

Najnowsze wytyczne postępowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc na rok 2019/2020 – GOLD 2019/2020 Część III. Nowa jednostka chorobowa – EVALI

The latest guidelines for chronic obstructive pulmonary disease for a year 2019/2020 – GOLD 2019/2020 Part III. A new disease entity – EVALI

Sylwia Kałucka

Zakład Koordynowanej Opieki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

EVALI (E-cigarette, Vaping, product use – Associated Lung Injury) to nowa jednostka chorobowa związana z paleniem e-papierosów, w wyniku czego dochodzi do uszkodzenia płuc. Podczas inhalowania związków chemicznych, które powstają na skutek podgrzewania płynów zawierających kanabinoidy w e-liquidzie, dochodzi do ostrego uszkodzenia płuc. W artykule przedstawiono początki powstania EVALI, diagnostykę oraz następstwa zdrowotne palenia e-papierosów. *Geriatrics 2020; 14: 221-227.*

Słowa kluczowe: e-papierosy, palenie tytoniu, nikotyna, wapowanie, elektroniczny papieros, uszkodzenie płuc, EVALI

Abstract

EVALI (E-cigarette, Vaping, product use- Associated Lung Injury) is a disease entity related to the use e-cigarettes, resulting lung injury. Acute lung injury occurs when one inhales chemicals that are produced by heating cannabinoid-containing fluids in e-liquid. The article presents the origins of EVALI, diagnostics and health consequences of smoking e-cigarettes. *Geriatrics 2020; 14: 221-227.*

Key words: e-cigarettes, smoking tobacco, nicotine, vaping, electronic cigarettes, lung injury, EVALI

Wstęp

EVALI – definicja

EVALI to nowa jednostka chorobowa związana z paleniem e-papierosów, w wyniku czego dochodzi do uszkodzenia płuc. Skrót EVALI pochodzi z ang. *E-cigarette, Vaping, product use - Associated Lung Injury*. Podczas inhalowania związków chemicznych, które powstają na skutek podgrzewania płynów zawierających kanabinoidy w e-liquidzie, dochodzi do ostrego uszkodzenia płuc. Amerykańskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (*Centers for Disease Control and Prevention*) wprowadziło w sierpniu 2019 roku nazwę EVALI, a pod koniec października 2019 roku zakwalifikowano jako jednostkę chorobową w ICD-10 o numerze J68.9 (*Unspecified respiratory condition due to chemicals, gases, fumes, and vapors*) [1].

Historia wprowadzenia e-papierosa

E-papieros to elektroniczny inhalator nikotyny w skrócie EIN (ang. *electronic nicotine inhaler*). Został wprowadzony jako substytut o mniejszej szkodliwości dla człowieka, niż tradycyjne papierosy. W 2007 roku w okresie wprowadzania e-liquid EIN zawierał w swoim składzie tylko nikotynę, dlatego uważano go jako bezpieczną alternatywę dla papierosów i pomocny dla palaczy konwencjonalnych papierosów chcących zerwać z nałogiem palenia. Stał się też doskonałym zamiennikiem dla tradycyjnych wyrobów tytoniowych, ponieważ dawał możliwość palenia w miejscach zabronionych dla zwykłych papierosów. Miał być formą nikotyterapii zastępczej dla przewlekłych palaczy tytoniu, którzy wielokrotnie podejmowali próby zaniechania palenia tradycyjnych papierosów bez powodzenia. Jednakże sytuacja szybko ulegała zmianie. W miarę komercjalizacji e-papierosa na skalę globalną i wzrostu popytu, do e-liquidów zaczęto

