

Uređaji za zagrijavanje duhana bez gorenja-štetnost i usporedba s tradicionalnim cigaretama

Perić, Tatjana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:234747>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Tatjana Perić

**Uređaji za zagrijavanje duhana bez gorenja-
štetnost i usporedba s tradicionalnim
cigaretama**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Klinička biokemija s hematologijom, Sveučilišta u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, pod stručnim vodstvom doc.dr.sc. Marije Grdić Rajković.

Zahvaljujem mentorici doc.dr.sc.Mariji Grdić Rajković na vodstvu prilikom izrade ovoga diplomskog rada,

kolegama s Farmacije s kojima sam prolazila kroz studentske dane te razmjenjivala iskustva i informacije,

svim dugogodišnjim prijateljima na podršci i nezaboravnim uspomnama,

Denisu koji mi je uljepšao posljednje godine studija, bio neizmjerena podrška i s kojim su čak i stresni dani prolazili u smijehu i ljubavi. Hvala ti na strpljenju!

Na kraju, najveće hvala mojoj obitelji! Hvala što ste vjerovali u mene, omogućili mi da postignem sve što jesam, motivirali me, tješili me i slavili zajedno sa mnom. Bez vas ništa ne bi bilo moguće.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. DUHANSKI PROIZVODI I PUŠENJE	1
1.1.1. Aktivno pušenje	2
1.1.2. Pasivno pušenje	3
1.2. ŠTETNOST PUŠENJA	4
1.2.1. Karcinomi	4
1.2.2. Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)	5
1.2.3. Kardiovaskularne bolesti	5
1.3. "HEAT-NOT-BURN" DUHANSKI PROIZVODI	7
1.3.1. IQOS	8
2. OBRAZLOŽENJE TEME	10
3. MATERIJALI I METODE	11
4. REZULTATI I RASPRAVA	12
4.1. OPĆENITO	12
4.2. MEHANIZMI KRONIČNE TOKSIČNOSTI UPORABE IQOS SUSTAVA	12
4.2.1. Citotoksičnost dišnog sustava	13
4.2.2. Slobodni radikali i karbonili	15
4.2.3. Utjecaj na makrofage	15
4.2.4. Imunotoksičnost	16
4.3. AKUTNA TOKSIČNOST UPORABE IQOS SUSTAVA	16
4.3.1. Kardiovaskularni učinci	17
4.3.2. Pulmonalni učinci	17
4.4. NIKOTIN U HEETS UMETCIMA ZA IQOS	18
4.5. AROME U HEETS UMETCIMA ZA IQOS	19
4.5.1. Mentol	20
4.5.2. Vanilin, maltol i cinamaldehyd	20
4.6. NITROZAMINI SPECIFIČNI ZA DUHAN (TSNAs) U HEETS UMETCIMA ZA IQOS	22
4.7. OTPUŠTANJE TOKSINA IZ POLIMERNOG FILTRA IZ HEETS UMETAKA ZA IQOS	23
4.8. OTPUŠTANJE ČESTICA GENERIRANIH IQOS SUSTAVOM U OKOLNI PROSTOR	25
4.9. KLINIČKE STUDIJE UPORABE IQOS UREĐAJA	26
4.10. ANKETA	30
4.10.1. Struktura ispitanika	30
4.10.2. Ispitanici koji ne koriste HNBT proizvode, ali su upoznati s istima	35

4.10.3. Ispitanici koji koriste ili su koristili HNBT proizvode	38
5. ZAKLJUČAK.....	44
6. LITERATURA	46
7. SAŽETAK.....	50

1.UVOD

1.1. Duhanski proizvodi i pušenje

Prema Zakonu o ograničavanju uporabe duhanskih i srodnih proizvoda, duhanski proizvodi su proizvodi koji se mogu konzumirati, a sastoje se u određenom omjeru od duhana. Takvi proizvodi mogu se pušiti, sisati, žvakati ili ušmrkavati. Procjenjuje se da u svijetu duhanske proizvode koristi 1.3 biliona ljudi. Od toga 3 milijarde i 300 milijuna ljudi konzumira duhanske cigarete. Od posljedica djelovanja duhanskih proizvoda na zdravlje godišnje umre oko 8 miliona ljudi u svijetu. Od toga je 7 miliona smrti povezano sa izravnim korištenjem duhanskih proizvoda, dok je više od 1 milion smrti posljedica pasivnog pušenja. Uporaba duhanskih proizvoda glavni je spriječiv uzrok smrti u svijetu. Preko 80% korisnika duhanskih proizvoda živi u zemljama slabog i srednjeg standarda. Većina ljudi duhan počne konzumirati prije dobi od 18 godina, uglavnom u adolescentnoj dobi. Ovisnost o nikotinu kod adolescenta nastupa brže jer je potrebno kraće vrijeme pušenja kao i manji broj popušenih cigareta, nego u odrasloj dobi. U Republici Hrvatskoj svaka treća odrasla osoba je pušač, a procjenjuje se da od bolesti vezanih za pušenje u Republici Hrvatskoj godišnje umre više od 9000 ljudi, što je svaka peta umrla osoba. Pušenje duhana izaziva ovisnost, oštećuje sve organske sustave u organizmu te povećava rizik za više od trideset bolesti. Izloženost duhanskome dimu ugrožava i zdravlje nepušača, a osobito šteti zdravlju djece, koja su kao pasivni pušači izložena duhanskome dimu. (www.who.int; www.hzjz.hr)

Duhanski dim nastao gorenjem tradicionalnih cigareta potječe od izgaranja duhana, aditiva, papira i kompleksnog organskog materijala na vrlo visokim temperaturama gorenja, koje dosežu i do 1 000 °C. Sagorijevanje na tako visokim temperaturama stvara više od sedam tisuća tvari koje se nalaze u plinovitoj i čvrstoj fazi dima. Katran je čvrsta faza dima i čini ga nekoliko tisuća čestica, koje nisu plinovite te se kao takve talože u plućima. Velik je broj komponenti u sastavu dima koje uzrokuju upale i iritacije, djeluju karcinogeno, smanjuju protok kisika ili djeluju drugim mehanizmima. Mnoge sastavnice su već dobro poznate po svojim toksičnim mehanizmima, kao što su: benzen (leukomogen), formaldehid (iritans i karcinogen), benzo[a]piren (karcinogen), ugljikov monoksid (zagušljivac) i drugi. Dim cigareta također sadrži i teške metale te pesticide kojima je onečišćen duhan koji se rabi kao sirovina. (Mackay i Samet, 2014; www.pmi.com)

Cigaretu čini suhi, uglavnom obrađeni duhan zamotan u papir, sa uloženim filtrom za pušenje. Nikotin, koji u biljci duhana služi kao prirodni pesticid, glavna je psihoaktivna i

adiktivna tvar prisutna u cigaretama, odnosno duhanskome dimu kojega uživa potrošač. U smrvljeni suhi duhan dodaju se humektansi poput propilenglikola, zatim arome poput mentola te zaslađivači i pojačivači okusa. Prisutne su i razne kemikalije koje imaju mnogobrojne uloge, a primjer je amonijak koji se dodaje radi pojačavanja adiktivnog potencijala cigareta, izrazito u gorenju. (Das i Prochaska, 2016.)

- **Nikotin**

Nikotin je sastavnica biljke duhana koja biljci služi za obranu od insekata, a prilikom konzumacije duhana u ljudi izaziva ovisnost. Radi se o alkaloidnoj molekuli koja se veže na nikotinske kolinergičke receptore u mozgu, što uzrokuje otpuštanje dopamina. Na taj način ispoljava se adiktivni učinak nikotina jer dopamin izaziva osjećaj zadovoljstva i nagrade pa tako ljudski organizam konzumaciju duhanskih proizvoda povezuje s istim tim osjećajima. Prilikom inhalacije duhanskog dima, nikotin do mozga dopijeva brzinom od oko sedam sekundi. Struktura nikotinskih kolinergičkih receptora dobro je istražena te je utvrđeno da postoje genetski determinirane varijante receptora koje pogoduju razvitku ovisnosti o nikotinu. Nепrekidna izloženost nikotinu dovodi do povećanja broja receptora u mozgu, a potom i tolerancije. Kada dugogodišnji pušač prestane sa pušenjem, javlja se smanjena proizvodnja dopamina i ostalih neurotransmitera, što uzrokuje simptome ustezanja. Želja za pušenjem može perzistirati i godinama nakon što je osoba prestala sa konzumacijom duhanskih proizvoda. Akutni simptomi ustezanja uključuju slabost, razdražljivost, poremećaje spavanja, konstipaciju i druge. U duljem vremenskom periodu nakon prestanka pušenja može doći do povećanja tjelesne mase uslijed povećanja apetita. U prosjeku pušači u periodu nakon prestanka pušenja povećaju tjelesnu masu za 7.3kg, a kod nekih je ta brojka i značajnija. Farmakološki i bihevioralni procesi koji karakteriziraju nikotinsku ovisnost, slični su kao i procesi kod ovisnosti o heroinu i kokainu. (Mackay i Samet, 2014.)

1.1.1. Aktivno pušenje

Primarni dim cigarete nastaje kada pušač kroz filter već zapaljene cigarete udahne zrak, koji se prolaskom kroz tijelo cigarete obogati nikotinom i brojnim drugim sastavnicama

duhana. U tako udahnutom dimu, nalaze se i tvari koje su nastale procesom gorenja. (Das i Prochaska, 2016.)

Aktivni pušači udišu primarni dim, koji prolazi direktno kroz kraj, odnosno filter cigarete. Svježi, primarni dim inhaliran je bez raspršivanja u okolinu, stoga pušač konzumira visoke doze mnogih sastavnica koje su poznate kao toksini. Koncentracije tako inhaliranih toksina, za nekoliko redova veličine prelaze granice od onih dozvoljenih u zatvorenom prostoru, a koje su određene brojnim pravilnicima. U prosjeku, pušači udahnu 10 do 12 dimova dok ne izgori jedna cigareta, što je 240 udisaja u danu za pušače koji dnevno potroše jednu kutiju cigareta. Za one koji održe takav obrazac ponašanja desecima godina, ukupne doze štetnih tvari u organizmu postaju enormno visoke. (Mackay i Samet, 2014.)

1.1.2. Pasivno pušenje

Sekundarni dim obuhvaća dim koji se otpušta iz vrha cigarete koji tinja, sa kraja na kojem je filter, izdahnuti primarni dim te u manjoj mjeri dim koji se otpušta cijelom dužinom cigarete kroz pore papira u kojeg je umotan duhan. Sekundarni dim je dakle dim koji se otpušta u prostor oko pušača. Izloženost duhanskome dimu prisutna je na javnim mjestima, kao i u privatnim prostorima u kojima se nalazi pušač. Dim ima tendenciju difundacije prostorom, kao i prolaska kroz ventilacije, zbog čega odvajanje mjesta za pušača i nepušače i nema toliko puno učinka. Odvajanje prostora za pušače i nepušače, čišćenje zraka raznim filtrima, prozračivanje prostorija, kao i ventilacija ne mogu u potpunosti eliminirati prisutnost sekundarnog dima. Zabrane pušenja u zatvorenim prostorima jedini su način na koji se u potpunosti mogu zaštititi nepušači od izloženosti sekundarnome duhanskom dimu. Utjecaj izloženost dimu kod pasivnih pušača može se dokazati mjerenjem koncentracije kotinina, produkta metaboličkih reakcija nikotina, u mokraći, slini te krvi. (Das i Prochaska, 2016.)

Ne postoje razine izloženosti sekundarnom dimu koje su sigurne. Zbog posljedica pasivnog pušenja u svijetu svake godine umire 1.2 miliona ljudi, a velik broj pasivnih pušača razvije bolesti dišnoga te kardiovaskularnoga sustava. Duhanski dim u prostoru se zadržava i do pet sati, što predstavlja velik problem u kućanstvima u kojima je prisutna osoba koja je pušač. Utjecaj duhanskog dima na djecu znatno je jači. Kod dojenčadi povećan je rizik od sindroma iznenadne dojenačke smrti, javlja se i smanjen rast te poremećena funkcija pluća. Nešto starija djeca sklonija su nastanku astme i podložnija respiratornim infekcijama poput upale pluća ili bronhitisa. Smatra se da u svijetu 65 000 djece do dobi od pet godina godišnje

umire zbog pasivnog pušenja, odnosno nakon što razviju infekcije donjih dišnih puteva. Kod trudnica mogu nastati komplikacije u trudnoći i niska porođajna masa novorođenčeta. (www.who.int)

1.2. Štetnost pušenja

Dokazano je da pušenje znatno povećava mogućnost nastanka brojnih patogenih stanja u organizmu, posebice kardiovaskularnih bolesti (ateroskleroza, a potom i srčani te moždani udari), zloćudnih novotvorina (usne šupljine, ždrijela, grkljana, jednjaka, bronha i pluća, gušterače, bubrega, mokraćnog mjehura, vrata maternice, akutne mijeloične leukemije) te bolesti dišnog sustava (KOPB, kronični bronhitis). Žene su izložene povećanom riziku od duboke venske tromboze, ukoliko su istovremeno na terapiji kontraceptivima. Iako je smanjenje uporabe duhanskih proizvoda, a posljedično i smanjenje izloženosti duhanskome dimu u okolišu najučinkovitija mjera prevencije nastanka prvenstveno dišnih bolesti, potencijal prestanka pušenja i dalje je podcijenjen. Znanje javnosti o utjecaju pušenja na zdravlje u nekim, posebice slabije razvijenim zemljama i dalje je nisko. (www.hzjz.hr)

1.2.1. Karcinomi

U razvijenim zemljama, maligna oboljenja vodeći su uzrok smrti. Slobodni radikali iz dima djeluju citotoksično, izazivajući iritacije, upale, proliferaciju i hiperplaziju stanica te u konačnici oštećenje organa. Djeluju mehanizmom oksidativnog stresa, povećavajući koncentraciju slobodnih kisikovih radikala u organizmu, koji dovode do oštećenja DNA, proteina i lipida stanične membrane, odnosno oštećenja stanica. S druge strane, duhanski dim sadrži brojne toksine koji su direktni karcinogeni, kokarcinogeni ili promotori rasta tumora. DNA adukti karcinogeničnih molekula, koji su osobito visoki kod pušača, dovode do nastanka genetskih oštećenja, raka i formacije tumora. Rak pluća najčešći je uzrok smrti od svih vrsta raka, a vrlo često je povezan s pušenjem. DNA adukti dovode do gubitka cilijarne funkcije, hiperplazije i metaplazije, začepljenja malih dišnih puteva mukusom te u konačnici propadanja alveola. Rizik od raka pluća je proporcionalan s brojem popušanih cigareta na dan te s brojem godina koliko osoba puši. Ova povezanost količine izloženosti duhanskome dimu i rizika od oboljenja očituje se i u drugim malignim oboljenjima. Osobe koje u mlađoj dobi započnu s pušenjem podložnije su nastanku DNA oštećenja te perzistiranju genetskih oštećenja od osoba koje u kasnijoj životnoj dobi postanu pušači. (Das i Prochaska, 2016.)

