

Zygmunt Zdrojewicz<sup>1</sup>, Damian Pypno<sup>2</sup>, Bartosz Bugaj<sup>2</sup>, Aleksandra Burzyńska<sup>3</sup>

## Elektroniczne papierosy: wpływ na zdrowie, nikotynowa terapia zastępcza, regulacje prawne

### Electronic cigarettes: health impact, nicotine replacement therapy, regulations

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska

<sup>2</sup> 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką we Wrocławiu, Wrocław, Polska

<sup>3</sup> Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Adres do korespondencji: prof. zw. dr hab. n. med. Zygmunt Zdrojewicz, Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, e-mail: zygmunt.zdrojewicz@umed.wroc.pl

<sup>1</sup> Department and Clinic of Endocrinology, Diabetology and Isotope Therapy, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

<sup>2</sup> 4 Military Hospital, Wrocław, Poland

<sup>3</sup> Faculty of Medicine, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

Correspondence: Professor Zygmunt Zdrojewicz, MD, PhD, Department and Clinic of Endocrinology, Diabetology and Isotope Therapy, Wrocław Medical University, Pasteura 4, 50-367 Wrocław, Poland, e-mail: zygmunt.zdrojewicz@umed.wroc.pl

#### Streszczenie

Działanie konwencjonalnych papierosów na zdrowie człowieka przebadano dość dokładnie. Przez ostatnie 15 lat byliśmy świadkami narodzin elektronicznych papierosów, które są już powszechnie dostępne. Na rynku występuje wiele modeli tych urządzeń. Nadal trwają badania nad ich szkodliwym wpływem na ludzki organizm. Elektroniczny papieros zbudowany jest z systemu zasilającego oraz systemu waporyzującego. Użytkownik zaciąga się aerozolem, który powstaje w wyniku podgrzewania liquidu z nikotyną. Nie zachodzi proces spalania tytoniu, tak jak przy korzystaniu z tradycyjnych papierosów. Skład aerozolu i dymu tytoniowego znacznie się różni. Z 93 szkodliwych związków zawartych w dymie tytoniowym w aerozolu z elektronicznych papierosów występują: aldehyd octowy, aceton, akroleina, formaldehyd i nikotyna. Nie są wytwarzane m.in. wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne oraz metale ciężkie. Istnieje coraz więcej dowodów na potencjalne zagrożenia dla zdrowia ze strony elektronicznych papierosów. Pojawiają się raporty o ich negatywnym wpływie na ciężę, układ oddechowy, sercowo-naczyniowy czy psychikę człowieka. Mogą one również sprzyjać procesowi powstania nowotworów. Wzrost popularności elektronicznych papierosów nasuwa pytanie o narażenie osób z otoczenia, palących biernie. Poszukiwane są środki ułatwiające rzucenie palenia tytoniu albo umożliwiające dostarczenie nikotyny do organizmu bez reakcji klasycznego spalania wielu szkodliwych substancji. Elektroniczne papierosy nie są jednak zalecane w nikotynowej terapii zastępczej. Trwają prace nad regulacjami prawnymi dotyczącymi elektronicznego palenia. Celem tego tekstu jest ocena wpływu elektronicznych papierosów na zdrowie człowieka.

**Słowa kluczowe:** elektroniczne papierosy, liquid, nikotyna, bierne palenie, rzucenie palenia

#### Abstract

While the adverse effects of conventional cigarettes on human health have been thoroughly examined, in the last 15 years we have witnessed the birth of electronic cigarettes. There are many types of these devices available on the market. Studies are still underway to determine their negative impact on the human body. Electronic cigarettes comprise of power supply and a vaporising system. The user inhales the aerosol produced by heating up the liquid containing nicotine. In contrast with conventional cigarettes, the tobacco is not combusted, thus the compositions of the aerosol and cigarette smoke are considerably different. Out of 93 chemical substances present in the e-cigarette smoke, the aerosol contains only acetaldehyde, acetone, acrolein, formaldehyde and nicotine. More toxic substances, such as polycyclic aromatic hydrocarbons and heavy metals, are not present. The amount of evidence suggesting electronic cigarettes' harmful effects on the human body is constantly increasing. Some reports imply that the electronic cigarettes negatively influence pregnancy, human psyche, respiratory and cardiovascular systems. They might also be involved in oncogenesis. With electronic cigarettes constantly gaining popularity, the question about the adverse effects of passive smoking becomes increasingly more relevant. Although various methods of helping people cease smoking or delivering nicotine to their bodies without burning toxic

substances are being explored, electronic cigarettes are not recommended in nicotine substitution therapy. Legal regulations regarding electronic cigarettes are still being worked on. The purpose of this paper is to evaluate the effects electronic cigarettes have on the human's health.

**Key words:** electronic cigarettes, liquid, nicotine, second hand smoking, smoking cessation

## WSTĘP

Początki istnienia elektronicznych papierosów (e-papierosów) sięgają 2003 roku. Stworzył je Hon Lik, chiński farmaceuta. Miały służyć jako zamiennik dla tradycyjnych wyrobów tytoniowych i alternatywne źródło nikoty-ny. Fachowo nazywane są elektronicznymi systemami dozującymi nikoty-nę (*electronic nicotine delivery system*, ENDS). Na rynku dostępnych jest wiele modeli e-papierosów – różnią się one kształtem, wielkością, wzornictwem oraz zastosowanymi innowacjami w budowie. Zasadniczo urządzenie zbudowane jest z systemu zasilającego oraz systemu waporyzującego. Roztwór zawierający nikoty-nę, nazywany liquidem, umieszczony w pojemniku (tzw. kartridżu) użytkownik uzupełnia samodzielnie. Podciśnienie wytwarzane podczas zaciągania się e-papierosem prowadzi do uruchomienia grzałki, która podgrzewa płyn z nikoty-ną. Powstaje w ten sposób aerozol, który następnie jest inhalowany przez użytkownika. Miejsce wchłaniania nikoty-ny do krwiobiegu nie zostało jednoznacznie ustalone – to nabłonek jamy ustnej lub płuca<sup>(1)</sup>. Od momentu wprowadzenia na rynek w USA w 2007 roku popularność e-papierosów gwałtownie wzrosła, a ogólne ich używanie zwiększyło się z 3,3 do 8,5% między 2010 a 2013 rokiem. Korzystanie z e-papierosów wśród młodzieży podwoiło się pomiędzy rokiem 2011 a 2012<sup>(2)</sup>. Oszacowano, że w 2012 roku w 27 krajach członkowskich Unii Europejskiej około 29 mln osób sięgnęło po e-papierosa<sup>(3)</sup>. W Polsce obserwowany jest wzrost liczby użytkowników – obecnie e-papierosy pali około 1,8 mln osób, tj. 3% społeczeństwa<sup>(4)</sup>. Celem pracy jest ocena wpływu elektronicznych papierosów na zdrowie człowieka. Porównano je z konwencjonalnymi papierosami oraz zwrócono uwagę na regulacje prawne.