dodawać inne substancje chemiczne (m.in. narkotyki, substancje psychoaktywne, marihuanę) oraz związki o walorach smakowo-zapachowych. Grupą docelową nie byli już tylko przewlekli palacze tytoniu, ale coraz częściej osoby niepełnoletnie, które miały nieograniczony dostęp do ich zakupu. Swobodnemu zakupowi e-papierosów przez młodzież sprzyjał okres, kiedy nie istniały żadne regulacje prawne zakazujące jej sprzedaży i możliwości palenia e-papierosów w miejscach niedozwolonych do palenia tradycyjnych papierosów, co było także udogodnieniem dla aktywnych, pozostających w nałogu palaczy. W ten sposób zamiast zerwać z nałogiem, osoby uzależnione od tradycyjnych papierosów stawały się dual smokers (podwójnymi palaczami). Producenci e-papierosów wręcz prześcigają się w rozszerzaniu gamy oferowanych produktów i obecnie istnieje ponad 8000 różnych smaków e-liquidu, a oferta nie jest zakończona. Elektroniczny papieros został wprowadzony do masowej sprzedaży bez uprzednich badań naukowych sprawdzających skład e-liquidu i dopuszczenie go do stosowania jako produktu bezpiecznego. Na opakowaniach e-papierosów nie znajdowały się żadne informacje ostrzegające o jego szkodliwości [2].

E-papierosa, urządzenie określane jako ENDS (*electronic nicotine delivery system*), opracował i opatentował chiński farmaceuta Link Hona w 2003 roku w Hong Kongu. W 2006 roku pierwsze e-papierosy pojawiły się w Europie i USA. Pierwsze wersje ENDS zostały znacznie poprawione tak, iż od 2008 roku stale rośnie popularność tej formy palenia na świecie [3-6]. Popularne staje się słowo wapowanie, które zapożyczone z języka angielskiego (ang. *vaping*) oznacza inhalowanie aerozolu powstającego z płynu do e-liquidu podgrzanego do wysokiej temperatury (200° C, a nawet 300° C) w elektronicznym papierosie. Często zamiennie do wapowania stosuje się JUUL-ingowanie od wprowadzonego w 2015 roku nowego typu e-papierosa przypominający przenośny USB. Małego rozmiaru e-papieros stał się popularnym gadżetem wśród młodzieży, niemniej jednak zawiera dawkę nikotyny porównywalną z 20 papierosami tradycyjnymi [7].

Rozpoznanie EVALI

Zgodnie z dokumentem CDC EVALI możemy rozpoznać po potwierdzeniu trzech następujących danych:

- w wywiadzie, osoba używała e-papierosów w okresie ostatnich 30-90 dni,

- w tomografii komputerowej występują obustronne nacieki w płucach tzw. matowa szyba,
- wykluczenie innych infekcji (np. grypy), w tym w badaniach dodatkowych: ujemne testy na wirusy oddechowe, ujemne Ag w moczu na obecność *Streptococcus pneumoniae* i *Legionella sp.*, posiewy płwociny, BALF, wykluczenie HIV, oraz wykluczenie innych chorób: kardiologicznych, pulmonologicznych, reumatologicznych czy nowotworowych, mogących wpływać na stan chorego (1).

Objawy EVALI

Objawy ostrego uszkodzenia płuc wywołanego inhalowaniem aerozolu z e-liquidu mogą zostać błędnie zinterpretowane, ponieważ są typowe dla zapalenia płuc czy infekcji wirusowej – grypy. Do objawów tych należy: kaszel, duszność, gorączka, dreszcze, tachykardia, pojawiają się bóle w klatce piersiowej, czasami towarzyszą bóle brzucha, nudności i wymioty. Jednakże często osoby z nasilającą się dusznością, szybkim i płytkim oddechem, wymagają hospitalizacji.

Leczenie EVALI

Objawowe: antybiotykoterapia, glikokortykosteroidy systemowe, tlenoterapia. W zależności od stanu chorego może wymagać on pozostawienia na OIT i zastosowania ECMO (ang. *Extra Corporeal Membrane Oxygenation*) pozaustrojowego utlenowania krwi [8].

Następstwa EVALI

Następstwa uszkodzenia płuc mogą być bardzo poważne i niestety nieodwracalne. W wyniku inhalowania aerozolu z e-liquidu może dojść do zwłóknienia płuc, ostrej niewydolności oddechowej w tym zgonu włącznie. W przypadku trwałego uszkodzenia płuc jedyną metodą leczenia pozostaje przeszczep płuc.