1.2.2. Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Kronična opstruktivna plućna bolest česta je, progresivna bolest koja se može spriječiti i liječiti, a obilježava je trajno smanjenje protoka zraka kroz dišne puteve. Procjenjuje se da u svijetu od KOPB-a umire više od 3 milijuna ljudi, od kojih su 90% pušači. Pušenje je osnovni faktor rizika za razvoj KOPB-a. Simptomi bolesti u početnim stadijima bolesti očituju se kao kratkoća daha pri pojačanoj aktivnosti, jutarnji kašalj uz iskašljavanje sputuma, pištanje u plućima prilikom disanja te stezanje u prsima. U kasnijim stadijima bolesti, osjećaj nedostatka zraka javlja se i pri obavljanju uobičajenih aktivnosti poput odijevanja ili razgovora, čak i u mirovanju. Kašalj perzistira tijekom cijeloga dana, a ne prestaje ni tijekom noći. Zbog niske razine kisika u krvi usne i vrhovi prstiju postaju hladni te poprimaju plavo-sivu boju. Osoba je zbunjena i dezorijentirana, teže se koncentrira na razgovor, ubrzan joj je srčani ritam te otiču šake i stopala. Oboljeli od KOPB-a podložni su čestim upalama pluća koje dodatno otežavaju disanje i čest su razlog hospitalizacije radi komplikacija. Pošto duhanski dim utječe ponajprije na donje dišne puteve, odnosno najmanje formacije u plućima, u ranim stadijima bolest se može pojaviti nezamijećeno. Kada se nakon određenog vremena razviju simptomi, bolest je već u teškoj fazi te su zahvaćeni veliki dišni putevi, odnosno javlja se emfizem pluća. (Das i Prochaska, 2016; www.hzjz.hr)

Spirometrija je osnovni dijagnostički kriterij kod kronične opstruktivne plućne bolesti. Parametri koji se mjere su volumen zraka izdahnut u prvoj sekundi nakon dubokog udaha (FEV1) i forsirani vitalni kapacitet, tj. ukupni volumen izdahnutog zraka maksimalnom snagom (FVC). Omjer tih dviju vrijednosti pokazatelj je prohodnosti dišnog sustava te ukoliko je smanjen radi se o plućnoj opstrukciji. Cilj liječenja je ublažiti znakove bolesti, smanjiti broj epizoda pogoršanja i poboljšati kvalitetu života, dok ishod ovisi o težini kliničke slike. Prestanak pušenja od krucijalne je važnosti jer se na taj način smanjuje napredovanje bolesti. (www.hzjz.hr)

1.2.3. Kardiovaskularne bolesti

Vodeći uzrok smrti u zemljama u razvoju, uključujući i Republiku Hrvatsku predstavljaju bolesti srčano-žilnog sustava. Pušači imaju dva do četiri puta veći rizik od razvitka kardiovaskularnih bolesti od nepušača te su više pogođene žene. Pod nazivom kardiovaskularne bolesti podrazumijevaju se: infarkt miokarda, moždani udar, aneurizma

aorte i periferna vaskularna bolest. Pušenje na krvožilni sustav djeluje na akutni i kroničan način. Pušenjem se akutno, zbog djelovanja nikotina, sistemski povisuje sistolički krvni tlak, ubrzava puls i srčani volumen, a periferno se javlja vazokonstrikcija koja nastoji pojačan tlak na krvne žile kompenzirati. Također ugljični monoksid iz duhanskog dima akutno smanjuje opskrbljenost krvi kisikom. Kroničnom izloženošću pušenje uzrokuje konstantnu upalu endotela krvnih žila i srca, aktivaciju trombocita te u konačnici endotelnu disfunkciju. Aterosklerotski plakovi nastaju u intimi velikih i srednje velikih arterija, a sastoje se od nakupina lipida, upalnih stanica, vezivnog tkiva, glatkog mišićja, tromba i depozita kalcija. Pušenje potiče stvaranje aterosklerotskih plakova, ali može dovesti i do njihove destabilizacije oksidacijom LDL-kolesterola. Rezultat ateroskleroze je sužen protok krvi u velikim krvnim žilama te posljedično smanjena opskrba srca kisikom i arterijska okluzija, što može dovesti do infarkta miokarda ukoliko dođe do rupture aterosklerotskih plakova i potpunog začepjenja krvne žile. Nelaminarno strujanje krvi na mjestu suženja krvnih žila dovodi do disfunkcije endotela, u kojem ne dolazi do stvaranja dušikovog oksida koji djeluje kao vazodilatator i anti-upalna molekula. Stanice endotela potom stvaraju adhezijske molekule koje vežu upalne stanice, stvaraju se proupalni citokini, kemotaktični proteini, kao i vazokonstriktorne molekule. Točan mehanizam kojim dolazi do ovakve kaskadne reakcije nije do kraja razjašnjen. Do smanjene sinteze dušikovog oksida dakle dovode čimbenici rizika za razvoj ateroskleroze (pušenje, dijabetes, dislipidemija, hipertenzija), superoksidni radikali, angiotenzin II, kao i sistemske infekcije. Od sastavnica duhanskoga dima nikotin ima proaritmogeno djelovanje (povećava razinu serumskih katekolamina), a ugljikov monoksid stvara karboksihemoglobin koji povećava mogućnost nastanka ventrikularne fibrilacije. (Das i Prochaska, 2016; www.msd-prirucnici.placebo.hr)

Kako pušenje na krvožilni sustav djeluje akutno i kronično, osobe koje se odviknu od pušenja smanjuju rizik od iznenadne smrti trenutno, ali i u budućnosti. Zbog utjecaja na centralnu i perifernu cirkulaciju, pušači imaju lošiju kondiciju te slabiju izdržljivost i performans. U roku od 2 do 12 tjedana od prestanka pušenja poboljšava se cirkulacija krvi, a u roku od godine dana rizik za srčani udar postaje dvostruko manji, nego kada bi osoba nastavila s pušenjem. (Das i Prochaska, 2016; www.hzjz.hr)

1.3. “heat-not-burn“ duhanski proizvodi

Širenjem svijesti o sve većoj štetnosti cigareta i pušenja te poticanjem stanovništva na prestanak pušenja, na tržištu se javljaju alternative tradicionalnim cigaretama. Duhanske industrije radi opstanka na tržištu razvijaju nove, zdravije duhanske proizvode kao što su uređaji za zagrijavanje duhana bez gorenja (eng.: „heat-not-burn tobacco products“, skraćeno i u daljnjem tekstu: HNBT). Procesom gorenja kod tradicionalnih cigareta, u obliku dima otpuštaju se nikotin i aroma duhana, koje pušači uživaju, ali u duhanskome dimu nalazi se i preko 7 000 ostalih supstanci, od kojih stotinjak uzrokuje ili bi mogle uzrokovati bolesti povezane s pušenjem. Logično je zaključiti da ukoliko nema dima, neće biti niti tolike štetnosti od pušenja. Tradicionalne cigarete izgaraju na temperaturi od oko 800°C, prilikom čega dolazi do stvaranja dima, a kod HNBT uređaja duhan se zagrijava na temperaturu od 350°C prilikom čega se stvara aerosol kojega korisnik inhalira. Pošto uređaji za zagrijavanje duhana bez gorenja zagrijavaju duhan na mnogo niže temperature, nego li je to kod tradicionalne cigarete, ne dolazi do stvaranja vatre, pepela ni dima. Na tako sniženim temperaturama nastaje i manji broj štetnih čestica u usporedbi sa onima prisutnim u dimu tradicionalne cigarete. (www.pmi.com)

Prema istraživanju iz 2015. godine o uporabi duhana u odrasloj populaciji (svi stariji od 15 godina) Republike Hrvatske, pokazalo se da puši 31,1% stanovništva, od čega samo 0,6% koristi bezdimni duhan. (www.hzjz.hr)

Svjetska zdravstvena organizacija jasnog je stava u vezi proizvoda za zagrijavanje duhana bez gorenja. Upozoravaju kako bi se HNBT proizvodi trebali tretirati jednako strogo kao i ostali duhanski proizvodi kada je riječ o zakonskim ograničenjima te savjetovanju stanovništva o prestanku konzumacije duhanskih proizvoda. Navode kako je aerosol iz bezdimnih duhanskih proizvoda sam po sebi toksičan te sadrži karcinogene i nikotin. Upotreba bezdimnih duhanskih proizvoda ima velik potencijal stvaranja ovisnosti te donosi štetu po zdravlje. (www.who.int)

1.3.1. IQOS

Kao primjer proizvoda za zagrijavanje duhana bez gorenja, u ovome diplomskom radu bit će predstavljen najzastupljeniji i dostupan na hrvatskome tržištu, a to je IQOS tvrtke Philip Morris International. Već 15,4 miliona ljudi u svijetu prestalo je

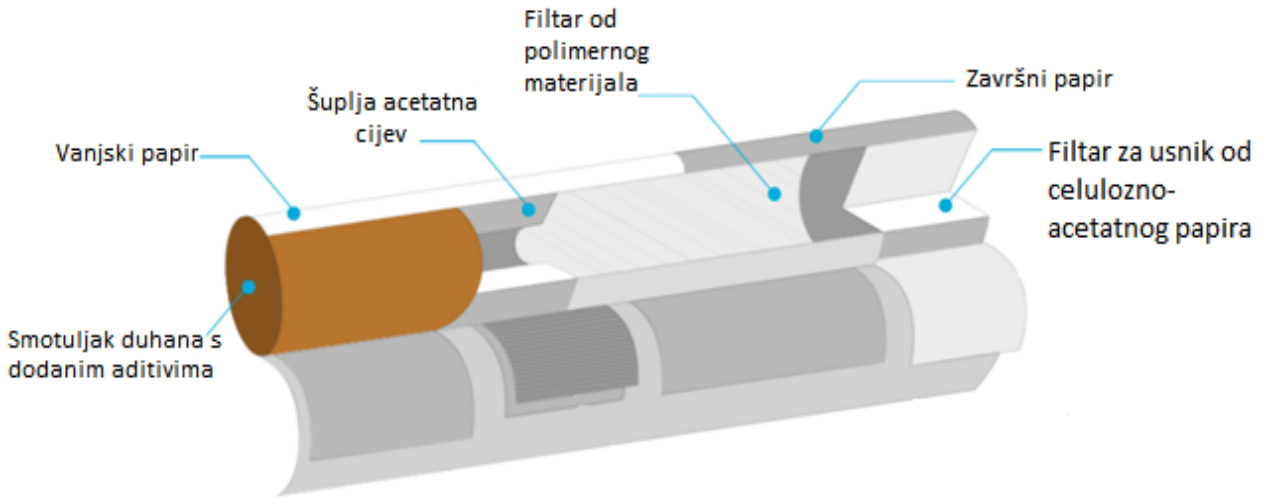


Slika 1.: dijelovi IQOS sustava (slika preuzeta sa: www.pmi.com i prilagođena)

s korištenjem tradicionalnih cigareta i počelo je upotrebljavati IQOS. Sustav za zagrijavanje duhana IQOS (Slika 1.) sastoji se od tri jedinice: duhanskoga umetka, držača i punjača. Korisnik postavlja duhanski umetak u držač, koji sadrži elektronski kontroliranu oštricu koja se zagrijava. Potrebno je pritisnuti gumb na držaču kako bi započelo zagrijavanje oštrice, odnosno duhana. Oštrica tijekom cijelog procesa inhaliranja temperaturu na kojoj se grije duhan održava visokom do 350°C, kako bi se održao konzistentan okus i izbjeglo gorenje. Temperatura nikada ne prelazi 350°C pošto sustav sadrži automatizam koji održava temperaturu grijanja konstantnom, odnosno zaustavlja zagrijavanje oštrice kada temperatura dosegne maksimum. Kada je duhanski umetak spreman za korištenje, odnosno dovoljno zagrijan cijelom dužinom, držač zavibrira te je duhan spreman za inhaliranje. Nakon što je korištenje gotovo, odnosno nakon četrnaest udisaja ili maksimalno šest minuta, javi se vibracija koja nagovještava da je grijanje završeno. Potrošeni duhanski umetak može se odložiti u spremnik za otpad, a držač je potrebno umetnuti u punjač kako bi se mogao ponovno koristiti. Punjač je prijenosan, a sam se puni pomoću kabela koji je kompatibilan sa kućanskim utičnicama. Postoji i novija verzija uređaja koja spaja držač i punjač te tako omogućava višestruko korištenje sustava bez potrebe za punjenjima između promjene duhanskih umetaka. Razvijeni su i držači koji se mogu koristiti od dva do deset puta, prije nego li je potrebno ponovno punjenje. (www.pmi.com)

IQOS uređaji dostupni su korisnicima u 57 zemalja diljem svijeta, dok je Agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila njihovu primjenu samo u Americi. (McAlinden i sur., 2019.)

1.3.1.1. Duhanski umetak (HEETS)



Slika 2.: dijelovi duhanskoga umetka (HEETS) za IQOS (slika preuzeta sa: www.pmi.com i prilagođena)

Tvrtka Philip Morris International patentirala je umetke za zagrijavanje namijenjene sustavu IQOS, pod nazivom HEETS. Takvi duhanski umetci dizajnirani su za zagrijavanje te se ne smiju paliti kao tradicionalne cigarete. Sastoje se od (Slika 2., od lijeva na desno): smotuljka duhana sa dodanim aditivima, šuplje acetatne cijevi, filtra od polimernog materijala, filtra za usnik od celulozno-acetatnog papira te vanjskoga i završnoga papira. Od aditiva koji se dodaju duhanu postoji oko 112 supstanci, među kojima su većina arome. Celuloza i guar guma služe kao vezivo, a humektansi su glicerol i propilenglikol. Voda se dodaje za ovlaživanje i olakšavanje procesa obrade duhana. Od aroma u duhanu pa i u duhanskoj pari koja se udiše prevladavaju eterična ulja, kao i njihove izolirane sastavnice kao što su monoterpeni. Dobro poznate arome su mentol, koji se nalazi u poprilično visokoj dozi te vanilin. Filtar se dakle sastoji od tri dijela. Prvi filter je šuplja acetatna cijev koja osigurava da konstrukcija duhanskog umetka za grijanje u cijelosti bude održana prilikom umetanja u držač. Sljedeći je filter od biopolimernog materijala, točnije poliaktične kiseline dobivene iz šećerne trske ili škroba. Poliaktična kiselina služi za uklanjanje suviše vodene pare iz aerosola, što dovodi do smanjenja percipirane temperature aerosola. Posljednji filter izgledom podsjeća na onaj kao kod tradicionalne cigarete, a građen je od celuloza acetata. (www.pmi.com)

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Ovaj diplomski rad ima za cilj još jednom podsjetiti na sve štetne učinke konzumacije duhanskih proizvoda te naglasiti prednosti prestanka pušenja, kao i skrenuti pažnju na veliki problem pasivnoga pušenja kojem smo nedobrovoljno izloženi na svakome koraku. Velika uloga leži na farmaceutima koji kao najdostupniji zdravstveni djelatnici mogu educirati građane po tome pitanju te ih tako i ohrabriti na odvikavanje od pušenja i savjetovati kako da na najbezbolniji mogući način prebrode apstinencijsku krizu. Kako bismo razumjeli stanje osobe koja se nosi sa simptomima ustezanja, čak i ako nismo pušač, potrebna je edukacija i razumijevanje kemijskih procesa u mozgu. Također, farmaceuti su ti koji u praksi mogu prepoznati pojavu određenih zdravstvenih problema povezanih s pušenjem, a kojih pacijent možda nije svjestan pa tako niti ne traži pomoć liječnika. Prevencija je najvažnija intervencija te se pravovremenom reakcijom mogu spriječiti po život opasna stanja (duboka venska tromboza, KOPB, ateroskleroza...). Uvijek je dobra opcija pacijentima ukazati na važnost zdravog načina života, počevši od prehrambenih navika, preko tjelesne aktivnosti do prestanka konzumacije duhanskih proizvoda. Pravilnom prevencijom smanjio bi se broj oboljelih od većine bolesti te bi se tako i rasteretio zdravstveni sustav, a uvijek je isplativije spriječiti, nego liječiti.

Specifični cilj ovog rada bio je pružiti najnovije, pouzdane informacije o proizvodima koji su se nedavno našli na tržištu, a to su uređaji za zagrijavanje duhana bez gorenja (HNBT). Kako se radi o relativno novim pa tako i nedovoljno istraženim alternativama tradicionalnih cigareta, potrebno je biti u korak s ispitivanjima koja dokazuju koliko zapravo štete po zdravlje HNBT proizvodi mogu imati. Potreban je oprez pri donošenju zaključaka o ovim proizvodima pošto se dugoročni učinci tek trebaju ispitati.

3. MATERIJALI I METODE

Ovaj diplomski rad koncipiran je kao pregledno-istraživački diplomski rad.

Za teorijski dio rada pretražena je baza znanstvenih radova s mrežne stranice Europskog respiracijskog društva (ERS) te bibliografska baza PubMed prema ključnim riječima: *smoking, cigarettes, IQOS, heat-not-burn tobacco product, HNBT, harm reduction, tobacco, nicotine, smoking caused disease, COPD, cancer, cardiovascular disease, lungs, inflammatory response, oxidative stress, reactive oxygen species, toxicant, aerosol, smoke, inhalation exposure, flavor, tar, carbon monoxide, tobacco specific nitrosamines, carbonyls, volatile organic compounds, tobacco additives...*

Analizirani su znanstveni radovi objavljeni od siječnja 2016. do rujna 2020. godine.