### SUBSTANCJE ZAWARTE W AEROZOLU Z E-PAPIEROSÓW A SUBSTANCJE W DYMIE TYTONIOWYM

Podczas korzystania z e-papierosa nie zachodzi proces spalania tytoniu. Aerozol inhalowany przez użytkownika powstaje w procesie odparowywania liquidu. Pod względem fizycznym jest on zawiesiną, w której cząstki stałe są rozproszone w fazie gazowej. Błędnie bywa nazywany parą – termin ten odnosi się do substancji w gazowym stanie skupienia. Liquid zawiera nikoty-nę oraz substancje nadające smak i zapach. Funkcję rozpuszczalnika pełni glicerol i/lub glikol propylenowy<sup>(5)</sup>. Oferta dostępnych na rynku liquidów jest bardzo bogata. Producenci proponują roztwory o różnej zawartości nikoty-ny i w różnych wersjach smakowych.

## INTRODUCTION

The origins of the existence of electronic cigarettes (e-cigarettes) date back to 2003. They were created by Hon Lik, a Chinese pharmacist. They were intended to be used as a substitute for traditional tobacco products and an alternative source of nicotine. Professionally, they are called electronic nicotine delivery system (ENDS). There are many models of e-cigarettes available on the market – they differ only in shape, size, pattern and the applied construction innovations. Basically, the device is composed of a power system and a vaporiser. The solution containing nicotine, termed liquid, is placed in the cartridge and filled by the user. Negative pressure created while inhaling the contents of e-cigarettes leads to activating the heater that heats the nicotine liquid up. Aerosol is created that way, which is later inhaled by the user. The place of nicotine absorption to the bloodstream has not been determined yet – it is the epithelium of the oral cavity or the lungs<sup>(1)</sup>. Since the moment of marketing them in the USA in 2007, the popularity of e-cigarettes has increased significantly, and their general use has increased from 3.3 to 8.5% in the period from 2010 to 2013. The use of e-cigarettes among teenagers doubled in the period from 2011 to 2012<sup>(2)</sup>. It has been estimated that in 2012, in 27 member states of the European Union (EU), approx. 29 million people used e-cigarettes<sup>(3)</sup>. Increase in the number of users is observed in Poland – currently, e-cigarettes are smoked by approx. 1.8 million people, i.e. 3% of the society<sup>(4)</sup>. The aim of the paper is to evaluate the impact of electronic cigarettes on a person's health. They were compared with conventional cigarettes and attention has been paid to legal regulations.

### SUBSTANCES INCLUDED IN THE E-CIGARETTES AEROSOL AND SUBSTANCES IN TOBACCO SMOKE

While using an e-cigarette there is no tobacco combustion process. The aerosol inhaled by the user is created in the process of liquid evaporation. As regards its physical properties, it is a suspension, where particulates are dispersed in a gaseous phase. It is wrongly termed steam – the term applies to substances in a gaseous matter of state. Liquid contains nicotine and substances adding some taste and flavour. The role of a solvent is played by glycerol and/or propylene glycol<sup>(5)</sup>. The offer of liquids available on the market is very rich. Manufacturers propose solutions with a high nicotine content and in a variety of tastes.

Na liście utworzonej w 2012 roku przez Food and Drug Administration znajdują się 93 związki szkodliwe lub potencjalnie szkodliwe dla palaczy, wchodzące w skład dymu tytoniowego i tytoniu. Są to kancerogeny – substancje działające toksycznie na układ sercowo-naczyniowy, rozrodczy, negatywnie wpływające na rozwój oraz wykazujące właściwości uzależniające<sup>(6)</sup>. Spośród nich w aerozolu generowanym z większości liquidów występuje pięć substancji: aldehyd octowy, aceton, akroleina, formaldehyd i nikotyna. Według klasyfikacji International Agency for Research on Cancer formaldehyd jest ludzkim kancerogenem (grupa 1), natomiast aldehyd octowy ma działanie możliwie rakotwórcze na człowieka (grupa 2B). Warto zaznaczyć, że ilości tych związków są wielokrotnie mniejsze niż w dymie papierosowym. Substancje bazowe liquidu (glicerol, glikol propylenowy) również są inhalowane przez użytkownika. Są one jednak nietoksyczne. Z kolei zawarta w liquidzie nikotyna działa zarówno uzależniająco, jak i toksycznie. Aerozol z e-papierosów nie zawiera przede wszystkim wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych oraz metali ciężkich (ołowiu, kadmu), działających silnie rakotwórczo. Obecność pozostałych związków wynika z uwalniania się ich po podgrzaniu roztworu oraz zastosowania substancji odpowiedzialnych za smak i zapach, a także z możliwych zanieczyszczeń składników użytych do produkcji<sup>(7)</sup>.