EVALI a GOLD

Najnowsza edycja GOLD prewencji, rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (GOLD 2020) nie rekomenduje używania e-papierosów jako metody do zaprzestania palenia tytoniu [9]. GOLD 2020 uważa, że skuteczność i bezpieczeństwo e-papierosów jest obecnie niepewna. Poza tym zwraca także uwagę, że e-liquid może zawierać nie tylko nikotynę, ale także inne substancje niewiadomego pochodzenia w tym ekstrakty konopii indyjskich np. THC-tetrahydrokannabinol, CBD-kanabidiol, koka-

inę i wiele innych, przyczyniające się do uszkodzenia płuc i hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii. Dodaje także, iż jest to niewłaściwa promocja palenia wśród niepełnoletnich osób, które nigdy nie paliły, a także rozpowszechnienia zakupu e-liquidu z nielegalnego, niesprawdzonego źródła (np. zakup na ulicy). E-papieros dał furtkę (*gateway effect*) do wcześniejszego rozpoczynania palenia tradycyjnych papierosów wśród nieletnich, niż do tej pory [9-11].

W najnowszym GOLD cytowana jest praca porównująca skuteczność stosowania e-papierosów z nikotynoterapią zastępczą jako metodą do zaprzestania palenia. W przeprowadzonym badaniu przez Hajek P i wsp. lepszą skuteczność w zaniechaniu palenia wykazały e-papierosy. Nie można jednak uogólniać tego badania, ponieważ liczba wypalanych papierosów, czas palenia, poziom motywacji do rzucenia palenia, są w grupie aktywnych palaczy bardzo zróżnicowane [12].

Najnowszy GOLD zwraca uwagę na pojawiające się przypadki uszkodzeń płuc, które miały miejsce 10 lipca 2019 roku w USA. Do szpitala w Winsconsin trafiło 5 nastolatków z objawami duszności, ogólnego osłabienia. W badaniach dodatkowych wszyscy mieli hipoksemię, u 4 z nich obustronne zmiany w płucach (potwierdzone badaniem tomografii komputerowej), 2 z nich wymagało intubacji celem wentylacji mechanicznej. W wywiadzie przedmiotowym wszyscy potwierdzili używanie e-papierosów. Przypadki te zostały zaraportowane i przekazane do Amerykańskiego Centrum Kontroli Chorób i Prewencji (*American Center for Disease Control and Prevention CDC*) [1] i jak się później okazało były to pierwsze hospitalizacje osób z EVALI. Łącznie między lipcem a sierpniem 2019 roku w Stanach Zjednoczonych odnotowano 82 hospitalizacje (w tym 53 potwierdzone używaniem e-papierosów: 25 w szpitalu w Illinois i 28 w szpitalu w Winsconsin) [13]. Na podstawie tych doniesień szczegółowo został opisany przebieg klinicznych nowej choroby. Należy zaznaczyć, że 1/3 pacjentów chorowała na astmę, a w przeprowadzonym wywiadzie wykluczono inne jednostki chorobowe np. choroby serca, choroby reumatoidalne czy nowotworowe. Średnia wieku hospitalizowanych wynosiła 19 lat, w tym 32% były to osoby poniżej 18 r.ż., dominowała płć męska. Wszyscy potwierdzili wapowanie e-papierosów przy czym używany przez nich e-liquid zawierał oprócz nikotyny, u 80% też THC (tetrahydrokannabinol). Najczęściej zgłaszane