Korištene su statistike i opći podaci o pušenju s mrežnih stranica Svjetske zdravstvene organizacije (www.who.int) te Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (www.hzjz.hr).

Za istraživački dio ovog diplomskog rada provedena je anketa među hrvatskim stanovništvom, koja je za cilj imala ispitati zastupljenost korištenja HNBT proizvoda dostupnih na hrvatskom tržištu, upoznatost sa HNBT proizvodima kao i opći stav ispitanika o istima. Istraživanje je provedeno internetskim putem, preko društvene platforme Facebook, među grupama ljudi različitih interesa te dobi i spola, u razdoblju od 30.kolovoza 2020., do 10.rujna 2020. Sudjelovanje u ispitivanju bilo je dobrovoljno i anonimno. Sudjelovalo je 540 punoljetnih pušača, muškaraca i žena, a metoda ispitivanja podrazumijeva online anketni upitnik (Prilog 1). Upitnik se sastojao od tri dijela. Prvi dio sastojao se od pet pitanja i ispunjavali su ga svi ispitanici, a potom ovisno o odgovoru na zadnje pitanje („Jeste li upoznati sa uređajima IQOS ili glo?“), sudionici su završili anketu ili odgovarali na slijed pitanja koji se odnosi na pušače koji su upoznati sa HNBT proizvodima, ali ih ne koriste, odnosno one koji koriste neki od HNBT proizvoda. Ispitanici su za pojedino pitanje odabrali odgovor koji se odnosi na njih, odnosno više odgovora te je ostavljena i opcija ručnog unosa odgovora na svako pitanje, a koji nije među ponuđenima. Određena pitanja zahtijevala su i kratki pismeni odgovor. Odgovor na svako od pitanja nije bio obavezan. Anketa je kreirana i provedena putem aplikacije Google Obrasci, a za statističku obradu dobivenih rezultata korišten je računalni program Microsoft Office Excel 2007. Podaci su prikazani grafički pomoću dijagrama.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Općenito

„Heat not burn“ duhanski proizvodi različiti su od tradicionalnih cigareta iz razloga što sadrže manje jednih toksina, ali više drugih. Sadrže arome koje ne pronalazimo u dimu tradicionalnih cigareta, a potencijalni su toksini u organizmu. Zato mogu imati manji, isti ili veći potencijal za razvoj određenih bolesti povezanih s konzumacijom duhanskih proizvoda. (Glantz, 2018.)

Gotovo pola potrošača zainteresiranih za IQOS nikada nisu pušili niti su bili korisnici tradicionalnih cigareta. Iz tog razloga IQOS ima veći potencijal od izazivanja nikotinske ovisnosti kod novih korisnika, nego za smanjenje toksičnog djelovanja duhanskog dima kod trenutnih pušača, odnosno korisnika koji su zamijenili tradicionalne cigarete za IQOS. Također, većina korisnika koji krenu s upotrebom IQOS sustava, ne prestanu u potpunosti upotrebljavati tradicionalne cigarete, već nastave s dualnom upotrebom, što bi moglo rezultirati povećanjem dnevne konzumacije duhanskih proizvoda, odnosno povećati rizik od nastanka bolesti povezanih s pušenjem. (Moazed i sur., 2018; Sohal i sur., 2019.)

IQOS aerosol sadrži 50% manje katrana i 99% manje ugljikovog monoksida nego dim tradicionalnih cigareta. Karbonili, amonijak i nitrozamini su za 80% niži u aerosolu IQOS-a. Zbog slabe informiranosti o proizvodima za zagrijavanje duhana bez gorenja, moglo bi se pogrešno zaključiti kako ovi proizvodi u potpunosti eliminiraju izloženost štetnim česticama koje sadrže tradicionalne cigarete, no ovi proizvodi i dalje sadrže nikotin, katran, ugljikov monoksid, karbonile, amonijak i nitrozamine te samo reduciraju izloženost spomenutim česticama u odnosu na tradicionalne cigarete, čime nose rizik od istih štetnih učinaka po zdravlje kao i tradicionalne cigarete. (Bekki i sur., 2017; Kaur i sur., 2018; Li i sur., 2019.)

4.2. Mehanizmi kronične toksičnosti uporabe IQOS sustava

Sklonost alergijama, okolišni čimbenici te pušenje uzrokuju kroničnu upalu u stanicama dišnog sustava koja vodi do remodeliranja dišnih puteva zbog reorganizacije izvanstaničnog matriksa, stanične proliferacije i narušavanja mitohondrijske funkcije. Ovo je osnovni mehanizam oboljenja od astme i KOPB-a. Rak pluća također nastaje zbog narušene

mitohondrijske funkcije, što je karakteristično za pušače. Pušenje bilo kojeg oblika duhanskih proizvoda pogoršava plućne infekcije jer pogoduje vezanju mikroba za stanice dišnoga sustava. IQOS ima potencijal izazivanja kronične upale i razvitka infekcija, isto kao i tradicionalne cigarete. (Sohal i sur., 2019.)

IQOS generira submikronske čestice koje se inhaliraju sve do alveolarne regije. Za razliku od tradicionalnih cigareta, kod IQOS sustava izlaganje česticama traje samo dok je sustav korišten i prestaje završetkom korištenja sustava. Kod tradicionalnih cigareta taloženje čestica nastavlja se i nakon završetka pušenja. Za usporedbu, što se tiče izloženosti submikronskim česticama, jedan sat izloženosti dimu tradicionalne cigarete jednak je boravku od 49 minuta u urbano zagađenom području, a kod IQOS-a je to ekvivalentno boravku od 10 minuta u urbanom području (Protano i sur., 2016.). U drugoj studiji Protano i suradnici pokazali su kako IQOS sustav sekundarne pušače izlaže manjem udisanju submikronskih čestica ($1.6 \cdot 10^8$ čestica/kg tjelesne težine), nego tradicionalne cigarete ($9.88 \cdot 10^8$ čestica/kg tjelesne težine). (Protano i sur., 2017.)

U pretkliničkom istraživanju na štakorima tvrtka Philip Morris International izložila je štakore udisanju IQOS aerosola u razdoblju od devedeset dana (6 sati na dan, sa dozom nikotina 15-50 $\mu\text{g/L}$ u aerosolu). Rezultati su pokazali povišene razine upalnih stanica u dišnim putevima životinja, što sugerira da je aerosol izazvao upalne odgovore respiratornoga trakta. Izloženost aerosolu IQOS-a ipak je bila blažeg djelovanja na upalu od dima tradicionalnih cigareta. (Moazed i sur., 2018.)

4.2.1. Citotoksičnost dišnoga sustava

Singh Soha i suradnici proveli su istraživanje utjecaja IQOS-a na homeostazu stanica dišnoga sustava u usporedbi sa tradicionalnim cigaretama. Cilj istraživanja bio je otkriti uzrokuje li korištenje IQOS-a isti štetan učinak na epitel dišnog sustava i glatke mišićne stanice kao i tradicionalne cigarete. Za stvaranje IQOS aerosola korišteni su HEETS stikovi sa 1.4 mg nikotina, a za stvaranje dima tradicionalnih cigareta korištene su Marlboro Red cigarete, koje sadrže 1.2 mg nikotina. Epitelne i mišićne stanice dišnoga sustava bile su izložene rastućim koncentracijama dima cigareta, odnosno IQOS aerosola kroz 72 sata te su određivani: stanična citotoksičnost (tiazolil plavi tetrazolijev bromid (MTT) i aktivnost laktat dehidrogenaze (LDH)), otpuštanje kemokina (CXCL8), otpuštanje proteina izvanstaničnoga matriksa (kolagen i fibronektin) te mitohondrijsko disanje (glikoliza i otpuštanje protona).

Dim tradicionalnih cigareta i aerosol IQOS-a pokazali su staničnu toksičnost, koja je bila veća porastom koncentracija čestica u dimu, odnosno aerosolu. U objema vrstama stanica, epitelnim i stanicama glatkog mišićja, otkriveno je da i duhanski dim i aerosol IQOS-a značajno smanjuju održivost stanične funkcije i pogoduju otpuštanju LDH na 1, 5 i 10% koncentracije. Što se otpuštanja kemokina tiče, na oba tipa stanica, jednako su utjecali i IQOS i tradicionalne cigarete. Također, oba tipa duhanskih proizvoda povisila su razinu otpuštanja kolagena 1 i fibronektina, osnovnih proteina izvanstaničnoga matriksa. Slični rezultati opaženi su i kod mjerenja mitohondrijskoga disanja gdje su oba tipa duhanskih proizvoda izazvala staničnu acidozu (Sohal i sur., 2019.). Ovim istraživanjem dokazano je kako je izloženost IQOS aerosolu jednako štetna za stanice pluća kao i korištenje tradicionalnih cigareta te nije sigurnija od izloženosti dimu tradicionalnih cigareta. (McAlinden i sur., 2019.)

IQOS aerosol izaziva visoku citotoksičnost na bronhijalne epitelne stanice (dokazano testovima tripan plavo i neutral crveno), u usporedbi s kontrolom, no manju od dima tradicionalnih cigareta. Što se tiče produkcije citokina, samo tradicionalne cigarete imaju značajan utjecaj na povišenu produkciju u bronhijalnim epitelnim stanicama, što je dokazano ELISA testom uz 2.5 satnu izloženost. (Leigh i sur., 2018)

Moazed i suradnici ispitali su aplikaciju tvrtke Philip Morris International, podnesenu Agenciji za hranu i lijekove u Sjedinjenim Američkim Državama, za IQOS kao duhanski proizvod modificiranoga rizika. Proveli su pretkliničko ispitivanje na laboratorijskim štakorima i kliničko ispitivanje na ljudima kako bi se ispitala toksičnost na stanice pluća te imunotoksičnost. U pretkliničkom ispitivanju, štakori su bili izloženi devedesetodnevnoj inhalaciji IQOS aerosola i duhanskog dima, u odnosu na placebo te su praćeni markeri upale i provedena je histopatologija te je mjerena koncentracija toksikanata (ugljikov monoksid, formaldehid, acetaldehid i akrolein) u plućima štakora. Rezultati su pokazali kako su štakori izloženi IQOS aerosolu imali manju težinu u odnosu na one izložene duhanskom dimu, odnosno manju težinu pluća te manji broj upalnih stanica, slabije izraženu epitelnu hiperplaziju i metaplaziju. Aerosol IQOS-a sadržavao je značajnu razinu hlapljivih organskih komponenti poput acetaldehida, formaldehida i akroleina. Dokazano je kako IQOS ipak uzrokuje upalna oštećenja pluća, no slabije od dima tradicionalnih cigareta. (Moazed i sur., 2018.)

4.2.2. Slobodni radikali i karbonili

IQOS sustav generira značajno niže razine reaktivnih kisikovih spojeva i karbonila, za razliku od tradicionalnih cigareta, što je dokazano metodama tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (HPLC) i plinske kromatografije (GC). Usporedbom koncentracije čestica generiranih IQOS sustavom i tradicionalnim cigaretama s koncentracijama istih čestica u zraku urbane okoline utvrđeno je da jedna kutija dnevno IQOS-a generira dvostruko veću koncentraciju formaldehida i reaktivnih kisikovih spojeva te 100 puta veću koncentraciju acetaldehida, za razliku od koncentracija koje se mogu pronaći u urbano onečišćenom zraku. S druge strane, za razliku od tradicionalnih cigareta, s IQOS sustavom se stvara 70% manje formaldehida, 65% manje acetaldehida te 85% manje reaktivnih kisikovih spojeva, ako se uspoređuje pušenje jedne kutije dnevno i jednog i drugog duhanskog proizvoda. (Salman i sur., 2018.)

Analizom sadržaja osnovnih karbonila u tri različita IQOS umetka (HEETS), jednom bez aroma i dva s aromom mentola, dokazano je da IQOS sustav generira značajno niže (između 72% i 95%) koncentracije formaldehida, acetaldehida, akroleina, propionaldehida i krotonaldehida, u usporedbi s tradicionalnim cigaretama. (Farsalinos i sur., 2018.)

Katran i hlapljive organske tvari u aerosolu IQOS-a aktiviraju mehanizme oksidativnoga stresa i upalne odgovore u dišnome sustavu. Iz tog razloga dolazi do remodeliranja dišnih puteva, slično kao i kod tradicionalnih cigareta. To sve posljedično dovodi do bolesti poput astme, KOPB-a ili infarkta. (Kaur i sur., 2018)

Iako prelazak sa tradicionalnih cigareta na IQOS smanjuje izloženost reaktivnim kisikovim spojevima i karbonilima za do 85%, ove čestice mogu biti veoma štetne čak i u malim dozama. (Salman i sur., 2018.)

4.2.3. Utjecaj na makrofage

U istraživanju Malelae i suradnika ispitan je utjecaj IQOS aerosola i dima tradicionalnih cigareta na održivost i funkciju makrofaga. Korišteni su THP-1 makrofagi, na kojima je ispitana vijabilnost (kolorimetrijskom metodom), apoptoza i nekroza (protočna citometrija) te fagocitoza (Frodov test). Smanjenje vijabilnosti nakon jednodnevne izloženosti aerosolu IQOS-a i dimu tradicionalnih cigareta dokazana je kod 3% koncentracije i rasla je porastom koncentracije dima i aerosola. Apoptoza se značajno povisila nakon izlaganja od 6 sati koncentracijama od 3% dima i 5% aerosola. Utjecaj na nekrozu kod oba tipa duhanskih

proizvoda je uočen, ali nije značajan. Fagocitozna sposobnost makrofaga je značajno inhibirana iznad koncentracija dima i aerosola od 2%, a tradicionalne cigarete su sklonije smanjenju fagocitoze pri svim koncentracijama. (Malela i sur., 2019.)

4.2.4. Imunotoksičnost

Istraživanja tvrtke Philip Morris International na štakorima ukazuju kako aerosol generiran sustavom IQOS može djelovati imunomodulatorno. Štakori izloženi aerosolu razvili su neutrofiliju. Broj neutrofila u plazmi štakora izloženih aerosolu IQOS-a iznosio je $4.8 \times 10^9/L$, kod štakora izloženih dimu cigarete $2.7 \times 10^9/L$, a kod štakora izloženih placebo iznosio je $1.3 \times 10^9/L$, što je gotovo četiri puta više. Nakon šest tjedana oporavka od izloženosti aerosolu i dimu, razine neutrofila i dalje su ostale značajno povišene kod štakora koji su bili izloženi aerosolu. Značajna timusna atrofija (masa organa i veličina određena histološkim ispitivanjem) javila se kod štakora izloženih aerosolu i dimu, u odnosu na placebo skupinu. Atrofija timusa povezana je sa smanjenjem razine memorijskih T-stanica te sa smanjenom osjetljivošću i brzinom djelovanja imunološkog sustava. Ovime je dokazano kako IQOS direktno utječe na imunološki sustav atrofijom timusne žlijezde, što za posljedicu ima povećanu mogućnost zaraze od plućnih infekcija te lošiji imunološki odgovor na iste. U Philip Morrisu bilježe nekoliko slučajeva respiratornih infekcija povezanih s korištenjem IQOS-a, što zahtjeva dodatna ispitivanja utjecaja IQOS-a na imunitet. (Moazed i sur., 2018.)

4.3. Akutna toksičnost uporabe IQOS sustava

Adriaens i suradnici proveli su randomizirano presječno istraživanje kratkotrajnih efekata ustezanja nakon noćne apstinencije od korištenja IQOS-a, odnosno tradicionalnih cigareta. Trideset ispitanika koji su pušili najmanje tri godine i deset cigareta dnevno, praćeno je tri dana, nakon noćne apstinencije (12h) od pušenja. Po dolasku na ispitivanje konzumirali su ili IQOS ili tradicionalne cigarete tijekom pet minuta, nakon čega su im mjerene koncentracije izdahnutog ugljikovog monoksida. Ispitanici su također ispunjavali upitnike u kojima su iznosili subjektivne dojmove o djelovanju korištenja IQOS sustava na simptome noćne apstinencije. Rezultati su pokazali kako je nakon pušenja tradicionalnih cigareta razina ugljikovog monoksida u izdahnutom zraku znatno visoka, dok je nakon korištenja IQOS-a ta razina bila mala, ali mjerljiva (0.3 ppm). Subjektivna želja za cigaretom bila je u potpunosti

utažena nakon pušenja tradicionalne cigarete, a nešto manje nakon korištenja IQOS-a. Simptomi ustezanja odmah su nestali nakon korištenja IQOS-a, a korisnici su izjavili kako su postigli osjećaj zadovoljstva nakon inhalacije jednog duhanskog HEETS umetka. (Adriaens i sur., 2018.)