## RYZIKO ZDROWOTNE E-PALENIA

Istnieje coraz więcej dowodów na temat możliwych zagrożeń dla zdrowia ze strony elektronicznych papierosów. W doniesieniach naukowych zwrócono uwagę na działanie ogólnoustrojowe. E-palenie może powodować nudności, wymioty, bóle i zawroty głowy, bezsenność, zadławienia, oparzenia, podrażnienia górnych dróg oddechowych, suchy kaszel, suchość spojówek oczu i błon śluzowych, zapalenie dziąseł, ból w klatce piersiowej, pieczenie w żołądku, uwalnianie cytokin i mediatorów prozapalnych, alergiczne zapalenie dróg oddechowych, zmiany ekspresji genów w oskrzelach oraz zwiększenie ryzyka raka płuc, zmiany neuroplastyczne w mózgu<sup>(8)</sup>. Odnotowano także przypadki spontanicznej eksplozji e-papierosa zakończone ciężkim oparzeniem skóry bądź złamaniami zębów<sup>(9)</sup>. Z drugiej strony wykazano, że liquid lub otrzymane aerozole nie wykazują żadnych znaczących skutków toksycznych w czterech powszechnie stosowanych systemach do badań *in vitro*, w których konwencjonalne preparaty dymu papierosowego przy porównywalnej ekspozycji są znacznie bardziej cytotoksyczne i w większym stopniu wpływają na mutacje genowe<sup>(10)</sup>.

### Nowotwory i choroby płuc

Nowotwory są drugą najczęstszą przyczyną przedwczesnych zgonów na świecie. Wyniki badań *in vitro* przeprowadzonych przez naukowców z Veterans Affairs San Diego Healthcare System pokazują, że e-papierosy przyspieszają

The list created in 2012 by Food and Drug Administration contains 93 harmful compounds or potentially harmful ones for smokers, included in the composition of tobacco smoke and tobacco. These are carcinogens – substances showing a toxic operation on the cardiovascular system, reproductive system, with a negative impact on development and showing some addictive properties<sup>(6)</sup>. Among them, the aerosol generated from the majority of liquids includes five substances: acetaldehyde, acetone, acrolein, formaldehyde and nicotine. According to the classification of the International Agency for Research on Cancer, formaldehyde is the human carcinogen (group 1), while acetaldehyde has a possibly carcinogenic operation on the human (group 2B). It is worth emphasising the fact that the amount of these compounds is significantly lower than in cigarette smoke. Basic substances in the liquid (glycerol, propylene glycol) are also inhaled by the user. However, they are not toxic. In turn, nicotine included in the liquid is both addictive and toxic. The aerosol from e-cigarettes does not contain polycyclic aromatic hydrocarbons or heavy metals (lead, cadmium) with a strong carcinogenic operation. The presence of the remaining substances results from their release after heating up the solution and using substances responsible for the taste and smell as well as possible contamination of the substances used to produce them<sup>(7)</sup>.

## HEALTH RISK OF E-SMOKING

There is more and more evidence now concerning the possible hazards for the health as regards electronic cigarettes. Scientific information paid particular attention to systemic operation. E-smoking may cause nausea, vomiting, headaches and dizziness, insomnia, choking, burns, irritation of the upper respiratory tract, dry cough, conjunctiva and mucous membranes dryness, gingivitis, chest pain, burning in the stomach, cytokine release and release of proinflammation mediators, allergic respiratory tract inflammation, change in the expression of genes in the bronchi and increased lung cancer risk, neuroplastic lesions in the brain<sup>(8)</sup>. There were also cases of spontaneous explosion of the e-cigarette leading to severe skin burn, or breaking teeth<sup>(9)</sup>. On the other hand, it has been shown that liquid or the aerosol do not show any significant toxic effects in the four commonly used systems for *in vitro* testing, where conventional preparations of cigarette smoke, at comparable exposure, are far more cytotoxic and to a greater extent impact gene mutation<sup>(10)</sup>.

### Neoplasms and lung diseases

Neoplasms are second most common cause of premature deaths in the world. The results of *in vitro* testing carried out by researchers from the Veterans Affairs San Diego Healthcare System show that e-cigarettes speed up the death of cells and may contribute to neoplasms and lung diseases. The scientists have tested two popular products

śmierć komórek i mogą przyczynić się do nowotworów oraz chorób płuc. Naukowcy testowali dwa popularne produkty i wykazali, że e-papierosy uszkadzają komórki w sposób, który może prowadzić do rozwoju raka. Uszkodzenia występowały nawet w przypadkach produktów wolnych od nikotyny. Ludzkie komórki umieszczone na szalkach Petriego zostały poddane działaniu ekstraktu aerozolu z e-papierosów. W komórkach tych częściej stwierdzano pęknięcia nici DNA i ich śmierć w porównaniu z komórkami bez wpływu e-papierosów. Wersja z nikotyną powodowała większe szkody, ale również e-papierosy jej pozbawione wywoływały zmiany w komórkach. Wynika z tego, że nie tylko nikotyna, ale też inne substancje zawarte w aerozolu uszkadzają komórki. Są to m.in. formaldehyd oraz diacetyl – środek smakowo-zapachowy, który jest związany z chorobami płuc<sup>(2)</sup>. W innym badaniu wykazano, że glicerol i glikol propylenowy, najczęstsze rozpuszczalniki nikotyny stosowane w e-papierosach, w wysokich temperaturach ulegają rozkładowi do związków karbonylowych, w tym rakotwórczych formaldehydu i aldehydu octowego. Najwyższe stężenia zaobserwowano w przypadku glikolu propylenowego. Zawartość związków karbonylowych zależy od napięcia wyjściowego akumulatora e-papierosa i jest większa w przypadku wyższego napięcia (badano 3,2 V i 4,8 V). Stężenie formaldehydu w aerozolu z urządzeń o wysokim napięciu akumulatora mieściło się w zakresie stężenia występującego w dymie tytoniowym<sup>(11)</sup>. Nie zidentyfikowano jeszcze wszystkich substancji o potencjalnym działaniu nowotwórczym. Konieczne są dalsze badania, aby lepiej zrozumieć rzeczywiste długoterminowe skutki zdrowotne u ludzi wynikające ze stosowania e-papierosów<sup>(2)</sup>. Ekspozycja na aerozol e-papierosów skutkuje wymierną reakcją oksydacyjną i zapalną w komórkach oraz tkankach płuc. Komórki ludzkiego nabłonka oddechowego zwiększyły wydzielanie cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 i IL-8. Dostrzeżono zmiany morfologiczne w ludzkich fibroblastach. Wśród myszy narażonych na aerozole wytwarzane z popularnych e-papierosów zaobserwowano wzrost stężenia prozapalnych cytokin i zmniejszenie zawartości glutationu w płucach, co ma podstawowe znaczenie w utrzymaniu równowagi komórkowej redoks<sup>(12)</sup>.

