badań emisji papierosów elektronicznych" (CEN/TC 437; WG4). Jaymin B. Morjaria otrzymał honoraria za prowadzenie wykładów i wynagrodzenie za uczestnictwo w spotkaniach/radach doradczych od firm Wyeth, Chiesi, Pfizer, MSD, Boehringer Ingelheim, Teva, GSK/Allen & Hanburys, Napp, Almirall, AstraZeneca, Trudell, Cook Medical, Medela AG i Novartis. Był biegłym sądowym w kancelarii adwokackiej działającej na rzecz BATSA, a cały dochód z pracy został przekazany na cele charytatywne organizacji ASH UK. Pozostali autorzy nie zgłaszają żadnego istotnego konfliktu interesów w związku z tym badaniem.

Oświadczenie dotyczące praw człowieka i praw zwierząt

Niniejsze (nieinterwencyjne) badanie obserwacyjne zostało zatwierdzone przez odpowiednią lokalną komisję bioetyczną. Wszystkie procedury przeprowadzone w badaniach z udziałem ludzi były zgodne ze standardami etycznymi instytucjonalnej i/lub krajowej komisji ds. badań

naukowych oraz z Deklaracją Helsińską z 1964 roku i jej późniejszymi zmianami lub porównywalnymi standardami etycznymi.

Świadoma zgoda

Wszyscy uczestnicy wyrazili świadomą zgodę przed rozpoczęciem badania.

Open Access

Ten artykuł jest objęty międzynarodową licencją Creative Commons Attribution 4.0 International License, która zezwala na używanie, udostępnianie, adaptację, dystrybucję i powielanie na dowolnym nośniku lub w dowolnym formacie, o ile podane zostaną odpowiednie informacje na temat autora (autorów) i źródła oraz zostanie zamieszczony link do licencji Creative Commons; należy także wskazać, czy dokonano zmian. Obrazy lub inne materiały stron trzecich w tym artykule są objęte licencją Creative Commons do tego artykułu, chyba że zaznaczono inaczej w warunkach korzystania z materiału. Jeśli materiał nie jest objęty licencją Creative Commons artykułu, a zamierzone użycie nie jest dozwolone przez przepisy ustawowe lub przekracza dozwolony sposób wykorzystania, należy uzyskać pozwolenie bezpośrednio od właściciela praw autorskich. Aby wyświetlić kopię tej licencji, należy odwiedzić stronę http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

Abstract

Given that many patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) smoke despite their symptoms, it is important to understand the long-term health impact of cigarette substitution with heated tobacco products (HTPs). We monitored health parameters for 3 years in COPD patients who substantially attenuated or ceased cigarette consumption after switching to HTPs. Changes in daily cigarette smoking, annualized disease exacerbations, lung function indices, patient-reported outcomes (CAT scores) and 6-minute walk distance (6MWD) from baseline were measured in COPD patients using HTPs at 12, 24 and 36 months. These were compared to a group of age- and sex-matched COPD patients who continued smoking. Complete data sets were available for 38 patients (19 in each group). Subjects using HTPs had a substantial decrease in annualized COPD exacerbations within the group mean (± SD) from 2.1 (± 0.9) at baseline to 1.4 (± 0.8), 1.2 (± 0.8) and 1.3 (± 0.8) at 12-, 24- and 36-month follow-up ($p < 0.05$ for all visits). In addition, substantial and clinically significant improvements in CAT scores and 6MWD were identified at all three time points in the HTP cohort. No significant changes were observed in COPD patients who continued smoking. This study is the first to describe the long-term health effects of HTP use in COPD patients. Consistent improvements in respiratory symptoms, exercise tolerance, quality of life, and rate of disease exacerbations were observed in patients with COPD who abstained from smoking or substantially reduced their cigarette consumption by switching to HTP use.