4.3.1. Kardiovaskularni učinci

Kardiovaskularne i metaboličke bolesti od kojih obolijevaju pušači jednako su značajne kao i karcinomi uzrokovani pušenjem. Važan mehanizam kojim duhan uzrokuje povećan rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti je preko inhibicije sposobnosti arterija da se vazodilatiraju uslijed porasta krvnog protoka. (Glantz, 2018.)

Arterijski protok posredovan dilatacijom (FMD) mjera je vaskularne endotelne funkcije, a narušen je konzumacijom duhanskih proizvoda. Nabavizadeh i sur proveli su istraživanje na štakorima kojima je inhaliran aerosol iz jednoga HEETS umetka za IQOS, dim tradicionalne cigarete te čisti zrak. Inhalacije su se provodile svakih 25 sekundi, a trajale su 10 ciklusa po 5 sekundi, što simulira uobičajen ciklus inhalacije duhanskih proizvoda. Mjeren je arterijski protok prije i poslije izlaganja te razine nikotina i kotinina u serumu neposredno nakon izlaganja aerosolu, odnosno dimu ili placebo. Dokazano je kako je arterijski protok značajno narušen nakon inhalacije aerosola (prije: $10.8 \pm 1.0\%$, poslije: $3.8 \pm 2.6\%$), kao i dima tradicionalnih cigareta (prije: $11.2 \pm 2.6\%$, poslije: $4.2 \pm 2.3\%$), dok je kod skupine štakora izložene čistom zraku protok ostao isti. Serumske razine nikotina i kotinina bile su značajno (oko 4.5 puta) više kod štakora izloženih aerosolu, u odnosu na štakore izložene duhanskome dimu. U usporedbi s podacima o koncentraciji nikotina u krvi pušača, dokazano je da su štakori sadržavali istu koncentraciju nikotina u serumu nakon inhaliranja aerosola dobivenog od jednog HEETS umetka, odnosno jedne tradicionalne cigarete. Dakle dokazano je kako uporaba IQOS-a značajno utječe na sposobnost vazodilatacije arterija te ne smanjuje utjecaj na kardiovaskularni sustav u usporedbi s tradicionalnim cigaretama, već se javlja izraženiji učinak. (Nabavizadeh i sur., 2018.)

4.3.2. Pulmonalni učinci

U istraživanju provedenom s 50 odraslih muškaraca od kojih su polovica nepušači, dokazani su akutni efekti konzumacije IQOS-a na plućnu funkciju. Pušači koji su sudjelovali u ispitivanju morali su ispuniti kriterije da puše više od jedne cigarete mjesečno te su pušači u

posljednjih pet godina, a 6 sati prije ispitivanja nije im bilo dozvoljeno korištenje duhanskih proizvoda. Prije ispitivanja mjerena im je koncentracija ugljikova monoksida u izdahnutom zraku te je morala iznositi manje od 3 ppm kako bi sudionik pristupio daljnjim ispitivanjima. Parametri koji su mjereni prije početka istraživanja i nakon inhalacije IQOS aerosola su: testovi plućne funkcije (spirometrija, statički volumen pluća, difuzijski kapacitet pluća za ugljikov monoksid), otpor dišnih puteva te zasićenje kisikom. Sudionici su konzumirali jedan HEETS umetak s 0.5 mg nikotina, nakon čega je neposredno provedeno mjerenje plućne funkcije. Pokazano je da su kod svih sudionika zasićenost kisikom, prisilni i vršni ekspiratorni protok i difuzijski plućni kapacitet za ugljikov monoksid značajno sniženi neposredno nakon korištenja IQOS-a. Koncentracija izdahnutog ugljikovog monoksida i otpor dišnih puteva bio je povećan. Dokazano je kako konzumacija IQOS-a narušava plućnu funkciju, što je potkrijepljeno mjerenjem plućnih parametara neposredno nakon primjene. Ovi rezultati pokazuju kako je potreban oprez uslijed dugotrajnog korištenja sustava IQOS. (Pataka i sur., 2019.)

4.4. Nikotin u HEETS umetcima za IQOS

Zakoni o sprječavanju pušenja u zatvorenim prostorima ne uključuju proizvode za zagrijavanje duhana bez gorenja. Ovi novi proizvodi predstavljeni su kao sigurni za nepušače iz razloga što ne stvaraju sekundarni dim, koji je prema Međunarodnoj agenciji za istraživanje raka (IARC) kategoriziran kao karcinogen skupine 1 za ljude. Pomoću spregnute metode plinske kromatografije (GC) s plameno ionizacijskim detektorom (FID), kvantificirana je količina nikotina u primarnom dimu. Primarni dim za ispitivanje pripremljen je prema smjernicama te su uspoređene tradicionalne cigarete i HEETS umetci za IQOS. Broj povlačenja dima za tradicionalne cigarete iznosio je 9, a za IQOS 11 puta. Zatim je ispitan duhan iz tradicionalne cigarete, odnosno HEETS umetka kako bi se utvrdio točan sadržaj nikotina. Nikotin iz duhana ekstrahiran je 2-propanolom i analiziran pomoću SOP (04) metode pogodno osmišljene upravo za ovo mjerenje. Rezultatima ispitivanja utvrđeno je da duhansko punjenje HEETS umetka sadrži 15.7 mg/g nikotina za regularna punjenja i 17.1 mg/g nikotina za punjenja s aromom mentola. Slične vrijednosti pronađene su i u punjenjima tradicionalnih cigareta. U primarnom dimu utvrđene su koncentracije od 1.1 mg/cigareta, odnosno 1.2 mg/cigareta (mentol) za HEETS umetke i 1.7 mg/cigareta za tradicionalne

cigarete. Iz ovih vrijednosti procijenjen je udio nikotina u aerosolu i dimu te je zaključeno kako umetci za IQOS sadrže 23.5%, što je efektivnije od udjela u tradicionalnim cigaretama, koji iznosi oko 11.5%. Ovime je dokazano kako IQOS sadrži znatnu količinu nikotina u aerosolu kojeg korisnik udiše, a potom i otpušta u prostor oko sebe, što može predstavljati ugrozu u zatvorenim prostorima, odnosno izložiti pasivne pušače utjecaju nikotina. (Bekki i sur., 2017.)

Gotovo isto istraživanje proveli su Farsalinos i suradnici. Mjerali su koncentracije nikotina u aerosolu kojeg generira IQOS sustav u usporedbi s tradicionalnim cigaretama te su došli do istih zaključaka. Dodatno je utvrđeno da koncentracija nikotina u aerosolu ostaje ista povećanjem broja udisaja, odnosno tijekom cijelog procesa inhaliranja jedne HEETS cigarete. (Farsalinos i sur., 2018.)

Mitova i suradnici ispitali su koncentraciju 18 različitih komponenti u zatvorenom prostoru, među kojima je i nikotin. Cilj je bio utvrditi utjecaj IQOS sustava na kvalitetu zraka u zatvorenom prostoru. Simulirani su uvjeti uredskog, stambenog i bolničkog prostora te je prostorija ventilirana. Rezultatima je utvrđeno kako koncentracije većine proučavanih analita nisu premašivale pozadinske koncentracije, osim acetaldehida i nikotina koji su bili znatno viši. Koncentracije nikotina iznosile su 1.10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ u uredskom prostoru, 1.81 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ u stambenom prostoru te 0.66 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ u bolničkom prostoru. Koncentracije su uspoređene s onima kod tradicionalnih cigareta, kod kojih je svih 18 komponenti u zatvorenom prostoru bilo znatno povišeno, a koncentracije nikotina iznosile su: 34.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 29.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, odnosno 34.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, što je drastično više od koncentracija generiranih sustavom IQOS. Ovime je dokazano da sustav IQOS iako je predstavljen kao proizvod koji ne generira sekundarni dim, u okolini povisuje koncentracije nikotina i acetaldehda te nije u potpunosti bez rizika za nepušače. (Mitova i sur., 2016.)

4.5. Arome u HEETS umetcima za IQOS

Duhanski proizvodi sa dodanim aromama imaju sve veću popularnost. Arome dodane u takve proizvode sigurne su za ingestiju kroz probavni trakt, ali malo se zna o njihovom djelovanju na pluća nakon inhalacije dima, odnosno aerosola. U duhanskim umetcima za IQOS nalazi se velik broj dodanih aroma, s varijacijama ovisno o vrsti HEETS umetka. Arome se kreću od voćnih, čokoladnih, aroma slatkiša, alkohola, kave te bilja i začina.

Popularizacija duhanskih proizvoda s aromama, odnosno njihovo štetno djelovanje, pokrenulo je zakonske izmjene koje zabranjuju aromatizirane duhanske proizvode u Sjedinjenim Američkim Državama, no u brojnim drugim državama u kojima su ovi proizvodi dostupni, takvi zakoni još nisu formirani. (Kaur i sur., 2019.)

4.5.1. Mentol

Mentol je monociklički terpen iz metvice koji stimulira receptore za hladnoću. U duhanske proizvode dodan je kako bi svojom aromom stvorio dojam zdravog proizvoda. Prikriva osjećaj iritacije izazvane nikotinom i za neke neugodan okus i miris dima. Ovim učincima postaje primamljiv i adolescentima koji eksperimentiranjem s duhanskim proizvodima s aromom mentola vrlo lako mogu razviti nikotinsku ovisnost. (Kaur i sur., 2019.)

Mentol je agonist TRPM8 receptora za hladnoću. Osjećaj hlađenja suprimira osjet boli i temperature, zbog čega mentol reducira prirodni refleks kašljanja koji se javlja prilikom udisanja dimova (ponajviše kod neiskusnih pušača). Također djeluje kao lokalni anestetik što omogućava dublje udisanje dima, a samim time povećava se i apsorpcija nikotina. Na respiratorni trakt djeluje tako što uzrokuje bronhodilataciju, smanjuje brzinu udisaja, a produljuje zadržavanje daha, odnosno povećava dubinu udisaja. U Europi je mentol reguliran kao aroma, no ne kao i aditiv, što znači da ako se u krajnjem proizvodu ne osjete okus ili miris metvice, mentol može biti deklariran kao aditiv. Također, duhan sadrži i druge prirodne agoniste TRPM8 receptora ili oni mogu biti dodani u duhanski proizvod, a da ne sadrže aromu metvice. Istraživanjem je pokazano da se aktivacija TRPM8 receptora za hladno javlja pri 50 µg mentola. (Hutzler i sur., 2017.)

Deklarirano je da HEETS umetci za sustav IQOS sadrže 0.3 grama duhana po umetku, a postotak mentola iznosi 1.4% (www.pmi.com), što znači da jedan HEETS stik sadrži 4 200 mikrograma mentola, što je 84 puta više od minimalne količine koja je potrebna za aktivaciju receptora za hladno.

4.5.2. Vanilin, maltol i cinamaldehyd

Provedena je analiza najčešćih aroma iz e-cigareta (od kojih su pojedine i u sastavu HEETS umetaka za IQOS, konkretno vanilin, maltol i cimetidin) te njihovo djelovanje na stanice respiratornoga trakta. Analizirani su proupalni odgovori ovih čestica na epitel dišnoga

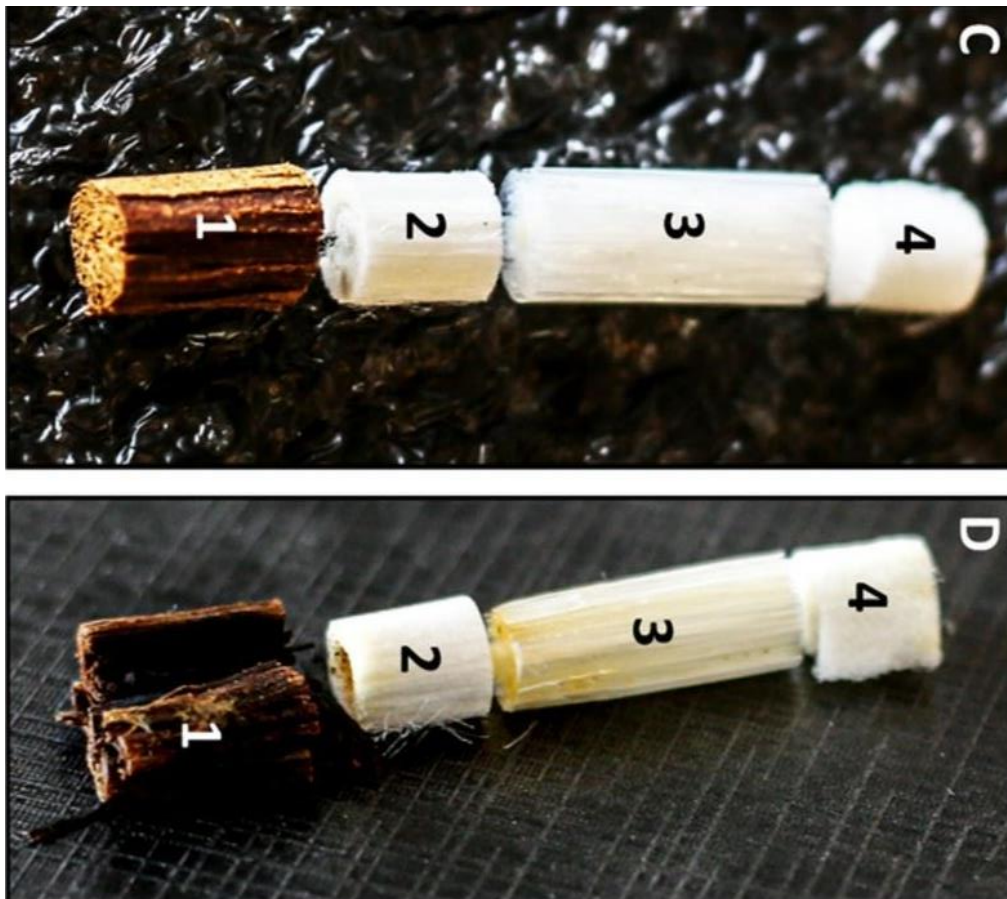
sustava. Ljudske bronhijalne epitelne stanice (Beas2B) i plućni fibroblasti (HFL-1) su u in vitro uvjetima tretirani aromama kako bi se otkrilo potiču li one izlučivanje proinflammatornog citokina, interleukina 8 (IL-8). Također je istražena epitelna barijerna funkcija na ljudskim bronhijalnim stanicama. Korišten je celometar kako bi se ispitala vijabilnost stanica prije i nakon izlaganja aromama, a ELISA testom praćena je sekrecija interleukina 8 iz epitelnih stanica pluća i fibroblasta, nakon izlaganja agensima. Otkriveno je da orto-vanilin i maltol induciraju otpuštanje interleukina 8 u koncentracijama od 1mM, značajno u epitelnim plućnim stanicama i nešto slabije u stanicama fibroblasta. Ovakav odgovor ovisan je o dozi. Cinamaldehyd nije potaknuo ovakav odgovor. Kod njega je dokazana supresija lučenja interleukina 8 u oba tipa stanica. Kao negativna kontrola služile su netretirane stanice, a kao pozitivna kontrola faktor nekroze tumora (TNF- α). Ovakav proinflammatorni učinak nije se dogodio kod transformiranih plućnih epitelnih stanica (karcinomske stanice). Vijabilnost stanica nakon izlaganja aromama nije bila narušena, što je dokazano usporedbom sa kontrolnim stanicama. U ispitanim koncentracijama ove arome ne izazivaju citotoksičnost. Orto-vanilin nije imao utjecaj na narušavanje epitelne barijerne funkcije, dok su maltol i cinamaldehyd izazvali značajan i perzistentan gubitak barijerne funkcije. Mehanizmi kojima orto-vanilin i maltol izazivaju proinflammatorne učinke nisu poznati, ali pretpostavlja se da dolazi do narušavanja mitohondrijske funkcije ili stvaranja reaktivnih kisikovih spojeva. Oksidativni stres aktivira nuklearni faktor κ B, koji dovodi do transkripcije gena za proinflammatorne faktore, a potom i sinteze proinflammatornih faktora (u ovom slučaju interleukina 8), koji kemotaksijom privlače neutrofile. Što se tiče barijerne funkcije epitela dišnog sustava, ona održava intaktnost dišnog sustava pomoću uskih veza (tight junctions) među stanicama, koje sprječavaju ulazak patogena i drugih štetnih čestica u submukoznu regiju gdje dovode do upalnih odgovora. Pokazalo se kako dim cigarete i nikotin uzrokuju o dozi ovisan gubitak epitelne barijerne funkcije. Ovim istraživanjem utvrđeno je kako isti učinak imaju i određene arome ukoliko su inhalirane (maltol, cinamaldehyd) ovisno o dozi i vremenu izlaganja. Potrebno je izvršiti daljnja istraživanja kako bi se otkrio točan mehanizam kojim do ovoga dolazi. Dakle, otkriveno je kako orto-vanilin i maltol djeluju proinflammatorno, a cinamaldehyd i maltol uzrokuju gubitak epitelne barijerne funkcije te dugotrajna izloženost ovim aromama može dovesti do trajnog oštećenja dišnog sustava. (Gerloff i sur., 2017.)