### Choroby układu sercowo-naczyniowego

Chociaż śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych zmniejsza się w Polsce od ponad 20 lat, stanowią one ciągle wiodącą przyczynę zgonów<sup>(13)</sup>. Wśród składników aerozolu największe zainteresowanie w odniesieniu do chorób sercowo-naczyniowych dotyczy nikotyny, związków karbonylowych i cząstek stałych. Nikotyna nasila uwalnianie katecholamin, co powoduje efekty hemodynamiczne, wpływa negatywnie na lipidy oraz wywołuje dysfunkcję śródbłonna i insulinooporność. *In vitro* i w modelach zwierzęcych hamuje apoptozę oraz nasila angiogenezę, co wywołuje obawy o przyspieszanie miażdżycy. Degradacja termiczna glikolu propylenowego może generować tlenek

and have shown that e-cigarettes damage cells in a way that may lead to the development of cancer. Damage was observed even in the case of nicotine-free products. Human cells were put on Petri dishes and subjected to the operation of e-cigarette aerosol extract. These cells more frequently had cracks in the DNA threads and their death observed as compared with cells without e-cigarette impact. The nicotine containing version resulted in greater damage, but also e-cigarettes without it induced changes in the cells. It seems that not only nicotine, but also other substances included in the aerosol damage the cells. These are, e.g. formaldehyde and diacetyl – a smell and taste element which is related to lung diseases<sup>(2)</sup>. Another research has shown that glycerol and propylene glycol, the most commonly used nicotine solvents used in e-cigarettes, at high temperatures decompose down to carbonyl compounds, including carcinogenic formaldehyde and acetaldehyde. The greatest concentration was observed in the case of propylene glycol. The content of carbonyl compounds depends on the output voltage of the e-cigarette battery and is higher in the case of higher voltage (tested: 3.2 V and 4.8 V). The concentration of formaldehyde in the aerosol from devices of high battery voltage was within the range of concentration in tobacco smoke<sup>(11)</sup>. Not all the substances of potential carcinogenic effect have been identified yet. Further research is necessary to better understand the real long-term health effects in people resulting from the use of e-cigarettes<sup>(2)</sup>. Being exposed to the aerosol of e-cigarettes results in a measurable oxidation reaction and inflammatory reaction in the cells and tissues of the lungs. The cells of a human respiratory epithelium increased the secretion of pro-inflammatory cytokines, such as IL-6 and IL-8. Morphological changes were observed in human fibroblasts. Among mice exposed to the aerosols coming from popular e-cigarettes, there was an increase observed in the concentration of pro-inflammatory cytokines and decrease in the content of glutathione in the lungs, which is of basic importance for maintaining cellular redox balance<sup>(12)</sup>.

### Cardiovascular system diseases

Though the mortality due to cardiovascular diseases has been decreasing in Poland for over 20 years now, they still constitute the main reason for death<sup>(13)</sup>. From among the aerosol ingredients, the greatest interest related to cardiovascular diseases applies to nicotine, carbonyl compounds and particulates. Nicotine intensifies the release of catecholamines, which results in haemodynamic effects, has a negative impact on lipids and causes the dysfunction of the endothelium and insulin resistance. *In vitro* and in animal models, it inhibits the apoptosis and intensifies angiogenesis, which results in the symptoms of atherosclerosis acceleration. Thermal degradation of propylene glycol may generate propylene oxide, which is classified as 2B carcinogen. Heating glycerol up leads to the creation of acrolein – an irritating and oxidative factor, which contributes

propyleny, sklasyfikowany jako kancerogen 2B. Ogrzewanie glicerolu prowadzi do tworzenia akroleiny – czynnika drażniącego i utleniającego, który przyczynia się do powstawania niepożądanych efektów sercowo-naczyniowych również w przypadku tradycyjnych papierosów. Cząstki takie jak te generowane przez e-papierosy mogą dotrzeć w głąb płuc i potencjalnie przenikać do krążenia ogólnego. Nie wiadomo, czy wykazują toksyczność podobną do cząstek zawartych w powietrzu lub dymu konwencjonalnych papierosów<sup>(14)</sup>. Różne potencjalnie szkodliwe substancje wdychane lub wydzielone w wydychanym powietrzu zwiększają ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca i nadciśnienia tętniczego. Skutkują one wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród niektórych użytkowników. Działania niekorzystne nasila zwiększenie oporu przepływu oddechowego<sup>(15)</sup>.

Wzrasta liczba wezwań do ośrodków toksykologicznych z powodu zatrucia liquidem z e-papierosów. Łagodne zatrucie objawia się tachykardią, drżeniem, bólem w klatce piersiowej i nadciśnieniem. Poważniejsze objawy to bradykardia, niedociśnienie, nudności, porażenie układu oddechowego, migotanie przedsionków i duszność. Dokładny związek przyczynowy między tymi objawami a e-papierosami nie jest dobrze udokumentowany<sup>(16)</sup>.

### Zaburzenia psychiczne wśród młodzieży

Rozpowszechnienie problemów emocjonalnych wśród młodzieży (średnia wieku 14 lat) używającej e-papierosów występuje także u palących tradycyjne papierosy i niepalących. Użytkownicy e-papierosów częściej niż niepalący zgłaszali depresję, lęk napadowy i zmniejszenie radości życiowej (anhedonię). Rzadziej niż konwencjonalni palacze cierpieli na lęk uogólniony, napady paniki, fobię społeczną, depresję, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, gorzej tolerowali niepokój<sup>(17)</sup>. Stosowanie ENDS przez młodzież wiązało się z ogólnym rozpoczęciem palenia papierosów. Związek ten był silniejszy wśród młodszych nastolatków<sup>(18)</sup>.