objawy wśród obserwowanych to: duszność (87%), ból w klatce piersiowej (55%), ból opłucnowy (38%), kaszel (83%), krwiotłucie (11%). Odnotowano także objawy ze strony przewodu pokarmowego nudności (70%), wymioty (66%), biegunka (43%), ból brzucha (43%). U wszystkich występowała gorączka, dreszcze, utrata masy ciała, osłabienie. U większości hospitalizowanych saturacja była poniżej 94%. W badaniach dodatkowych: w morfologii odnotowano leukocytozę (z dominacją neutrofilii), niewielkie podwyższenie OB i CRP, 91% miało nieprawidłowy obraz płuc w radiogramie klatki piersiowej, potwierdzony u 100% tomografią komputerową (obustronne zmiany tzw. obraz „matowej szyby”), a w bronchoskopii z BALF dominowały neutrofile. Pobrane wycinki do badania histopatologicznego dały rozpoznanie: niespecyficzne zapalenie, ostro rozlane uszkodzenie pęcherzyków płucnych, makrofagi piankowate, śródmiąższowe przyskrzelowe ziarniniakowe zapalenie płuc. W leczeniu zastosowano antybiotykoterapię (azytromycynę i lewofloksacyne) z niezadawalającym efektem, szybką poprawę uzyskiwano po włączeniu glikokortykosteroidów systemowych, 94% hospitalizowanych wymagało tlenoterapii, 1/3 wentylacji mechanicznej, a 62% przebywało na OIT (oddziale intensywnej terapii). Na podstawie tej pierwszej publikacji została ustanowiona nowa jednostka chorobowa EVALI (*Unspecified respiratory condition due to chemicals, gases, fumes, and vapors*) [13]. To był dopiero początek raportowanych przypadków EVALI w Stanach Zjednoczonych. W okresie od 09.2019 do 02.2020 odnotowano 2807 hospitalizacji z potwierdzoną nową chorobą, z czego 68 osób zmarło. W grupie hospitalizowanej dominowali mężczyźni, średnia wieku osób z rozpoznaną chorobą wynosiła 24 lata, z czego około 80% to osoby poniżej 35 r.ż.

Główny winowajca EVALI – e-papieros

Elektroniczny system dostarczający nikotynę powszechnie zwany e-papierosem składa się z następujących elementów: baterii, elementu grzewczego z mikrochipem – w momencie zaciągania mikroprocesor przekazuje do elementu grzewczego sygnał do ogrzania płynu, pojemnika na płyn (e-liquid) oraz ustnika. Pojemnik na płyn umożliwia napełnienie e-papierosa roztworem do inhalacji. Tak zasilany bateryjnie system elektroniczny dostarcza nikotynę, wyglądem podobny jest do konwencjonalnego papierosa, a używając go naśladuje palenia tytoniu [14].

Popularność e-papierosów i skład e-liquidu

Obecnie głównymi użytkownikami e-papierosów są młodzi niepełnoletni i młodzi dorośli. Są to często osoby, które nigdy nie paliły papierosów i uważają e-papierosy za nieszkodliwe, ale także przewlekli palacze tradycyjnych papierosów, którzy noszą się z zamiarem zaprzestania palenia tytoniu.

Mamy dwa systemy e-liquidów: zamknięty, gdzie zawartość jest już ściśle określona oraz system otwarty, który daje możliwość nabywcy samemu komponowania i mieszania składu, który później jest używany. Inhalowane mieszanki związków podczas wapowania uwalniają się i działają szkodliwie na różne narządy. Nie możemy do końca jednoznacznie stwierdzić, że elektroniczne papierosy są mniej szkodliwe dla zdrowia, niż palenie tradycyjnych papierosów. Wynika to z stale rosnącej liczby dostępnych e-liquidów na rynku i braku możliwości ich przebadania. Nowy skład e-liquidu najczęściej zostaje poznany i opublikowany, gdy dochodzi do hospitalizacji z powodu ostrych zatruc.

Zgodnie z danymi Głównego Inspektora Sanitarnego w Polsce istnieje szereg dowodów naukowych wskazujących na przypadki użycia e-papierosa do inhalacji następujących substancji:

- alkohole (m.in. glikol propylenowy –PG, gliceryna roślinna VG, to główne składniki e-liquidu, które po podgrzaniu tworzą aerozol imitujący dym papierosowy),
- aldehydy,
- heroina,
- fentanyl,
- metamfetamina,
- metylobenzoilokgonina (kokaina),
- THC (tetrahydrokannabinol)/ CBD (kanabidiol) (konopie indyjskie, syntetyczne kannabinoidy),
- olej z haszyszu butanowego (tzw. zimnice),
- syntetyczne katynony (np. mefedron),
- 3,4-metylenodioksyamfetamina (MDA) i 3,4-metylenodioksymetamfetamina (MDMA),
- kwas γ -hydroksymasłowy (GHB), czyli tzw. pigułka gwałtu; [15].