4.6. Nitrozamini specifični za duhan (TSNAs) u HEETS umetcima za IQOS

Iako su mnogi toksični produkti duhana eliminirani ili smanjeni kod proizvoda za zagrijavanje duhana bez gorenja, karcinogeni, za duhan specifični nitrozamini (TSNAs) i dalje su prisutni jer nastaju iz nikotina u proizvodnom procesu obrade duhana. Bekki i suradnici odredili su razine nitrozamina u duhanskome stiku za IQOS i u tradicionalnim cigaretama te došli do zaključka da su te razine prisutne u gotovo jednakom omjeru. Leigh i suradnici mjerili su razine TSNAs u aerosolu IQOS-a i te razine usporedili sa onima u dimu tradicionalnih cigareta. Generiran je aerosol iz HEETS stika nastao od 12 udisaja (pomoću specifičnog uređaja za stvaranje dima) te 8 udisaja za tradicionalne cigarete, kako bi se dobile približno jednake razine nikotina u aerosolu, odnosno dimu. Korišteni su filtri kroz koje su aerosol i dim provedeni, a koji su zadržavali čestičnu fazu dima i aerosola. Filtri su impregnirani denaturiranim internim standardima, a nakon provođenja uzorka ekstrahirani sa amonijevim acetatom. TSNAs su određeni tehnikom plinske kromatografije sa masenim spektrofotometrom (GC-MS). Mjerene su razine N'-nitrozoanabazina (NAB), N'-nitrozoanatabina (NAT), 4-(metilnitrozamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) te N'-nitrozonornikotina (NNN). NNK i NNN svrstani su u skupinu 1 karcinogena za ljude prema Međunarodnoj agenciji za istraživanje raka (IARC). Koncentracije TSNAs u jednom udahu IQOS aerosola bile su 8-22 puta niže nego u jednom udahu dima tradicionalne cigarete. Uspoređene razine TSNAs normalizirane po količini nikotina također su bile znatno manje kod IQOS-a, nego kod tradicionalnih cigareta, osim za NNK. Niže razine TSNAs u aerosolu IQOS-a dokaz su inovativnijeg proizvodnog procesa duhana kojim nastaje IQOS za razliku od tradicionalnih cigareta, no nema veze s tehnikom stvaranja aerosola, odnosno dima. Kod korištenja IQOS-a i dalje je vrlo značajna emisija ove karcinogene skupine tvari te je neophodno voditi računa o utjecaju IQOS-a na zdravlje, kao i regulirati zakonima njihovo korištenje. (Bekki i sur., 2017; Leigh i sur., 2018.)

4.7. Otpuštanje toksina iz polimernog filtra iz HEETS umetaka za IQOS

U sastavu HEETS duhanskih umetaka za IQOS nalazi se i polimerni filter (Slika 3.: označen brojem 3). Građen je od poliaktične kiseline i filmom je obložen kako bi zadržao konzistenciju, a služi za uklanjanju suvišne vodene pare, čime sprječava pretjerano zagrijavanje nastalog aerosola prilikom korištenja IQOS-a. HEETS umetak je seciran prije (C) i nakon (D) zagrijavanja kako bi se vizualno ispitao izgled filtra. Samim vizualnim promatranjem može se zaključiti kako je topli aerosol koji se stvarao tijekom procesa inhalacije nepovoljno utjecao na polimerni filter iz HEETS uloška.



Slika 3.: Dijelovi HEETS stika (C) prije i (D) nakon korištenja: 1-duhan, 2-šuplja acetatna cijev, 3-polimerni filter, 4-filtar od celuloze. Slika preuzeta sa: www.tobaccocontrol.bmj.com

Može se uočiti (Slika 3., dolje (D)) kako je filtar (na slici označen brojem 3) blago požutio te se kraj izložen prema izvoru topline, odnosno duhanu, stanjio. Spregnutom tehnikom „headspace“ plinske kromatografije sa masenim spektrometrom (GC-MS) analiziran je nekorišteni polimer te je otkriveno da sadži ϵ -kaprolakton i laktid, koji su uobičajene komponente plastike i 1,2-diacetin koji se koristi kao plastifikator. No, pri 90°C eluirao se formaldehid cijanohidrin koji je akutni toksikant, a obično se koristi kao sintetička smola ili otapalo. Polimer je obložen filmom koji bi trebao, ovisno o debljini, osigurati konzistenciju pri povišenim temperaturama, ali ϵ -kaprolakton ima nisku točku taljenja. Toplina koju proizvodi IQOS sustav bila je dovoljna da otopi film polimera, iako taj dio HEETS stika nije u direktnom kontaktu sa grijačem. Podaci GC-MS analize otkrivaju kako su komponente polimera uparene pri relativno niskim temperaturama, a najviše zabrinjava otpuštanje formaldehid cijanohidrina koji se metabolizira u jetri do formaldehida i cijanida te može biti fatalan za ljude, što je dokazano na animalnim modelima. (Davis i sur., 2018.)

Iz tvrtke Philip Morris International odgovorili su na istraživanje Davis i suradnika svojim testiranjem gdje dokazuju kako nema prisutnosti formaldehid cijanohidrina u biopolimernim filtrima koje koriste za izradu HEETS stikova. Korištena je spregnuta tehnika „headspace“ plinske kromatografije visoke rezolucije sa masenim spektrometrom (GC-HR-MS) za analizu nekorištenog polimernog filtra. Postupak koji je proveden bio je identičan onome opisanom kod Davis i suradnika. Dobiveni kromatogram pokazao je prisutnost četiri pika, koji su uz pomoć standarada identificirani kao: mezolaktid, ϵ -kaprolakton, laktid i triacetin. Analizom standarda formaldehid cijanohidrina pokazano je da mu je vrijeme elucije 11.53 min te na kromatogramu analiziranog filtra nema pika na toj vrijednosti. Mezolaktid nastaje ciklizacijom dva monomera laktida te je iz prijašnjih istraživanja poznato kako dolazi do nastanka ovoga spoja, a za kojega iz tvrtke PMI smatraju da je zamijenjen za formaldehid cijanohidrin kod Davis i suradnika. Također, tvrde kako je umjesto 1,2-diacetina prisutan triacetin, što je pikovima i analizom potvrđeno. (Glabasnia i sur. za PMI, 2018.)

Kao nastavak na prethodna dva istraživanja, Ilies i suradnici analizirali su hlapljivu fazu aerosola kojeg generira IQOS. Uzorkovani su aerosoli stvoreni iz šest različitih HEETS stikova za IQOS. Pomoću termografske kamere praćen je temperaturni okvir prilikom zagrijavanja IQOS sustava, a kvalitativne studije provedene su pomoću metode plinske kromatografije sa masenim spektrometrom (GC-MS) u stvarnom vremenu. Za razliku od prethodnih kvalitativnih ispitivanja neizravnim metodama, ova metoda provedena je u stvarnom vremenu te su otkrivene 62 hlapljive komponente, od kojih se samo 10 podudara sa

prethodnim ispitivanjima. Dokazana je prisutnost karbonila, furana i ftalata (diacetil, 2,3-pentanedion, hidroksimetilfurfural, dietilheksil ftalat i drugi) koji su izrazito toksični i neki od njih poznati kao karcinogeni. (Ilies i sur., 2020.)

4.8. Otpuštanje čestica generiranih IQOS sustavom u okolni prostor

Pacitto i suradnici vršili su karakterizaciju veličine i hlapljivosti čestica generiranih IQOS sustavom. Određena je karakterizacija raspodjele broja čestica u primarnome aerosolu, sustavom koji omogućuje uzorkovanje aerosola na različitim temperaturama. Dokazano je da IQOS emitira manje od 1×10^8 čestica po centimetru kubnom u primarnom dimu koji se inhalira, a broj čestica neznatno opada porastom temperature iznad 300°C . Čestice su u prosjeku imale promjer 100 nm, no porastom temperature iznad 300°C dolazi do fenomena skupljanja radi isparavanja. Čestice su u prosjeku imale promjer 20 nm, no njihov broj nije se značajno smanjio, što dokazuje da je nehlapljiva frakcija aerosola uvijek prisutna bez obzira na temperaturu. (Pacitto i sur., 2018.)

Zabrinjavajuća je koncentracija potencionalno opasnih čestica koje nastaju korištenjem tradicionalnih cigareta i sustava IQOS tijekom korištenja u automobilima. Pošto se radi o izrazito malenom prostoru, veća je opasnost za suvozače pušača, a osobito djecu. Testovi su vršeni u sedam različitih marki i modela automobila. Koncentracija ugljikovog monoksida bila je povišena samo kod korištenja tradicionalnih cigareta, no ne značajno. Korištenje IQOS-a nije imalo efekta na srednju vrijednost brojčane koncentracije finih čestica (veće od 300 nm) ili na masenu koncentraciju finih čestica u unutarnjem prostoru. Povećana je bila brojčana koncentracija čestica sa promjerom 25-300 nm, koji iznosi $1.6-12.3 \times 10^4/\text{cm}^3$, što je ipak znatno manje nego kod tradicionalnih cigareta za koje masena koncentracija iznosi $64-1988 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (kontrola: $4-11 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Koncentracija nikotina izmjerena kod IQOS-a iznosila je $4-12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ u 3 od 7 auta, dok organska hlapljiva otapala nisu pronađena. Kod tradicionalnih cigareta koncentracija nikotina iznosila je $8-140 \mu\text{g}/\text{m}^3$ te je utvrđena i prisutnost 3-etilenpiridina, koji je glavni produkt pirolize nikotina i marker izloženosti pasivnome pušenju. Od hlapljivih otapala, u autima u kojima su korištene tradicionalne cigarete izmjerene su povišene koncentracije toluena, furfurala i benzena. Dokazano je i da korištenje tradicionalnih cigareta povisuje koncentracije formaldehida, acetaldehida i acetona, što kod IQOS-a nije slučaj. Pušenje bilo koje vrste duhanskih proizvoda u malom prostoru

povisuje koncentracije finih i ultrafinih čestica te je najbolja preporuka suzdržati se od konzumacije duhanskih proizvoda u automobilima. (Schober i sur., 2019.)

Analiziran je sekundarni dim kojeg ispušta sustav IQOS praćenjem koncentracije crnog ugljena, metala, organskih komponenti te je određena masa čestica i brojeva koncentracija za ultrafine čestice. Tradicionalne cigarete pokazale su najveću koncentraciju crnog ugljena od $78 \mu\text{g}/\text{m}^3$ na 370 nm, odnosno $2.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ mjereno na 880 nm. Kod IQOS sustava koncentracije crnog ugljena u prostoru bile su nemjerljive. Što se tiče teških metala, osim za kositar, koncentracije su bile nemjerljive, ali kada se ispitao HEETS uložak sa aromom mentola, uočene su povišene koncentracije sumpora, kalija i aluminija. Policiklički aromatski ugljikovodici (PAH) koji su značajni kod tradicionalnih cigareta, nisu uočeni u prostoru gdje se koristio IQOS sustav, no povišene su bile vrijednosti određenih n-alkana i organskih kiselina (n-alkanske kiseline duljine lanca između 10 i 19 C atoma, suberična, azelaična), kao i levoglukozana i to u značajnoj mjeri. Veoma važno saznanje je to da su uočene i povišene koncentracije karcinogenih aldehida (formaldehid, acetaldehid i akrolein) prilikom korištenja IQOS-a, iako su te koncentracije iznosile 1.0%, 3.5%, odnosno 4.5% od koncentracije izmjerene kod tradicionalnih cigareta. Sve mjerene organske komponente, osim aldehida, nalazile su se u čestičnoj fazi aerosola, odnosno nije ispitana plinovita faza, u kojoj je moguće da postoji široki spektar toksikanata, koji u ovo istraživanje nisu uključeni. (Ruprecht i sur., 2017.)

4.9. Kliničke studije uporabe IQOS uređaja

Tvrtka Philip Morris International, u svrhu deklariranja IQOS-a u Sjedinjenim Američkim Državama kao duhanskoga proizvoda modificiranoga rizika, provela je kliničko ispitivanje na ljudima, provedeno u Japanu i SAD-u. Uključeni su zdravi ispitanici koji su korisnici tradicionalnih cigareta barem 3 godine te puše najmanje 10 cigareta dnevno. Podijeljeni su u tri grupe: oni koji u potpunosti prestaju pušiti, oni koji nastavljaju s pušenjem tradicionalnih cigareta, ali sa aromom mentola te oni koji prelaze na korištenje IQOS sustava sa duhanskim umetcima sa aromom mentola. Sudionici su 5 dana bili u zatvorenim uvjetima, a nakon toga 90 dana u ambulantnim uvjetima, gdje su im mjereni markeri izloženosti te parametri oboljenja. Svi korisnici su vodili dnevnik unosa pojedinoga duhanskog proizvoda. Nakon 90 dana ispitana je količina bijelih krvnih stanica te C reaktivnog proteina iz plazme

te su provedeni testovi plućne funkcije. Rezultatima nakon 90 dana, utvrđene su minorne razlike u vrijednostima C reaktivnog proteina iz plazmi, kao i bijelih krvnih stanica u sve tri grupe ispitanika. Podaci spirometrije također su dali slične rezultate među grupama, sa neznatnim povećanjem plućne funkcije kod grupe koja je apstinirala od korištenja svih oblika duhanskih proizvoda. Povišene razine bijelih krvnih stanica i C reaktivnog proteina u plazmi pokazatelj su sistemske upale, a slab pokazatelj lokalne upale u plućima. Istraživanje tvrtke PMI pokazalo je da nema znatnih razlika u vrijednostima ovih parametara među pušačima IQOS-a, tradicionalnih cigareta i nepušača. Dakle, mjerenje koncentracija u plazmi nije toliko specifično za pluća te bi bolja opcija bilo određivanje istih parametara iz sputuma ispitanika, plućnoga tkiva ili tekućine dobivene bronhoalveolarnim ispiranjem. Ispitivanje pokazuje da korisnici koji zamijene tradicionalne cigarete za IQOS nemaju koristi u smislu poboljšanja plućne funkcije, već ona ostaje ista kao kada bi nastavili s korištenjem tradicionalnih cigareta. Istraživanje je provedeno u kratkom periodu od devedeset dana, što nije dovoljno da bi se uvidjele promjene u funkciji pluća. (Moazed i sur., 2018.)

Aplikacija tvrtke Philip Morris International uključivala je i tromjesečno mjerenje 24 nekarcinogena biomarkera potencijalno štetna po organizam (BOPH) kod ispitanika koji su koristili IQOS i ti rezultati su uspoređeni sa onima kod ispitanika koji su koristili tradicionalne cigarete. Biomarkeri uključuju pokazatelje upale, oksidativnoga stresa, triglicerida i kolesterola, krvnoga tlaka i plućne funkcije. Dokazano je da su se ovi biomarkeri kod pušača koji su zamijenili tradicionalne cigarete za IQOS uređaje promijenili u pozitivnome smjeru, no ne postoji statistički vidljiva razlika za 23 od 24 biomarkera kod američkih ispitanika te za 10 od 13 biomarkera kod japanskih ispitanika. Vrlo je vjerojatno da su razlike u podudaranju biomarkera zapravo lažno pozitivni rezultati. Iz toga razloga, može se zaključiti da iako IQOS sustav izlaže korisnika manjim koncentracijama određenih toksikanata značajnih kod tradicionalnih cigareta, nema manji rizik za razvoj istih štetnih učinaka kao i korištenje tradicionalnih cigareta. (Glantz, 2018.)