### E-palenie w ciąży

Palenie papierosów przez kobiety ciężarne bądź w ich otoczeniu jest dość powszechne. Wewnątrzmaciczna ekspozycja na nikotynę w modelach zwierzęcych wiąże się z niepożądanymi skutkami dla płuc, układu sercowo-naczyniowego i mózgu potomstwa. Żadna ilość nikotyny nie jest bezpieczna w ciąży<sup>(19)</sup>. Narażenie mysich noworodków przez pierwsze 10 dni życia na emisję e-papierosów powodowało zmniejszenie przyrostu masy ciała, zmniejszenie proliferacji komórek pęcherzykowych oraz upośledzenie rozwoju płuc. Odnotowano zwiększone stężenie kotyniny w osoczu<sup>(20)</sup>. W badaniu na szczurach wykazano, że ekspozycja na nikotynę wywołuje zaburzenia uczenia się i deficyty pamięci zarówno w okresie prenatalnym, jak i poporodowym, a potencjalny mechanizm może różnić się ze względu na odmienne zaburzenie plastyczności synaptycznej<sup>(21)</sup>.

to the creation of adverse cardiovascular effects also in the case of traditional cigarettes. Particulates, such as the ones generated by e-cigarettes, may reach deep into the lungs and potentially permeate to systemic circulation. It is still unknown whether they show toxicity similar to the elements included in the air or the smoke of conventional cigarettes<sup>(14)</sup>. Various potentially harmful substances, either inhaled or exhaled, increase the risk of the presence of heart rhythm disorders and arterial hypertension. They result in the presence of cardiovascular incidents among some users. Adverse effects are exacerbated by the obstruction of the airways<sup>(15)</sup>.

The number of people reporting to toxicology centres increases due to e-cigarette liquid poisoning. Mild poisoning results in tachycardia, shaking, chest pain and hypertension. Most serious symptoms include bradycardia, hypotension, nausea, paralysis of the respiratory tract, atrial fibrillation and dyspnoea. An exact causal relationship between these symptoms and e-cigarettes has not been well-documented<sup>(16)</sup>.

### Mental disorders among the youths

The spread of emotional problems among teenagers (aged 14 on average) using e-cigarettes is also present among ones smoking traditional cigarettes and non-smokers. The users of e-cigarettes reported depression, panic disorder and anhedonia more often than non-smokers. More rarely than conventional smokers, they suffered from general fear, panic attacks, social phobia, depression, obsessive-compulsive disorders, tolerated anxiety worse<sup>(17)</sup>. The use of ENDS by the youths entailed general smoking initiation. The relationship was stronger among younger teenagers<sup>(18)</sup>.

### E-smoking while pregnant

Smoking cigarettes by pregnant women or around them is quite common. Intrauterine exposure to nicotine in animal models is related to adverse effects for the lungs, cardiovascular system and brain of the offspring. No amount of nicotine is safe during pregnancy<sup>(19)</sup>. The exposure of mice offspring for the first 10 days of their lives to the emission of e-cigarettes resulted in lower body mass increment, decrease in the proliferation of vesicles and lung development disorder. Greater concentration of cotinine in the plasma was observed<sup>(20)</sup>. Studies on rats have proven that the exposure to nicotine results in learning disorders and memory deficit both in the prenatal period and postnatal one, and the potential mechanism may differ also due to various disorders in the synaptic flexibility<sup>(21)</sup>.

### Second-hand e-smoking

Second-hand e-smoking remains a global health problem despite the introduction of complex anti-nicotine regulations in many countries. It is being estimated that second-hand smoking causes 600 thousand deaths a year



## Bierne e-palanie

Bierne palenie pozostaje globalnym problemem zdrowotnym pomimo wprowadzenia w wielu krajach kompleksowych przepisów antynikotynowych. Szacuje się, że bierne palenie powoduje na całym świecie ponad 600 tysięcy zgonów rocznie<sup>(22)</sup>. Ponieważ popularność e-papierosów wzrasta, należy dokładniej zbadać stężenia nikotyny i innych toksyn podczas biernego narażenia na e-papierosy. Pomiędzy zaciągnięciami nie generuje się żaden boczny strumień, lecz część głównego strumienia jest wydychana przez palacza na zewnątrz. Czogala i wsp. wygenerowali aerosol z e-papierosów trzech różnych marek i zmierzili stężenia zawartych w nim substancji. Okazało się, że e-papierosy są źródłem biernego narażenia na nikotynę osób niepalących, szczególnie w pomieszczeniach zamkniętych, ale nie są istotnym źródłem substancji toksycznych pochodzących ze spalania tytoniu, m.in. tlenku węgla czy lotnych związków organicznych. Średnie stężenie nikotyny w wyniku palenia e-papierosów było blisko 10-krotnie niższe niż w przypadku palenia równoważnej ilości tradycyjnych papierosów<sup>(23)</sup>.

W innej pracy porównano stężenia substancji, na które narażone są osoby przebywające w otoczeniu palaczy konwencjonalnych papierosów i e-papierosów. W przypadku tradycyjnych papierosów stwierdzono obecność 20 związków wydychanych przez palaczy, w przypadku e-papierosów tylko 6, i to w wielokrotnie mniejszych stężeniach. Były to 2-butanon, kwas octowy, aceton, izopren, formaldehyd, aldehyd octowy, z czego stosunkowo duże stężenie kwasu octowego i acetonu może być związane z metabolizmem zachodzącym w organizmie palacza. Ponadto w otoczeniu użytkowników e-papierosów nie wykryto glikolu propylenowego, substancji bazowej liquidu, gdyż podczas generowania aeroszolu ulega on rozkładowi do aldehydu octowego i acetonu<sup>(24)</sup>.