Key words: smoking cessation, heated tobacco products, IQOS, Glo, COPD, Tobacco harm reduction

Piśmiennictwo

1. Morjaria J.B., Malerba M., Polosa R. Biologic and pharmacologic therapies in clinical development for the inflammatory response in COPD. Drug. Discov. Today 2010; 15: 396–405.
2. Vestbo J., Hurd S.S., Agusti A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187: 347–365.
3. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380 (9859): 2095–2128.
4. Falk J.A., Kadiev S., Criner G.J. et al. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorac. Soc. 2008; 5:543–548.
5. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorac. Soc. 2005; 2: 258–266.
6. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006; 3 (11) :e442.
7. U.S. Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: chronic obstructive lung disease. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office on Smoking and Health, 1984 Rockville.
8. U.S. Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. 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 Atlanta.
9. Ezzati M., Lopez A.D. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. Lancet 2003; 362: 847–852.
10. U.S. Department of Health and Human Services (1990) The health benefits of smoking cessation. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No. (CDC) 90-8416.
11. Hersh C.P., DeMeo D.L., Al-Ansari E. et al. Predictors of survival in severe, early onset COPD. Chest 2004; 126: 1443–1451.
12. Jimenez-Ruiz C.A., Masa F., Miravitlles M. et al. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. Chest 2001; 119: 1365–1370.