Također, jedno od istraživanja priloženih za aplikaciju sustava IQOS kao duhanskoga proizvoda modificiranoga rizika bilo je istraživanje rizika za jetru provedeno na štakorima. Mjereni parametri su: težina jetre, razina alanin aminotransferaze u krvi i hepatocelularna vakuolizacija. Svi parametri su bili povišeni kod ženki štakora izloženih aerosolu IQOS-a, no ne i kod izlaganja dimu tradicionalnih cigareta. Kod ljudi, razine bilirubina u plazmi bile su povišene kod korisnika IQOS-a u periodu korištenja od 5 dana, za razliku od ispitanika koji su koristili tradicionalne cigarete ili apstinirali od pušenja. Bilirubin također može ukazivati na

ozljede jetre. Moguće je da IQOS može uzrokovati određena stanja i bolesti koje još nisu dokazane kod tradicionalnih cigareta. Iako se na temelju ovih istraživanja ne može zaključiti da korištenje IQOS-a uzrokuje hepatotoksičnost, valja biti na oprezu posebice kod ljudi koji uz korištenje IQOS-a konzumiraju alkohol ili određene lijekove koji negativno utječu na jetru. (Chun i sur., 2018.)

Randomizirana kontrolirana studija koju su proveli Gale i suradnici imala je za cilj usporediti biomarkere toksičnosti (BoE) koji su najčešće povišeni kod dugogodišnjih korisnika tradicionalnih cigareta i usporediti ih sa rezultatima kod ispitanika koji su zamijenili tradicionalne cigarete za duhanske proizvode za zagrijavanje duhana bez gorenja. Biomarkeri koji su se pratili bili su: ukupni ekvivalenti nikotina, ukupni pojedini za duhan specifični nitrozamini, merkapturane kiseline, ftalati, aminobifenil, toluidin, hidroksipren i derivati N-acetilcisteina. U studiju je uključeno 108 ispitanika koji su dva dana pušili tradicionalne cigarete, a potom su podijeljeni u skupine. Prva skupina je nastavila sa korištenjem tradicionalnih cigareta, druga je nastavila sa korištenjem glo™ proizvoda (tvrtke British American Tobacco) za zagrijavanje duhana bez gorenja sa aromom mentola ili nementolirane, treća skupina je nastavila sa korištenjem IQOS sustava i nementoliranih umetaka, a posljednja skupina je u potpunosti prestala koristiti duhanske proizvode narednih pet dana. Tijekom svih sedam dana ispitivanja sakupljani su dvadesetčetverosatni uzorci urina za analizu BoE biomarkera. Također su mjerene razine izdahnutoga ugljikovog monoksida svaki dan kod svih ispitanika. Rezultati su pokazali kako su gotovo svi biomarkeri (BoE), osim za ukupni nikotin, kao i razine izdahnutoga ugljikovog monoksida značajno snižene ($p < .05$) u usporedbi s bazalnim (prva 2 dana korištenja tradicionalnih cigareta) za pušače koji su prešli na korištenje IQOS ili glo™ uređaja. Korištenje uređaja za zagrijavanje duhana bez gorenja smanjilo je izloženost toksinima iz dima tradicionalnih cigareta gotovo jednako kao i potpuni prestanak pušenja. (Gale i sur., 2018.)

Provedena je usporedba korištenja novih proizvoda za zagrijavanje duhana bez gorenja (HNBT) u odnosu na tradicionalne cigarete, s obzirom na respiratorne, cirkulatorne i metaboličke promjene. Dvije godine praćene su dvije skupine pušača: oni koji su nastavili s pušenjem tradicionalnih cigareta te pušači koji su u te dvije godine koristili HNB duhanske proizvode. Svim ispitanicima su izmjereni parametri: tjelesna težina, broj bijelih krvnih stanica, pulmonalna funkcija (FVC, FEV1, vršni protok) i kardiovaskularni čimbenici (krvni tlak, urinarna ekskrecija albumina, lipidi (HDL, LDL) i trigliceridi), na početku te nakon dvije godine trajanja ispitivanja. Statistički značajne promjene nakon dvije godine uočene su samo

kod ispitanika koji su koristili HNBT proizvode. Povećali su se FEV1, vršni protok, HDL te sistolički i dijastolički krvni tlak. Sniženi su bili leukociti, odnosno bijele krvne stanice. Može se zaključiti da zbog poboljšanja pulmonalne funkcije i krvnoga tlaka, HNBT proizvodi imaju β -agonističke efekte, a smanjenje razine leukocita u krvi ukazuje na smanjenu sistemsku upalu izazvanu pušenjem. Ovim istraživanjem pokazano je kako su HNBT proizvodi manje štetni od tradicionalnih cigareta. (Hagiwara, 2018.)

Tabuchi i suradnici ispitali su zainteresiranost za nove duhanske proizvode za zagrijavanje duhana bez gorenja (HNBT) u Japanu, kao i predispozicije za njihovo korištenje, rasprostranjenost korištenja te zdravstvene simptome kod ispitanika koji su kao pasivni pušači izloženi aerosolu ovih proizvoda. Provedeno je praćenje pretraživanja na internetu vezanih za HNBT proizvode preko Google Trends javno dostupne evidencije, u periodu od četiri godine (od travnja 2013. do travnja 2017. godine). Zainteresiranost za sve dostupne HNBT proizvode (IQOS, glo™, Ploom) u početku je bila neznatna. Primijećen je porast u pretraživanju IQOS-a, nakon što je on predstavljen na nacionalnoj televiziji u travnju 2016. godine. Rasprostranjenost korisnika IQOS-a rasla je sa 0.3% (siječanj 2015. god.), na 0.6% (siječanj 2016. god.), odnosno 3.6% (siječanj 2017. god.). Za ostale HNBT proizvode pretraživanja su uglavnom ostala u istome rangu. Također je provedena i anketa internetskim putem koja je u početku uključivala 8 240 ispitanika, podjednako muškoga i ženskoga spola, u razdoblju od 31. siječnja do 17. veljače 2015. godine, koja je ponavljana u istome periodu, za iste ispitanike i naredne dvije godine. Postavljena su općenita pitanja o sudioniku (dob, spol, obrazovanje, ekonomski status), pitanja o korištenju HNBT proizvoda, kao i pitanja o informiranosti o proizvodima putem medija, ali i izloženosti pasivnom pušenju. Ispitanici koji su gledali televizijski program u kojem je predstavljen IQOS sustav 2016. godine bili su skloniji početku korištenja za razliku od ispitanika koji isti televizijski program nisu vidjeli. Kod pasivnih pušača HNBT proizvoda, gotovo pola ispitanika izjavilo je kako su primijetili određene akutne simptome zbog izloženosti aerosolu (kao što su bol u grlu ili problemi s očima), no ne radi se o većim zdravstvenim problemima. (Tabuchi i sur., 2018.)

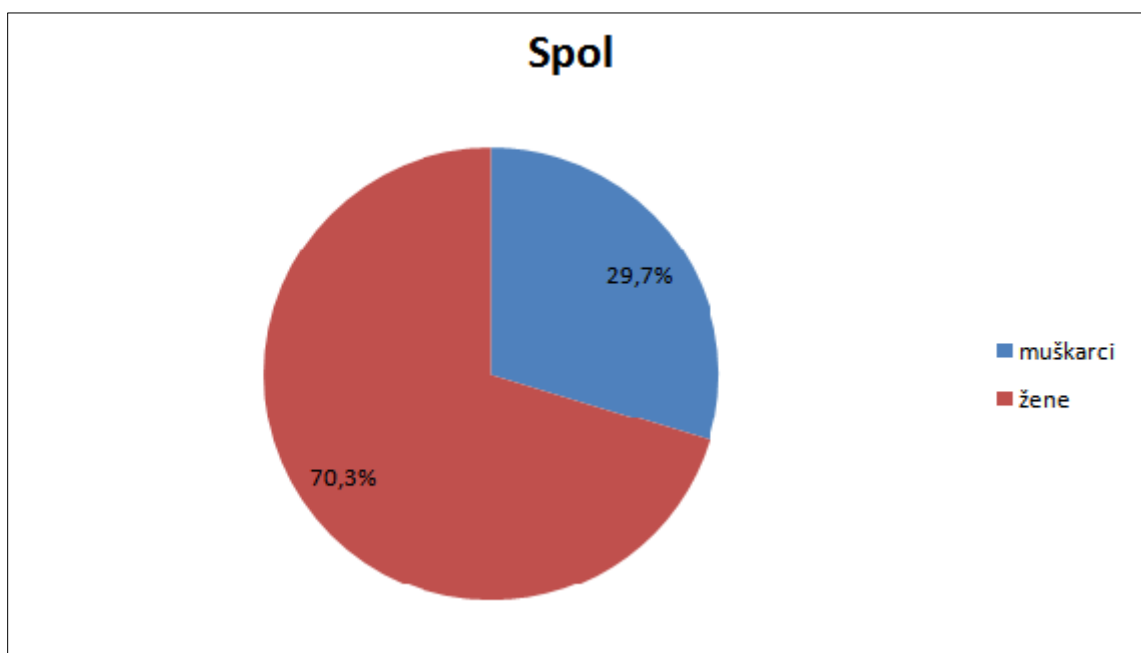
4.10. ANKETA

Od 30.kolovoza do 10.rujna 2020. godine provedeno je ispitivanje pušača duhanskih proizvoda na području Republike Hrvatske putem anketnoga upitnika. Anketa je bila dobrovoljna i anonimna te se sastojala od tri bloka pitanja, ovisno o odgovorima ispitanika. Rezultati su analizirani i prikazani grafički u nastavku.

4.10.1. Struktura ispitanika

- Konzumacija duhanskih proizvoda prema spolu

Ukupni broj ispitanika koji su odgovorili na pitanje kojeg su spola iznosi 539 ispitanika, od toga je 379 žena i 160 muškaraca (Graf 1.).



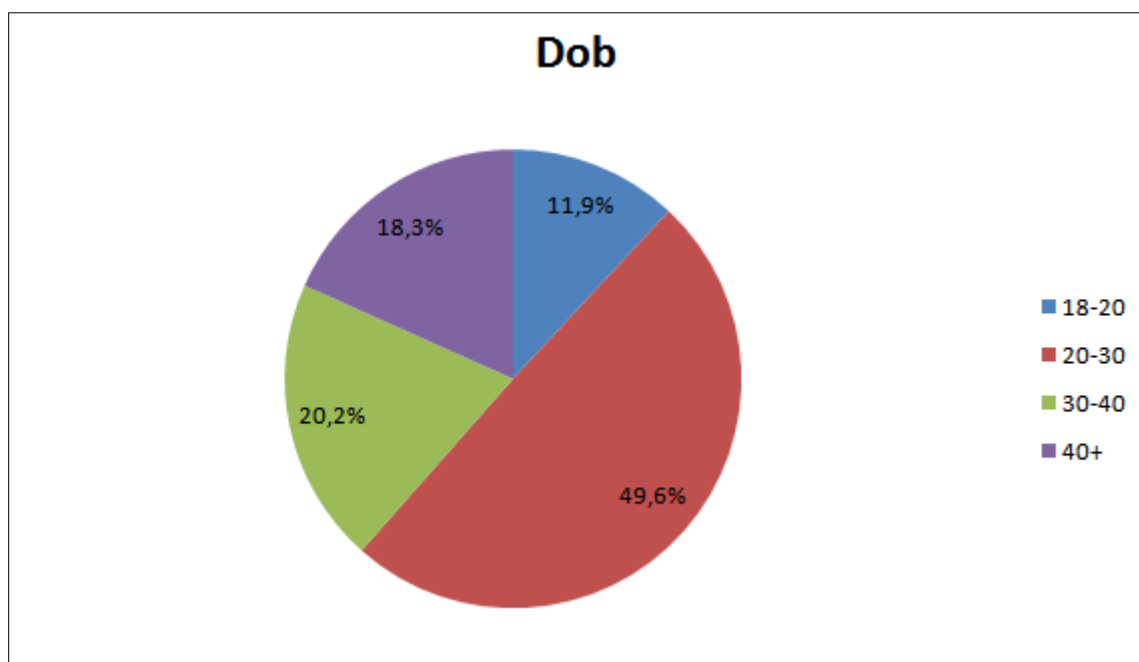
Graf 1.: Raspodjela ispitanika s obzirom na spol u potrošnji duhanskih proizvoda (N=539)

Može se zaključiti kako dobiveni podatak o spolu korisnika duhanskih proizvoda nije relevantan. Ispitivanje je provedeno putem društvene platforme Facebook, u grupama u kojima je zastupljenija ženska populacija, stoga se na ispitivanje odlučio veći broj žena. Ovo istraživanje je pokazalo da u potrošnji duhanskih proizvoda prednjače žene (70,3%), u odnosu

na muškarce (29,7%) (Graf 1.). Prema istraživanju o uporabi duhana u odrasloj populaciji Republike Hrvatske provedenom od strane Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo 2015. godine, dobiveni su podaci kako u Hrvatskoj puši 35,3% muškaraca, a 27,1% žena s obzirom na ukupno ispitanici broj muškaraca i žena, iz čega se može zaključiti kako muškarci prednjače u konzumaciji duhanskih proizvoda (www.hzjz.hr). Spol ispitanika ne utječe na kredibilitet rezultata dobivenih u nastavku ovoga ispitivanja.

- Konzumacija duhanskih proizvoda prema dobi

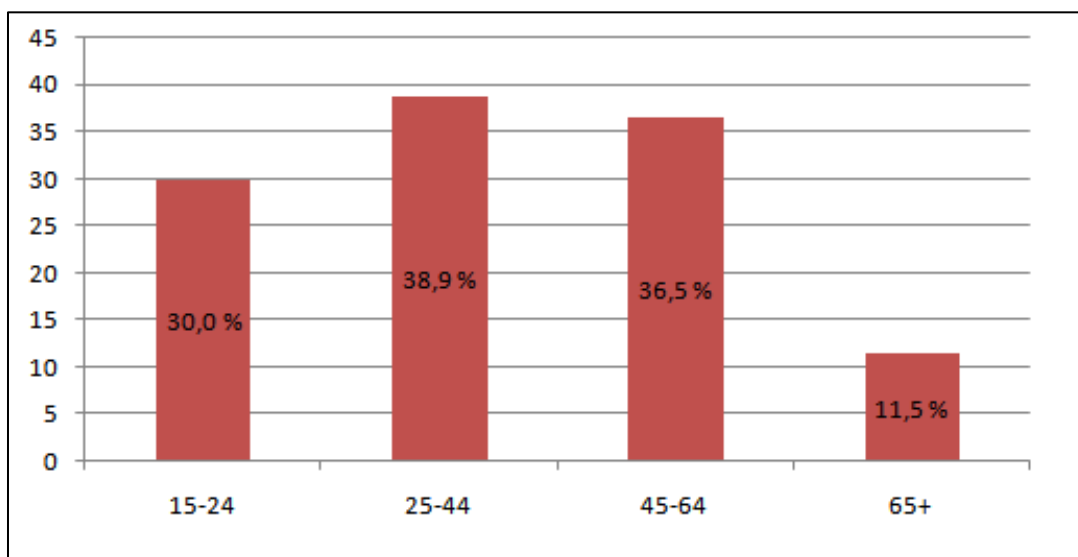
Najviše ispitanika koji puše duhanske proizvode starosne je dobi između 20 i 30 godina (268 ispitanika) (Graf 2.), slijedi dobna skupina od 30 do 40 godina (109 ispitanika), dobna skupina 40+ godina (99 ispitanika) te skupina ispitanika od 18 do 20 godina (64 ispitanika). Na pitanje je ukupno odgovorilo 540 ispitanika.