W/w substancje mogą występować pojedynczo lub być mieszane, co niestety prowadzi do powstania trudnych do zidentyfikowania związków oraz ich wpływu na organizm człowieka [16].

Wśród hospitalizowanych osób w USA w 2019 roku i po potwierdzeniu rozpoznania EVALI okazało się,

że e-liquid zawierał THC (82%), nikotynę (57%), kanabidiol CBD (12%) oraz octan witaminy E. Jednakże badania BALF (płynu pobranego podczas bronchoskopii bronchoalveolar lavage fluid) u hospitalizowanych wykazały, iż to octan witaminy E (100%) był w największym stopniu odpowiedzialny za uszkodzenie płuc [17].

W Polsce odnotowano przypadki śmiertelne po zastosowaniu e-liquidu i mieszanki m.in. zawierającej 4-fluorobutyrfentanyl [18].

Szkodliwość e-papierosów vs tradycyjne papierosy

Nie należy porównywać szkodliwości e-papierosów z papierosami tradycyjnymi, gdyż nie ma możliwości do końca przewidzieć wpływu mieszanek stosowanych w e-liquidach na organizm człowieka. Obecnie wiadomo, iż zwykłe papierosy zawierają 4 tys. związków, w tym toksyczne i karcenogenne, to więcej niż obecnie przebadane e-papierosy [19]. W e-liquidzie jest znacznie mniej nikotyny, niż w zwykłym papierosie, ale wypalając 1 tradycyjnego papierosa palacz zaciąga się 15 razy, a inhalując e-papierosa około 100 razy. Zatem dysproporcja w ilości nikotyny jest odwrotna. Poza tym coraz więcej badań pokazuje, iż producenci nie podają rzeczywistej % zawartości związków w e-liquidzie na opakowaniu, często % ten jest poważnie zaniżany [20].

Nie zaleca się stosowanie e-papierosów u osób niepełnoletnich (dzieci i młodzieży), kobiet w ciąży. Grupy ryzyka rozwoju EVALI to osoby powyżej 50 r.ż., osoby z chorobami układu oddechowego, chorobami serca oraz kobiety w ciąży. Osoby używające e-papierosy nie powinny stosować e-liquidów z THC czy octanem witaminy E.

Wpływ wapowania e-papierosów na różne układy

Układ oddechowy

- podrażnienie górnych i dolnych dróg oddechowych [21],
- zapalenie oskrzeli, kaszel, zmiany rozedmowe w płucach [22-23],
- indukcja stanu zapalnego w drogach oddechowych [24],
- zmniejszenie wydajności układu odpornościowego [25],
- zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc [26].

Układ sercowo-naczyniowy

Ryzyko wystąpienia zawału u osób palących codziennie jest dwukrotnie wyższe, natomiast u dual palaczy (palaczy zwykłych i e-papierosów) rośnie aż 5-krotnie (27).

Ośrodkowy układ nerwowy

- zmiany behawioralne [23],
- upośledzenie pamięci (modele zwierzęce),
- skurcze mięśni i drżenie mięśni.

Inne układy

- podrażnienie oczu [23],
- kontaktowe zapalenie skóry i oparzenia [28],
- nudności i wymioty [29],
- podrażnienie błony śluzowej gardła i jamy ustnej [30].

Epidemiologia

Od momentu wprowadzenia elektronicznego papierosa stał się on najbardziej popularny wśród młodych dorosłych i osób niepełnoletnich, którzy mieli swobodny dostęp do zakupu i brak zakazu stosowania go przez dorosłych. W Polsce jeszcze w 2012 roku liczba osób palących e-papierosy wynosiła około 500 tys., a już w 2016 roku była trzy i pół raza większa, to jest 1,7 mln. Biorąc pod uwagę, iż liczba Polaków regularnie palących papierosy pozostaje niezmienna i utrzymuje się na poziomie 9 milionów, to sprzedaż e-papierosów może wzrosnąć w kolejnych latach do 3 mln [2, 31].