## E-PAPIEROSY – SPOSÓB NA RZUCENIE PALENIA TYTONIU?

Według raportu World Health Organization z 2015 roku codziennie pali tytoń 22% Polaków w wieku powyżej 15 lat (27% mężczyzn i 18% kobiet)<sup>(25)</sup>. Bullen i wsp. przeprowadzili badanie na 40 dorosłych palących 10 i więcej papierosów dziennie. Porównywano chęć zapalenia papierosa po całonocnej abstinencji od tytoniu u osób mogących używać inhalatora nikotyny, e-papierosa z nikotyną oraz e-papierosa bez nikotyny. Osoby były przydzielone losowo do grup. E-papieros z nikotyną zmniejszał chęć zapalenia papierosa w porównaniu z placebo. Nie zaobserwowano różnicy pod tym względem pomiędzy e-papierosem z nikotyną a inhalatorem, jednak e-papierosy były przyjemniejsze w obsłudze niż inhalatory i powodowały mniejsze podrażnienie jamy ustnej i gardła<sup>(26)</sup>. Porównywano również skuteczność e-papierosów i plastrów nikotynowych – 657 palaczy było przydzielonych losowo do grup: e-papierosy z nikotyną,

worldwide<sup>(22)</sup>. Since the popularity of e-cigarettes is increasing, the concentration of nicotine and other toxic substances should be thoroughly studied while passive exposure to e-cigarettes. Between the stages of inhalation, there is no side stream generated, but part of the main stream is exhaled by the smoker. Czogala *et al.* have generated aerosol from e-cigarettes of three different brands and measured the concentration of the substances contained. It turned out that e-cigarettes are a source of passive exposure to nicotine of non-smokers, especially indoors, yet they are not a significant source of toxic substances originating from tobacco combustion, e.g. carbon oxide or volatile organic compounds. Average nicotine concentration as a result of smoking e-cigarettes was nearly 10 times lower than in the case of smoking a similar amount of traditional cigarettes<sup>(23)</sup>.

Another paper compared the concentration of substances people are exposed to when they are around a smoker of traditional and e-cigarettes. In the case of traditional cigarettes, the presence of 20 compounds inhaled by smokers was observed, in the case of e-cigarettes only 6, and in much lower concentration. They included 2-butanone, acetic acid, acetone, isoprene, formaldehyde, acetaldehyde, of which a relatively high concentration of acetic acid and acetone may be related to the metabolism taking part inside the smoker's body. Moreover, within the surroundings of e-cigarettes users, there was no propylene glycol observed, the basic substance of the liquid, since at the time of generating the aerosol it is decomposed down to acetaldehyde and acetone<sup>(24)</sup>.

## E-CIGARETTES – A WAY FOR TOBACCO SMOKING CESSATION?

According to the report of the World Health Organization of 2015, 22% of Poles aged over 15 (27% men and 18% women) smoke tobacco every day<sup>(25)</sup>. Bullen *et al.* have conducted a research in a group of 40 adults smoking 10 and more cigarettes a day. The will to smoke a cigarette after a whole night abstinence from tobacco in people who may use a nicotine inhaler, e-cigarette with nicotine or e-cigarette without nicotine was compared. The people were assigned randomly to the groups. E-cigarette with nicotine reduced the will to smoke a cigarette as compared to placebo. There was no difference observed in this regard between an e-cigarette with nicotine and an inhaler, yet e-cigarettes were more pleasant in use than the inhalers and resulted in less irritation within the oral cavity and the pharynx<sup>(26)</sup>. Also the effectiveness was compared of e-cigarettes and nicotine patches – 657 smokers were assigned randomly to groups: e-cigarettes with nicotine, nicotine-free e-cigarettes and nicotine patches. The main final point was biochemical verification of continuous abstinence after 6 months (measuring the amount of carbon oxide in the exhaled air). E-cigarettes, both with and without nicotine, were moderately effective as a help to cease smoking and

e-papierosy bez nikotyny i plastry nikotynowe. Głównym punktem końcowym było biochemiczne zweryfikowanie ciągłej abstynencji po 6 miesiącach (pomiar ilości tlenu węgla w wydychanym powietrzu). E-papierosy, zarówno z nikotyną, jak i bez, były umiarkowanie skuteczne jako pomoc w rzuceniu palenia i w podobnym stopniu pozwalały zachować abstynencję jak plastry nikotynowe. Z powodu niepewności co do miejsca e-papierosów jako pomocy w rzuceniu palenia tytoniu badacze zasugerowali potrzebę dalszych badań, aby jasno określić ogólne korzyści i szkody e-papierosów w tym aspekcie, zarówno na poziomie indywidualnym, jak i populacyjnym<sup>(27)</sup>. W innym badaniu oceniono, że szansa na rzucenie palenia papierosów była o 28% niższa u osób używających e-papierosów w porównaniu z tymi, które ich nie stosowały<sup>(28)</sup>.

## REGULACJE PRAWNE

Ósmego września 2016 roku weszła w życie ustawa z 22 lipca 2016 roku o zmianie ustawy o ochronie zdrowia przed następstwami używania tytoniu i wyrobów tytoniowych<sup>(29)</sup>. Została ona dostosowana do dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2014/40/UE z dnia 3 kwietnia 2014 roku<sup>(30)</sup>. Regulacje prawne dotyczące e-papierosów przypominają teraz te odnoszące się do tradycyjnych wyrobów tytoniowych. Wprowadzony został zakaz sprzedaży tych urządzeń, jak również pojemników zawierających nikotynę, służących do ich napełniania, osobom niepełnoletnim. Odpowiednia informacja musi zostać umieszczona w punkcie sprzedaży w widocznym miejscu. Ponadto w celu ochrony zdrowia osób niepalących zakazano korzystania z e-papierosów w miejscach publicznych. Niedozwolone jest także ich reklamowanie oraz sponsorowanie przez producentów i importerów różnego rodzaju wydarzeń społecznych. Nie można kupować oraz prowadzić detalicznej sprzedaży e-papierosów oraz liquidów przez internet, w kraju i za granicą. W projekcie określono też wymagania techniczne, jakie muszą spełniać te produkty<sup>(4)</sup>. Zaopatrzone zostały w zabezpieczenia chroniące przed dziećmi oraz ograniczające ryzyko przeciekania płynu. Maksymalna objętość pojemnika do powtórnego napełniania nie może przekroczyć 10 ml, a pojemnika bądź e-papierosa jednorazowego użytku – 2 ml. Stężenie nikotyny w liquidzie nie powinno być większe niż 20 mg/ml. Zgodnie z nowymi przepisami na opakowaniach wyszczególniony ma być skład oraz zawartość nikotyny. Producent jest również zobowiązany do umieszczenia na nich odpowiedniego ostrzeżenia zdrowotnego oraz dołączenia do produktu ulotki informującej m.in. o jego właściwościach uzależniających, zasadach użytkowania, przeciwwskazaniach, możliwych negatywnych skutkach stosowania<sup>(29,30)</sup>. Obostrzenia prawne obejmują także klasyczne wyroby tytoniowe. Na ich opakowaniach znajdziemy ostrzeżenia zdrowotne, zarówno graficzne, jak i tekstowe. Tradycyjne wyroby tytoniowe zostały obciążone dodatkowym zakazem – zabronione jest sprzedawanie papierosów oraz tytoniu do samodzielnego skręcania