Graf 2: Raspodjela ispitanika s obzirom na dob u potrošnji duhanskih proizvoda (N=540)

Potrebno je ponovno naglasiti kako je ovo ispitivanje provedeno putem društvene platforme Facebook, koju ipak više koristi mlađe stanovništvo, zbog čega se i na ovo ispitivanje odazvao najveći broj ljudi dobne skupine od 20 do 30 godina. Ovo je i mogući razlog

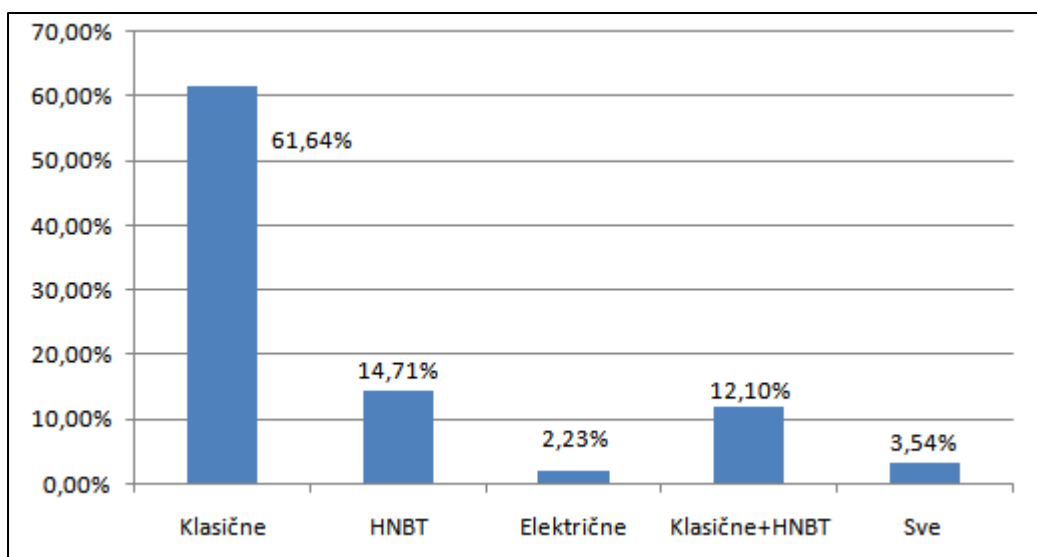
dobivenih omjera u odgovoru na pitanje o dobi. Rezultati ispitivanja pokazuju kako pušenje duhanskih proizvoda najviše prakticiraju mlađi ispitanici (20-30 godina), a potom broj pušača opada s godinama. Iznimka je dobna skupina od 18 do 20 godina, među kojima ima najmanje pušača. U ispitivanje nisu bili uključeni maloljetnici. U rezultatima ispitivanja HZJZ-a (Graf 3.) može se primijetiti isti trend, iako su različite dobne granice uzete u obzir. (www.hzjz.hr).



**Graf 3.: Trenutni status pušenja prema dobi (podaci iz 2015. god.) (N=3997)
(podaci preuzeti sa: www.hzjz.hr)**

- Vrsta korištenih duhanskih proizvoda

Od ukupno 537 ispitanika koji su odgovorili na ovo pitanje, 331 osoba koristi samo klasične cigarete (Graf 4.), 79 ispitanika koristi samo HNBT proizvode, a samo 12 ispitanika je izjavilo kako koristi električne cigarete. Klasične cigarete u kombinaciji sa HNBT proizvodima koristi 65 ispitanika, klasične cigarete sa električnima 30 ispitanika, a kombinaciju električnih cigareta i HNBT proizvoda samo jedan ispitanik. Sve tri vrste duhanskih proizvoda konzumira 19 ispitanika.

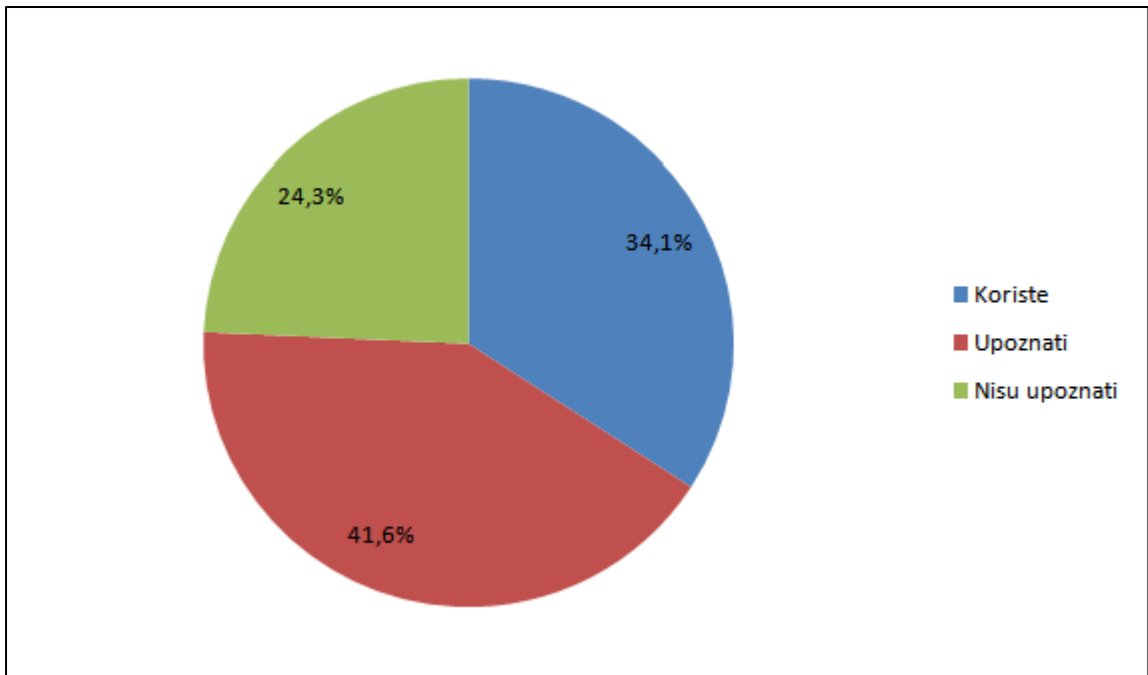


Graf 4.: Vrsta korištenih duhanskih proizvoda među ispitanicima (N=537)

Najviše ispitanika korisnici su tradicionalnih cigareta. Može se uočiti (Graf 4.), kako je mala razlika u postotku ispitanika koji koriste samo bezdimne duhanske proizvode (14,7%) te onih koji ih koriste paralelno s tradicionalnim cigaretama (12,1%). Ovo je pojava koju bi se trebalo promatrati s oprezom iz razloga što kombinirana upotreba može uzrokovati povećanu dnevnu potrošnju duhanskih proizvoda, za razliku od korištenja samo jednoga tipa proizvoda. Javljuju se novi trendovi na tržištu te se može primijetiti kako HNBT proizvodi postaju sve popularniji među stanovništvom, dok popularnost električnih cigareta stagnira. Također se sve više korisnika odlučuje za bezdimne proizvode. Ispitivanje HZJZ-a iz 2015. godine pokazalo je kako se svega 0,6% pušača odlučilo za bezdimne duhanske proizvode (www.hzjz.hr).

- Upoznatost sa HNBT proizvodima (Graf 5.)

Od 539 ispitanika koji su odgovorili na pitanje, 184 ih koristi HNBT proizvode, 224 ispitanika je upoznato sa HNBT proizvodima, ali ih ne koriste, dok je 131 ispitanik izjavio kako nije nikako upoznat sa HNBT proizvodima.



Graf 5.: Upoznatost i korištenje HNBT proizvoda (N=539)

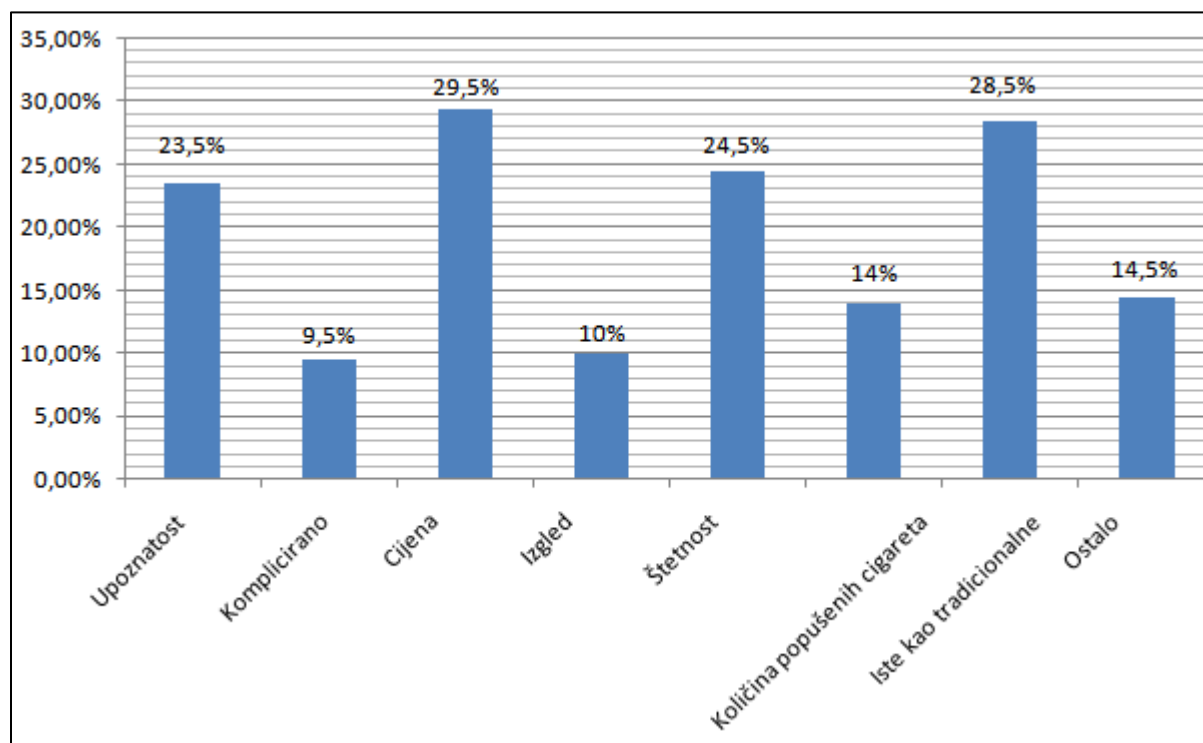
Može se vidjeti kako je većina pušača (75,7%) već upoznata sa HNBT proizvodima, što potvrđuje njihovu sve veću popularnost na tržištu, ali i moć marketinške manipulacije.

4.10.2. Ispitanici koji ne koriste HNBT proizvode, ali su upoznati s istima

224 (41,6%) ispitanika je izjavilo kako su upoznati sa HNBT proizvodima, ali ih iz određenoga razloga ne koriste.

- Razlozi nekorištenja HNBT proizvoda

Sudionici su mogli odabrati više ponuđenih odgovora na pitanje zašto ne koriste bezdimne duhanske proizvode. Ukupno je odgovorilo 200 ispitanika. Najviše je odgovora „visoka cijena uređaja“ (59 odgovora) (Graf 6.), slijedi odgovor „smatram da su iste kao i tradicionalne cigarete, a uz to moram kupiti i uređaj za korištenje“ sa 57 odgovora, zatim odgovor „smatram da su štetnije od tradicionalnih cigareta“ sa 49 odgovora, „nisam razmišljao/la o tome i nisam dovoljno upoznat/a s proizvodima“ sa 47 odgovora, „smatram da bi počeo/la više pušiti dnevno“ sa 28 odgovora, „mislim da bi smiješno izgledao/la dok pušim takve cigarete“ sa 20 odgovora, „čini mi se komplicirana upotreba“ sa 19 odgovora, a ostalih individualnih odgovora je 29.

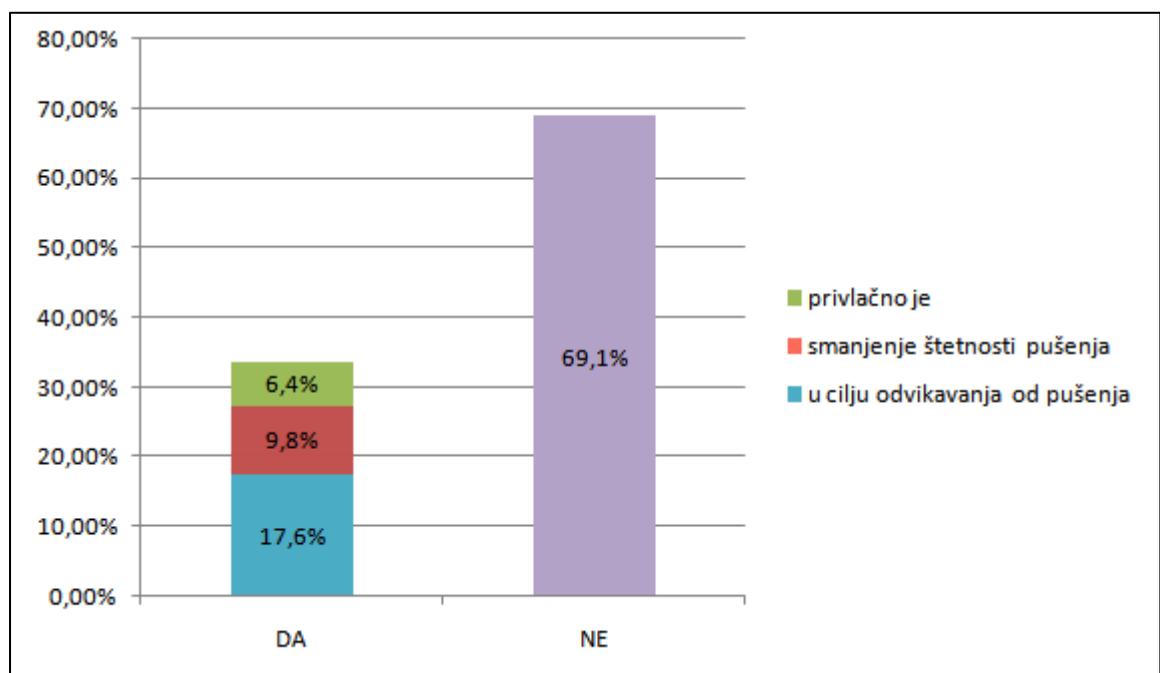


Graf 6.: Razlozi nekorištenja HNBT proizvoda (N=200)

Ispitanici imaju odbojnost prema HNBT proizvodima radi cijene uređaja ili nisu još dovoljno upoznati o čemu se točno radi. Također postoji skepticizam prema ovim proizvodima u smislu djelovanja na zdravlje, vjerojatno pošto su proizvodi novi na tržištu i kao takvi nedovoljno istraženi. Kao ostale razloge nekorištenja HNBT proizvoda većina ispitanika navela je kako su isprobali HNBT proizvode od prijatelja koji ih koriste, ali im se nije svidio okus ili miris te ne pružaju isti osjećaj zadovoljstva kao tradicionalne cigarete. Pojedini imaju u planu kupiti uređaj i započeti korištenje, dok se neki pokušavaju odreći duhanskih proizvoda u potpunosti te ne smatraju kako bi im HNBT proizvodi u tome pomogli.

- Odluka o početku korištenja HNBT proizvoda

Na pitanje razmišljaju li o početku korištenja HNBT proizvoda u budućnosti odgovorilo je 204 ispitanika. Potvrдно je odgovorilo 63 ispitanika (Graf 7.), dok je gotovo duplo više ispitanika (141) odgovorilo kako ne razmišlja o početku korištenja HNBT proizvoda. Od potvrđnih odgovora, 36 odgovora glasilo je: „da, u cilju odvikavanja od pušenja“, 20 odgovora: „da, cilju smanjenja štetnosti pušenja“ i 13 odgovora: „da, čini mi se fora“.