Badania amerykańskie pokazują, iż obecnie e-papierosy są najczęściej wymienianym wyrobem tytoniowym używanym przez uczniów szkół średnich (27,5% to jest 4,1 miliona) i gimnazjalistów (10,5% to jest 1,2 miliona) [32]. W latach 2011-2015 odnotowano wzrost nawet o 900% wapowania wśród amerykańskich uczniów szkół gimnazjalnych i licealistów [33]. W Polsce zgodnie z danymi Głównego Inspektora Sanitarnego występuje niepokojący trend wzrostowy rozpowszechnienia wapowania wśród nieletnich. Od 2011 roku wzrosła aż 6-krotnie liczba uczniów, którzy używali chociaż raz e-papierosa. Natomiast 30% młodzieży w wieku między 15 a 19 r.ż. podaje, iż regularnie pali e-papierosa, a 60% z nich co najmniej raz próbowało wapowania. Należy sądzić, iż wzrost zainteresowania tym produktem wśród młodzieży będzie nadal wysoki, ponieważ 54,8% uważa e-papierosy za bezpieczniejsze, niż tradycyjne papierosy [15]. Dane z 2019 roku pokazały, iż wśród 1011 osób w wieku

powyżej 15 r.ż. podgrzewany tytoń używało 0,4% badanych, 4% deklarowało używanie kiedykolwiek e-papierosów, a 1,4% to aktualni palacze [34].

Produkt, którego pierwotnym założeniem miała być redukcja liczby aktywnych palaczy tytoniu, okazał się podczas 12-miesięcznej obserwacji wśród nieletnich (13-18 lat), czynnikiem istotnie statystycznie podnoszącym częstość używania e-papierosa, poziomu uzależnienia od nikotyny i stężenia metabolitów nikotyny [35].

Śmiertelność w powodu EVALI

Śmiertelność wśród hospitalizowanych w USA z powodu EVALI wynosi ok. 2%. Średnia wieku to 52 lata i dotyczy to głównie osób z chorobami współistniejącymi (tj. choroby układu oddechowego w tym głównie POChP, cukrzyca czy choroby serca) i wymagają one ponownej hospitalizacji. W Polsce odnotowano pojedyncze śmiertelne przypadki.

Regulacje prawne

W Polsce uległa nowelizacji ustawa dotycząca używania elektronicznych papierosów z 09.2016 roku, która zakazuje używania EIN w tych samych miejscach, gdzie obowiązuje zakaz palenia tradycyjnych papierosów. Wprowadzono także zakaz sprzedaży e-papierosów osobom nieletnim. [36]. Każdy przypadek EVALI podlega obowiązkowemu zgłoszeniu.

W USA po ponad 2000 odnotowanych hospitalizacji związanych z uszkodzeniem płuc z powodu stosowania e-papierosów, wiek dozwolony do ich kupna podniesiono z 18 r.ż. od 21 r.ż.

Podsumowanie

Badania nad jednostką chorobową J68.9 nie zostały zakończone, wręcz przeciwnie jesteśmy na samym ich początku. Nie znamy wszystkich objawów i następstw używania e-papierosów, zatem można się spodziewać w przyszłości różnych typów EVALI w zależności od grupy związków inhalowanych z e-liquidów. Czy leczenie glikokortykosteroidami (GKT) jest jedynym słusznym postępowaniem, obok tlenoterapii czy mechanicznej wentylacji, wiedząc jakie są konsekwencje systemowego stosowania GKT? Wiele pytań pozostaje w toku badań. Z pewnością rekomendacje GOLD są jednoznaczne, nie należy zalecać stosowania e-papierosów osobom niepełnoletnim, chorym na choroby układu oddechowego czy choroby serca, kobietom w ciąży. GOLD nie rekomenduje także

używania e-papierosów jako metody do zaprzestania palenia tradycyjnych papierosów.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Sylwia Kałucka