13. van der Meer R.M., Wagena E.J., Ostelo R.W. et al. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2003; https:// doi. org/ 10. 1002/ 14651 858. cd002 999.
14. Tashkin D.P. Smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease. Semin. Respir. Crit. Care Med. 2015; 36: 491–507. https:// doi. org/ 10. 1055/s- 0035- 15556 10.
15. Polosa R., Rodu B., Caponnetto P. et al. A fresh look at tobacco harm reduction: the case for the electronic cigarette. Harm. Reduct. J. 2013; 4 (10): 19. https:// doi. org/ 10.1186/ 1477- 7517- 10- 19.
16. O'Leary R., Polosa R. Tobacco harm reduction in the 21st century. Drugs Alcohol Today 2020; 20 (3): 219–234. https://d oi. org/10. 1108/ DAT- 02- 2020- 0007.
17. Morjaria J.B., Mondati E., Polosa R. E-cigarettes in patients with COPD: current perspectives. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2017; 1 (12): 3203–3210. https:// doi. org/ 10. 2147/ COPD. S1353 23.
18. Polosa R., Morjaria J.B., Prosperini U. et al.COPD smokers who switched to e-cigarettes: health outcomes at 5-year follow up. Ther. Adv. Chronic. Dis. 2020; 10 (11): 2040622320961617. https://doi. org/ 10. 1177/ 20406 22320 961617.
19. Polosa R., Farsalinos K., Prisco D. Health impact of electronic cigarettes and heated tobacco systems. Intern. Emerg. Med. 2019; 14 (6): 817–820. https:// doi. org/ 10. 1007/ s11739- 019- 02167-4.
20. https:// tobac cobus iness. com/ philip- morris- inter natio nal- relea ses-2020- third- quart er- finan cial- report/. Accessed 4 Jan 2021.
21. https:// www. bat. com/ group/ sites/ UK__ 9D9KCY. nsf/ vwPag esWeb Live/ DOAWW GJT/ $file/ BAT_ Annual_ Report_ and_ Form_ 20-F_2019. pdf. Accessed 4 Jan 2021.
22. Haziza C., de La Bourdonnaye G., Merlet S. et al. Assessment of the reduction in levels of exposure to harmful and potentially harmful constituents in Japanese subjects using a novel tobacco heating system compared with conventional cigarettes and smoking abstinence: a randomized controlled study in confinement. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2016; 81: 489–499. https:// doi. org/10. 1016/j. yrtph. 2016. 09. 014.
23. Gale N., McEwan M., Camacho O.M. et al. Changes in biomarkers of exposure on switching from a conventional cigarette to the glo tobacco heating product: a randomized, controlled ambulatory study. Nicotine Tob. Res. 2020; 10:ntaa135. https:// doi. org/ 10. 1093/ ntr/ ntaa1 35 (**Epub ahead of print**).
24. https:// www. fda. gov/ news- events/ press- annou nceme nts/ fda- authorizes- marke ting- iqos- tobac co- heati ng- system- reduc ed- expos ureinformation. Accessed 4 Jan 2021.
25. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (2008) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2008). http:// goldc opd. org. Accessed 4 Jan 2021.
26. Polosa R., Morjaria J.B., Caponnetto P. et al. Evidence for harm reduction in COPD smokers who switch to electronic cigarettes. Respir. Res. 2016; 17 (1): 166. https:// doi. org/ 10. 1186/ s12931- 016- 0481-x.
27. Polosa R., Morjaria J.B., Prosperini U. et al. Health effects in COPD smokers who switch to electronic cigarettes: a retrospective-prospective 3-year follow-up. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2018; 22 (13): 2533–2542. https:// doi. org/ 10. 2147/ COPD. S1611 38.
28. Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD assessment test. Eur. Respir. J. 2009; 34: 648–654.
29. Kon S.S., Canavan J.L., Jones S.E. et al. Minimum clinically important difference for the COPD assessment test: a prospective analysis. Lancet Respir. Med. 2014; 2: 195–203.
30. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 111–117.
31. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The lung health study. JAMA 1994; 272: 1497–1505.
32. Burchfiel C.M., Marcus E.B., Curb J.D. et al. Effects of smoking and smoking cessation on longitudinal decline in pulmonary function. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: 1778–1785.
33. Kanner R.E., Connett J.E., Williams D.E. et al. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the lung health study. Am. J. Med. 1999; 106: 410–416.
34. Xu S.S., Meng G., Yan M. et al. Reasons for regularly using heated tobacco products among adult current and former smokers in Japan: finding from 2018 ITC Japan Survey. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020; 17 (21): 8030. https:// doi. org/ 10. 3390/ ijerp h1721 8030.
35. Tompkins C.N.E., Burnley A., McNeill A., Hitchman S.C. Factors that influence smokers' and ex-smokers' use of IQOS: a qualitative study of IQOS users and ex-users in the UK. Tob Control. 2020; https:// doi. org/ 10. 1136/ tobac cocon trol- 2019- 055306 (**Epub ahead of print**).
36. Aaron S.D. Management and prevention of exacerbations of COPD. BMJ 2014; 349: g5237.
37. Feldman C., Anderson R. Cigarette smoking and mechanisms of susceptibility to infections of the respiratory tract and other organ systems. J. Infect. 2013; 67: 169–184.
38. Almirall J., Bolibar I., Serra-Prat M. et al., Community-Acquired Pneumonia in Catalan Countries (PACAP) Study Group. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. Eur. Respir. J. 2008; 31 (6): 1274–1284. https://doi. org/ 10. 1183/ 09031 936. 00095 807.
39. Lawrence H., Hunter A., Murray R. et al. Cigarette smoking and the occurrence of influenza — systematic review. J. Infect. 2019; 79 (5): 401–406. https:// doi. org/ 10. 1016/j. jinf.2019. 08. 014.
40. Au D.H., Bryson C.L., Chien J.W. et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. J. Gen. Intern. Med. 2009; 24: 457–463.
41. Greulich T., Koczulla A.R., Nell C. et al. Effect of a threeweek inpatient rehabilitation program on 544 consecutive patients with very severe COPD: a retrospective analysis. Respiration 2015; 90 (4): 287–292.
42. Caponnetto P., Maglia M., Prosperini G. et al. Carbon monoxide levels after inhalation from new generation heated tobacco products. Respir. Res. 2018; 19 (1): 164. https:// doi. org/10. 1186/ s12931- 018- 0867-z.
43. Berkovitch A., Kivity S., Klempfner R. et al. Time-dependent relation between smoking cessation and improved exercise tolerance in apparently healthy middle-age men and women. Eur. J. Prev. Cardiol. 2015; 22: 807–814.
44. Scanlon P.D., Connett J.E., Waller L.A. et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161 (2 Pt 1): 381–390.
45. Tashkin D.P., Rennard S., Taylor Hays J. et al. Lung function and respiratory symptoms in a 1-year randomized smoking cessation trial of varenicline in COPD patients. Respir. Med. 2011; 105 (11): 1682–1690.

Uwaga wydawcy: Springer Nature pozostaje neutralny w odniesieniu do roszczeń jurysdykcyjnych w opublikowanych mapach i powiązaniach instytucjonalnych.