to a similar extent enabled one to abstain, as in the case of nicotine patches. Due to uncertainty as regards the place of e-cigarettes as a help in tobacco smoking cessation, the researchers suggested the need of further research to clearly determine the general benefits and damage of e-cigarettes in this aspect, both individually and as regards the whole population<sup>(27)</sup>. Another research has shown an assessment that the chances to cease smoking were 28% lower in people using e-cigarettes compared with the ones who did not use them<sup>(28)</sup>.

## LEGAL REGULATIONS

The Act of 22 July 2016 on amendment to the Act on Health Protection against the Consequences of Use of Tobacco and Tobacco Products was implemented on 8 September 2016<sup>(29)</sup>. It was adjusted to the Directive of the European Parliament and of the Council 2014/40/EU of 3 April 2014<sup>(30)</sup>. Legal regulations concerning e-cigarettes now resemble the ones concerning traditional tobacco products. A ban was introduced on selling these devices as well as cartridges with nicotine, used to fill in, to underage. Appropriate information must be placed in the shop in a visible place. Moreover, in order to protect non-smokers' health, the use of e-cigarettes was banned in public places. It is also forbidden to advertise and sponsor various types of social events by the manufacturers and importers. It is impossible to buy and run retail sale of e-cigarettes and liquids on the Internet, in the country and abroad. The bill also specified some technical requirements to be met by those products<sup>(4)</sup>. They were provided with child-proof protection and one limiting the risk of liquid leak. Maximum volume of the container for re-filling may not exceed 10 mL, and of the container or disposable e-cigarette – 2 mL. The concentration of nicotine in the liquid should not exceed 20 mg/mL. In accordance with the new regulations, the packaging should have detailed information concerning ingredients and nicotine content. The manufacturer is also obliged to place there an appropriate health warning and supply information concerning its e.g. addictive properties, the principles of use, contraindications, possible negative effects of use<sup>(29,30)</sup>. Legal restrictions also cover classical tobacco products. Their packaging will include health warnings, both in the form of graphics and text. Traditional tobacco products have also been limited additionally – it is forbidden to sell cigarettes and tobacco for self-preparing, which contain some flavours. An exception are menthol cigarettes to be covered by the restriction in 2020. Moreover, it is forbidden to use some additives which may increase the attractiveness of cigarettes for the consumer and misleading ones, e.g. colour, vitamins, taurine, caffeine and substances supporting nicotine absorption<sup>(4)</sup>.

This paper has presented the most important aspect of the upcoming changes in the currently binding legal regulations.

zawierających dodatki smakowe. Wyjątek stanowią papierosy o smaku mentolowym, które zakazem sprzedaży zostaną objęte dopiero w 2020 roku. Ponadto niedozwolone jest stosowanie dodatków mogących zwiększać atrakcyjność papierosów dla konsumenta i wprowadzających go w błąd, m.in. barwników, witamin, tauryny, kofeiny i substancji wspomagających wchłanianie nikotyny<sup>(4)</sup>.

W niniejszej pracy zostały przedstawione najważniejsze aspekty nadchodzących zmian w aktualnie obowiązującym prawie.

## WNIOSKI

1. E-palenie jest bezpieczniejsze niż konwencjonalne papierosy, jednak nie jest pozbawione niekorzystnych oddziaływań na organizm człowieka.
2. Aerosol z e-papierosów wywołuje reakcję oksydacyjną i zapalną w komórkach płuc, przyspiesza ich śmierć i może przyczynić się do powstania nowotworów. Zawiera dwa związki rakotwórcze, formaldehyd i aldehyd octowy, jednak w wielokrotnie mniejszych stężeniach niż w dymie z tradycyjnych papierosów.
3. Wiele potencjalnie szkodliwych substancji zawartych w aerosolu zwiększa ryzyko zaburzeń rytmu serca i nadciśnienia tętniczego, co może sprzyjać wystąpieniu zdarzeń sercowo-naczyniowych.
4. Nikotyna w każdej ilości jest niebezpieczna w ciąży, a wewnątrzmaciczna ekspozycja w modelach zwierzęcych wiąże się z niepożądanymi skutkami dla płuc, układu sercowo-naczyniowego i mózgu potomstwa.
5. Palacze e-papierosów narażają osoby w swoim otoczeniu na bierne wdychanie aerosolu zawierającego głównie nikotynę. Nie są istotnym źródłem substancji toksycznych pochodzących ze spalania tytoniu.
6. Funkcja e-papierosów jako pomocy w rzuceniu palenia jest niepewna – nie wykazują większej skuteczności niż inne metody. Potrzebne są dalsze badania.
7. Ósmego września 2016 roku weszła w życie ustawa z 22 lipca 2016 roku o zmianie ustawy o ochronie zdrowia przed następstwami używania tytoniu i wyrobów tytoniowych. Zgodnie z dyrektywą unijną e-papierosy zostały objęte regulacjami prawnymi podobnymi do klasycznych papierosów.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