Zakład Koordynowanej Opieki

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Jaracza 63; 90-251 Łódź

☎ (+48 42) 272 59 96

✉ sylwia.kalucka@umed.lodz.pl

Piśmiennictwo/References

1. CDC https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html
2. Kałucka S, Kaleta D, Gawron-Skarbek A, Szatko F. Efekt zaprzestania palenia tytoniu za pomocą zastosowania e-papierosa. *Przegl Lek* 2017; Vol. 74, nr 10, s. 495-498
3. Brown CJ, Cheng JM. Electronic cigarettes: product characterisation and design considerations. *Tob Control* 2014, 23: ii4-ii10.
4. Kośmider L, Knysak J, Goniewicz MŁ, Sobczak A. Elektroniczny papieros – bezpieczny substytut papierosa czy nowe zagrożenie? *Prz Lek* 2012, 69: 1084-1089.
5. Foulds J, Veldheer S, Berg A. Electronic cigarettes (e-cigs): views of aficionados and clinical/public health perspectives. *Int J Clin Pract* 2011, 65(10): 1037-1042.
6. Hajek P, Etter JF, Benowitz NL, et al. Electronic cigarettes: review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit. *Addiction* 2014, 109(11): 1801-1810.
7. El Dib R, Suzumura EA, Akl EA, et al. Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7: e012680. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012680.
8. Bizoń M, Maciejewski D, Kolonko J. E-cigarette or vaping product use-associated acute lung injury (EVALI) as a therapeutic problem in anaesthesiology and intensive care departments. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2020; 52, 3: 219–225. doi: <https://doi.org/10.5114/ait.2020.97989>
9. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) www.goldcopd.org, www.goldcopd.org. GOLD-2020-FINAL-vert.2-03Dec19-wmv.pdf
10. Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products Electronic Cigarette https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html
11. Vogel EA., Prochaska JJ., Ramo DE. et al. Adolescents' e-cigarette use: increase in frequency, dependence, and nicotine exposure over 12 months. *Journal of Adolescent health*. Feb 20, 2019
12. Hajek P., Phillips-Waller A., Przulj D. et al. E-cigarettes compared with nicotine replacement therapy within the UK Stop Smoking Services: the TEC RCT. *Health Technol Assess*. 2019 Aug; 23(43): 1–82. doi: 10.3310/hta23430
13. Layden JE., Ghinai L., Pray I. i wsp. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2019, E pub Sep 06 2019.
14. Caponnetto P., Campagna D, Papale G, i wsp. The emerging phenomenon of electronic cigarettes. *Expert Rev Respir Med*. . 2012 Feb;6(1):63-74. doi: 10.1586/ers.11.92.
15. Pinkas J. E-papierosy – nowe zagrożenie zdrowia publicznego. Available at: <https://gis.gov.pl/zdrowie/e-papierosy-nowe-zagrozeniezdrowia-publicznego>
16. Gaub KL, Hallyburton S, Samanic C, et al. Patient characteristics and product use behaviors among persons with e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury – Indiana, June-October 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68: 1139-1141. doi: 10.15585/mmwr.mm6849a3.
17. Blount BC., Karnowski MP., Maria Morel-Espinosa M. i wsp. Evaluation of Bronchoalveolar Lavage Fluid from Patients in an Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury – 10 States, August-October 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Nov 15;68(45):1040-1041. doi: 10.15585/mmwr.mm6845e2.
18. Rojkiewicz M, Majchrzak M, Celiński B, Kuś P, Sajewicz M. Identification and physicochemical characterization of 4-fluorobutyrfentanyl (1-((4-fluorophenyl)(phenethyl)piperidin-4-yl)butan-1-one, 4-FBF) in seized material post mortem biological samples. *Drug Test Anal* 2017; 9: 405-414. doi: 10.1002/dta.2135.
19. Kałucka S. Charakterystyka palacza tytoniu w starszym wieku. *Przegl Lek* 2016; Vol. 73, nr 10, s. 732-736
20. Stępniewska A., Kowalczyk M., Cholewińska E., Ognik K. E-papierosy – pomoc w rzuceniu palenia czy zagrożenie? *Hygeia Public Health* 2017, 52(2): 86-95
21. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M. et al. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest*. 2012 Jun;141(6):1400-1406. doi: 10.1378/chest.11-2443. Epub 2011 Dec 22.

22. Scheffler S, Dieken H, Krischenowski O et al. Evaluation of E-cigarette liquid vapor and mainstream cigarette smoke after direct exposure of primary human bronchial epithelial cells. *Int J Environ Res Public Health*. 2015 Apr 8;12(4):3915-25. doi: 10.3390/ijerph120403915. PMID: 25856554
23. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation*. 2014 May 13;129(19):1972-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.007667
24. Scott A, Lugg ST, Aldridge K et al. Pro-inflammatory effects of e-cigarette vapour condensate on human alveolar macrophages. *Thorax*. 2018 Dec;73(12):1161-1169. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211663. Epub 2018 Aug 13.
25. Sussan TE, Gajghate S, Thimmulappa RK et al. Exposure to electronic cigarettes impairs pulmonary anti-bacterial and anti-viral defenses in a mouse model. *PLoS One*. 2015 Feb 4;10(2):e0116861. doi: 10.1371/journal.pone.0116861. eCollection 2015.
26. Miyashita L., Suri R., Dearing E. et al. E-cigarette vapour enhances pneumococcal adherence to airway epithelial cells. *Eur Respir J*. 2018 Feb 7;51(2):1701592. doi: 10.1183/13993003.01592-2017. Print 2018 Feb.
27. Alzahrani et al. Association Between Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction. *Am J Prev Med*. 2018;55(4):455-461.
28. Hess CA, Olmedo P, Navas-Acien A. et al. E-cigarettes as a source of toxic and potentially carcinogenic metals. *Environ Res*. 2017 Jan;152:221-225. doi: 10.1016/j.envres.2016.09.026. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27810679
29. Hess CA, Antin TM, Annechino R. et al. Perceptions of E-Cigarettes among Black Youth in California. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Jan 11;14(1):60. doi: 10.3390/ijerph14010060. PMID: 28085031
30. Jensen RP, Luo W, Pankow JF. et al. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):392-4. doi: 10.1056/NEJMc1413069. PMID: 256074
31. Raport CASE: Rynek e-papierosów w Polsce – charakterystyka i perspektywy zmian. [http://docplayer.pl/8870619- Raport-pt-rynek-e-papierosow-w-polsce-charakterystyka-i-perspektywy-zmian.html](http://docplayer.pl/8870619-Raport-pt-rynek-e-papierosow-w-polsce-charakterystyka-i-perspektywy-zmian.html) (10.01.2017).
32. King BA., Jones CM., Baldwin GT. et al. The EVALI and Youth Vaping Epidemics — Implications for Public Health. *N Engl J Med* 2020; 382:689-691. doi: 10.1056/NEJMp1916171.
33. Cullen KA, Gentzke AS, Sawdey MD, et al. e-Cigarette use among youth in the United States, 2019. *JAMA* 2019 November 5 (Epub ahead of print).
34. Pinkas J., Kaleta D., Zgliczynski W.S. i wsp. The Prevalence of Tobacco and E-Cigarette Use in Poland: A 2019 Nationwide Cross-Sectional Survey. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16, 4820; doi:10.3390/ijerph16234820.
35. Vogel EA., Prochaska JJ., Ramo DE. i wsp. Adolescents' e-cigarette use: increase in frequency, dependence, and nicotine exposure over 12 months. *Journal of Adolescent health*. Feb 20, 2019
36. Dz.U. 2016 poz. 1331. Ustawa z dnia 22 lipca 2016 r. o zmianie ustawy o ochronie zdrowia przed następstwami używania tytoniu i wyrobów tytoniowych.