## CONCLUSIONS

1. E-smoking is safer than conventional cigarettes, yet it is not deprived of unfavourable impact on the human body.
2. E-cigarette aerosol triggers and oxidative and inflammatory reaction inside the lung cells, accelerates their death and may contribute to neoplasms development. It contains two carcinogenic compounds, formaldehyde and acetaldehyde, but in much smaller concentration than in the case of traditional cigarette smoke.
3. Many potentially harmful substances contained in the aerosol increase the risk of heart rhythm disorders and arterial hypertension, which may be conducive to the presence of cardiovascular events.
4. Nicotine in any amount is dangerous during pregnancy, and intrauterine exposure to nicotine in animal models is related to adverse effects for the lungs, cardiovascular system and brain of the offspring.
5. E-cigarette smokers expose the people nearby to second-hand inhalation of the aerosol containing mainly nicotine. They are not a significant source of toxic substances originating from tobacco combustion.
6. The function of e-cigarettes as a help in smoking cessation is unsure – they prove no greater effectiveness than other methods. Further research is needed.
7. The Act of 22 July 2016 on amendment to the Act on Health Protection against the Consequences of the Use of Tobacco and Tobacco Products was implemented on 8 September 2016. In accordance with the EU directive, e-cigarettes have been covered by legal regulations similar to traditional cigarettes.

### Conflict of interest

*The authors claim neither financial nor personal relations with other persons or organisations, which could adversely affect the content of the publication, or claim their right thereto.*



## Piśmiennictwo / References

- Kośmider L, Knysak J, Goniewicz ML *et al.*: Elektroniczny papieros – bezpieczny substytut papierosa czy nowe zagrożenie? *Przegl Lek* 2012; 69: 1084–1089.
- Yu V, Rahimy M, Korrapati A *et al.*: Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines. *Oral Oncol* 2016; 52: 58–65.
- Vardavas CI, Filippidis FT, Agaku IT *et al.*: Determinants and prevalence of e-cigarette use throughout the European Union: a secondary analysis of 26 566 youth and adults from 27 countries. *Tob Control* 2015; 24: 442–448.
- Projekt ustawy o zmianie ustawy o ochronie zdrowia przed następstwami używania tytoniu i wyrobów tytoniowych. Available from: <https://www.premier.gov.pl/wydarzenia/decyzje-rzadu/projekt-ustawy-o-zmianie-ustawy-o-ochronie-zdrowia-przed-nastepstwami.html> [cited: 11 April 2016].
- Cheng T: Chemical evaluation of electronic cigarettes. *Tob Control* 2014; 23 Suppl 2: ii11–ii17.
- Food and Drug Administration: Harmful and potentially harmful constituents in tobacco products and tobacco smoke: established list. *Federal Register* 2012; 77: 20034–20037.
- Sobczak A: Raport „Wpływ e-papierosów na zdrowie w porównaniu do papierosów tradycyjnych w świetle badań naukowych”. Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego, Sosnowiec 2016.
- Meo SA, Al Asiri SA: Effects of electronic cigarette smoking on human health. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 3315–3319.
- Colaianne CA, Tapias LF, Cauley R *et al.*: Injuries caused by explosion of electronic cigarette devices. *Eplasty* 2016; 16: ic9.
- Misra M, Leverette RD, Cooper BT *et al.*: Comparative *in vitro* toxicity profile of electronic and tobacco cigarettes, smokeless tobacco and nicotine replacement therapy products: e-liquids, extracts and collected aerosols. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11: 11325–11347.
- Kośmider L, Sobczak A, Fik M *et al.*: Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob Res* 2014; 16: 1319–1326.
- Lerner CA, Sundar IK, Yao H *et al.*: Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One* 2015; 10: e0116732.
- Zdrojewicz Z, Pypno D, Bugaj B *et al.*: Alkohol – kiedy z korzyścią dla zdrowia? *Pol Merkur Lekarski* 2015; 39: 347–351.
- Morris PB, Ference BA, Jahangir E *et al.*: Cardiovascular effects of exposure to cigarette smoke and electronic cigarettes: clinical perspectives from the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1378–1391.
- Lippi G, Favaloro EJ, Meschi T *et al.*: E-cigarettes and cardiovascular risk: beyond science and mysticism. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 60–65.
- Nelluri BK, Murphy K, Mookadam F: Electronic cigarettes and cardiovascular risk: hype or up in smoke? *Future Cardiol* 2015; 11: 271–273.
- Leventhal AM, Strong DR, Sussman S *et al.*: Psychiatric comorbidity in adolescent electronic and conventional cigarette use. *J Psychiatr Res* 2016; 73: 71–78.
- Cardenas VM, Evans VL, Balamurugan A *et al.*: Use of electronic nicotine delivery systems and recent initiation of smoking among US youth. *Int J Public Health* 2016; 61: 237–241.
- Suter MA, Mastrobattista J, Sachs M *et al.*: Is there evidence for potential harm of electronic cigarette use in pregnancy? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015; 103: 186–195.
- McGrath-Morrow SA, Hayashi M, Aherrera A *et al.*: The effects of electronic cigarette emissions on systemic cotinine levels, weight and postnatal lung growth in neonatal mice. *PLoS One* 2015; 10: e0118344.
- Han G, An L, Yang B *et al.*: Nicotine-induced impairments of spatial cognition and long-term potentiation in adolescent male rats. *Hum Exp Toxicol* 2014; 33: 203–213.
- Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A *et al.*: Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2011; 377: 139–146.
- Czogala J, Goniewicz ML, Fidelus B *et al.*: Secondhand exposure to vapors from electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2014; 16: 655–662.
- Schripp T, Markewitz D, Uhde E *et al.*: Does e-cigarette consumption cause passive vaping? *Indoor Air* 2013; 23: 25–31.
- World Health Organization: WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2015. Country profile: Poland. Available from: [http://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country\\_profile/pol.pdf?ua=1](http://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country_profile/pol.pdf?ua=1) [cited: 15 April 2016].
- Bullen C, McRobbie H, Thornley S *et al.*: Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tob Control* 2010; 19: 98–103.
- Bullen C, Howe C, Laugesen M *et al.*: Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1629–1637.
- Kalkhoran S, Glantz SA: E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 116–128.
- Ustawa z 22 lipca 2016 r. o zmianie ustawy o ochronie zdrowia przed następstwami używania tytoniu i wyrobów tytoniowych.
- Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 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.