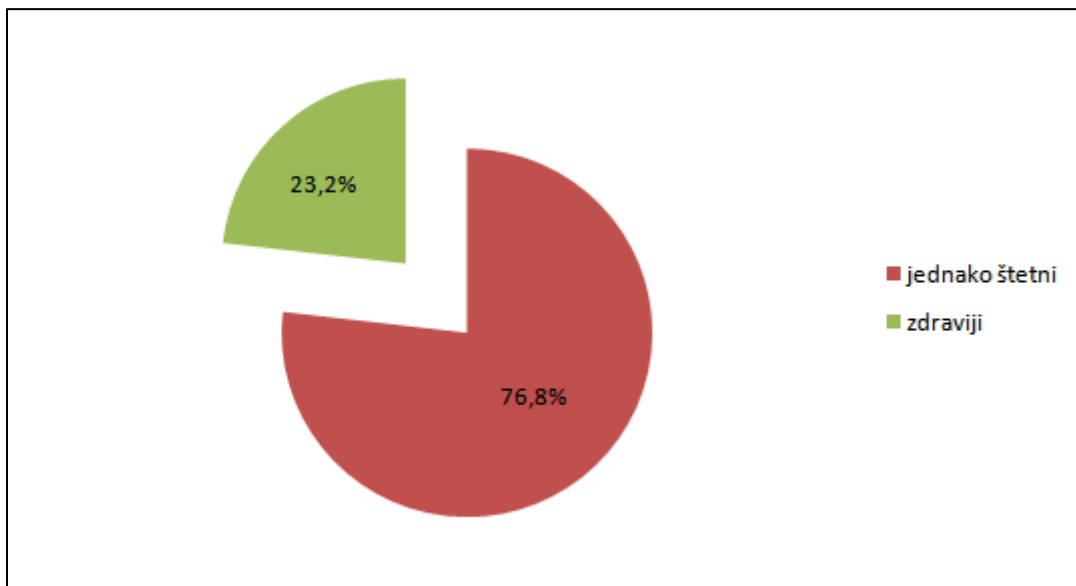


Graf 7.: Odluka o početku korištenja HNBT proizvoda u budućnosti (N=204)

Rezultati su pokazali kako samo jedna trećina ispitanika koja je upoznata sa HNBT proizvodima, ali ih trenutno ne koristi, razmišlja o početku korištenja istih u budućnosti. Razlozi zbog kojih bi se odlučili na korištenje su u cilju odvikavanja od pušenja pa i prestanka pušenja u konačnici, u cilju smanjenja štetnosti pušenja tradicionalnih cigareta ili su ovi proizvodi jednostavno privlačni te bi ih iz znatiželje počeli koristiti.

- Usporedba s tradicionalnim cigaretama u smislu štetnosti

Na pitanje smatraju li da su HNBT proizvodi bolja opcija od tradicionalnih cigareta u smislu smanjenja štetnosti odgovorilo je 207 ispitanika koji su upoznati sa HNBT proizvodima. 159 ispitanika odgovorilo je kako smatraju da su HNBT proizvodi jednako štetni (Graf 8.), dok je 48 ispitanika odgovorilo kako smatraju da su HNBT proizvodi vjerojatno zdravija alternativa.



Graf 8.: Stav ispitanika o štetnosti HNBT proizvoda (N=207)

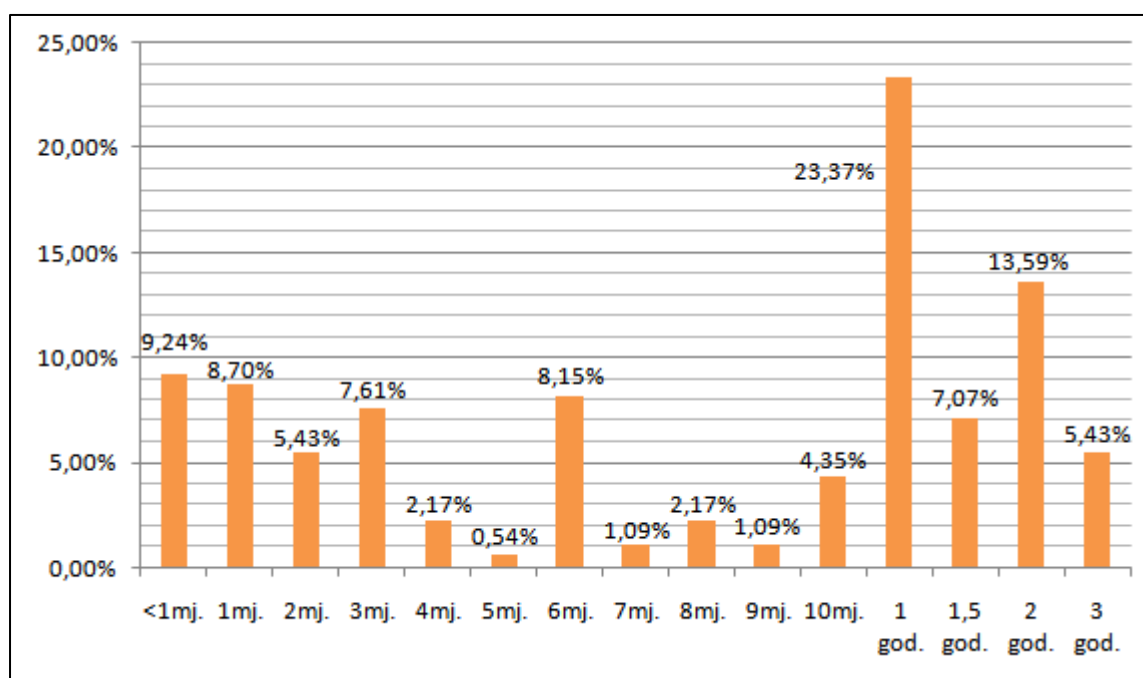
Može se uočiti kako većina ispitanika koja je upoznata sa HNBT proizvodima, ali ih ne koristi, smatra kako HNBT proizvodi nisu zdravija alternativa u odnosu na tradicionalne cigarete, već da su jednako štetni po zdravlje. Samo četvrtina ispitanika upoznatih sa HNBT proizvodima smatra da su ipak zdraviji od tradicionalnih cigareta.

4.10.3. Ispitanici koji koriste ili su koristili HNBT proizvode

184 ispitanika izjasnilo se kako koriste ili su koristili neki od HNBT proizvoda dostupnih na hrvatskome tržištu (IQOS ili glo™).

- Trajanje korištenja HNBT proizvoda

Na pitanje koliko dugo koriste ili su koristili HNBT proizvode 43 ispitanika izjasnilo se kako koristi HNBT proizvode oko godinu dana (Graf 9.), 25 ispitanika dvije godine, manje od mjesec dana 17 ispitanika, jedan mjesec 16 ispitanika, pola godine 15 ispitanika, tri mjeseca 14 ispitanika, jednu i pol godinu 13 ispitanika, tri godine 10 ispitanika, dva mjeseca također 10 ispitanika, deset mjeseci 8 ispitanika, četiri mjeseca, kao i osam mjeseci po 4 ispitanika, sedam i devet mjeseci po 2 ispitanika te 1 ispitanik pet mjeseci. Na pitanje je ukupno odgovorilo 184 ispitanika.



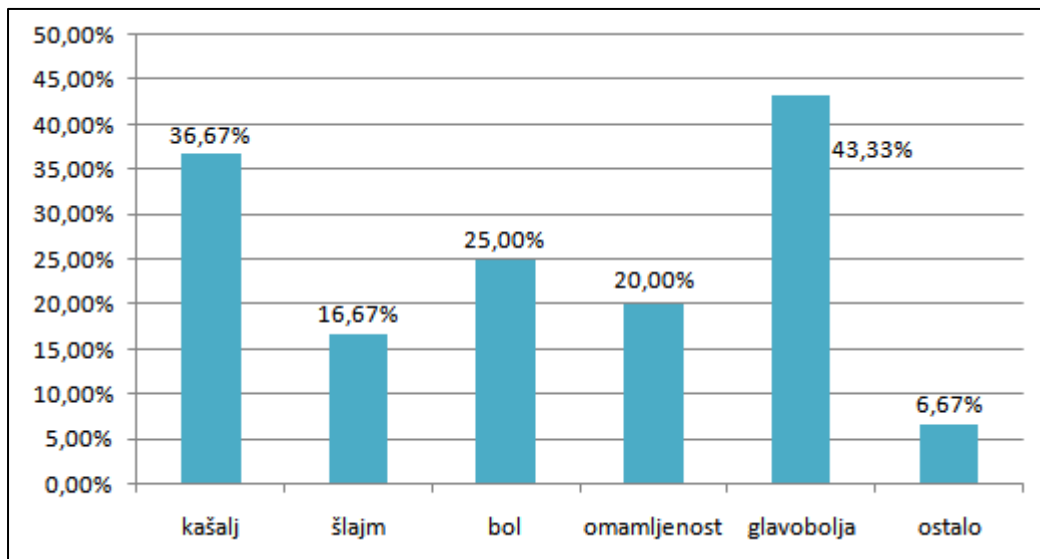
Graf 9.: Duljina korištenja HNBT proizvoda (N=184)

Novi duhanski proizvodi za zagrijavanje duhana bez gorenja (IQOS, glo™) nalaze se na hrvatskome tržištu oko 3 godine. Izjasnili su se ispitanici koji HNBT proizvode koriste dulji vremenski period, ali i oni koji su tek započeli s korištenjem. Ovakvi podaci su dobri jer se iz

njih mogu usporediti razlike u stavovima dugotrajnih korisnika i onih koji su tek započeli s korištenjem, kao i kratkotrajni i dugotrajni efekti HNBT proizvoda na zdravlje korisnika.

- Zdravstvene smetnje prilikom korištenja HNBT proizvoda

Na pitanje jesu li primijetili neke zdravstvene smetnje tijekom korištenja HNBT proizvoda, ispitanici su mogli odabrati više odgovora. 124 ispitanika se izjasnilo kako nisu primijetili nikakve zdravstvene smetnje. Od zdravstvenih smetnji najučestalija je glavobolja sa 26 odgovora (Graf 10.), kašalj sa 22 odgovora, bol u prsnoj koži sa 15 odgovora, omamljenost sa 12 odgovora, pojačano izlučivanje sluzi (šlajm) sa 10 odgovora te ostale tegobe koje je opisalo 5 ispitanika. Na pitanje je ukupno odgovorilo 184 ispitanika.



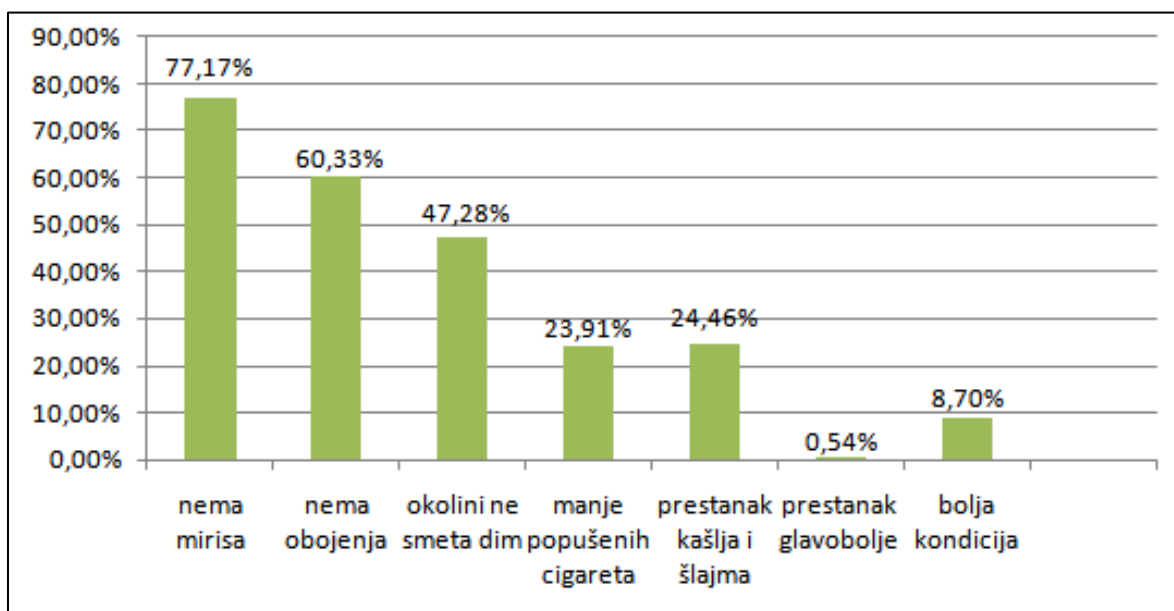
Graf 10.: Zdravstvene tegobe korisnika HNBT proizvoda (N=60)

Većina ispitanika kod kojih su se javili neki zdravstveni problemi prilikom korištenja HNBT proizvoda naveli su više simptoma istovremeno. Svih pet tegoba razvilo se kod dva ispitanika. Kašalj udružen sa pojačanim izlučivanjem sekreta javio se kod pet ispitanika. Od ostalih tegoba, dvije osobe primijetile su preosjetljivost i krvarenje desni, jedna osoba peckanje usnica, jedna pojačano lučenje želučane kiseline te jedna afte u ustima i bol u želucu. Ovi rezultati pokazuju kako i HNBT proizvodi uzrokuju iste tegobe kao i pušenje tradicionalnih cigareta, ali mogu se primijetiti i neke specifične smetnje u usnoj šupljini (afte, krvarenje, peckanje). Potrebno je provesti daljnja istraživanja ovih proizvoda po pitanju djelovanja na

sluznicu probavnoga trakta. Zabrinjavajuća je pojava krvarenja (desni), ali i želučane tegobe (pojačano lučenje kiseline i bol), koje bi mogle prethoditi pojavi ulkusa.

- Prednosti HNBT proizvoda u odnosu na tradicionalne cigarete

Na pitanje jesu li primijetili prednosti korištenja HNBT proizvoda u odnosu na tradicionalne cigarete 142 ispitanika odgovorilo je kako nema neugodnog zadaha te odjeća nema miris dima kao kod tradicionalnih cigareta (Graf 11.), 111 odgovora bilo je da nema više žutoga obojenja zuba i prstiju, 87 ispitanika izjavilo je kako okolini više ne smeta duhanski dim, kod 45 ispitanika prestao je kašalj i šljajm uzrokovan korištenjem tradicionalnih cigareta, 44 ispitanika izjavilo je kako puši manje cigareta (duhanskih umetaka) dnevno nakon prelaska na HNBT proizvode, 16 ispitanika primijetilo je bolju kondiciju, kod jedne osobe prestale su glavobolje uzrokovane pušenjem tradicionalnih cigareta, a 19 ispitanika izjavilo je kako nisu primijetili baš nikakve prednosti HNBT proizvoda. Na pitanje je ukupno odgovorilo 184 ispitanika.



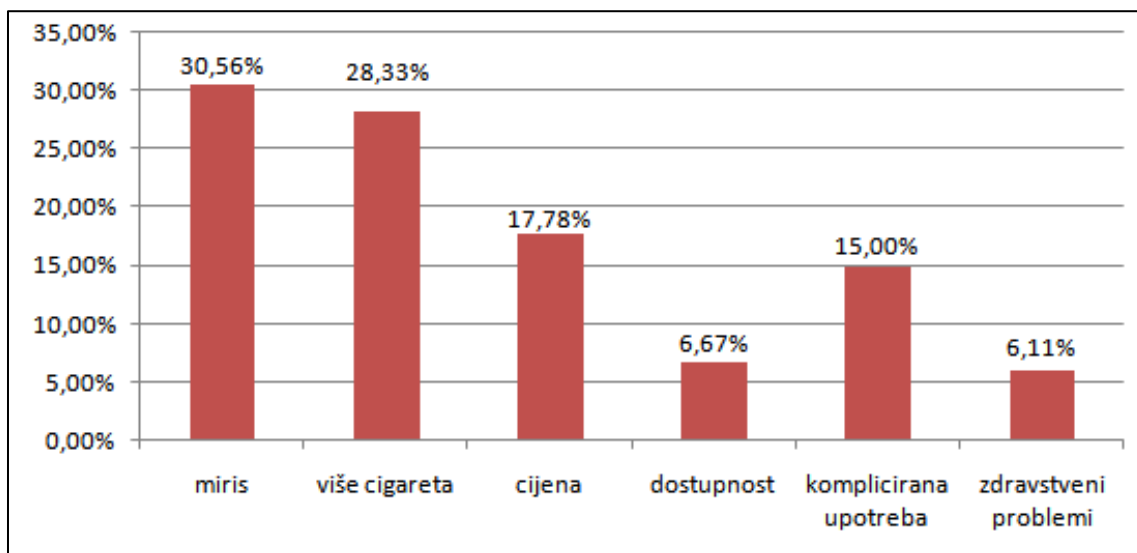
Graf 11.: Prednosti HNBT proizvoda u odnosu na tradicionalne cigarete (N=184)

Većina prednosti HNBT proizvoda koje su korisnici naveli odnosi se na karakteristiku proizvoda da ne stvara duhanski dim. Posljedično je izbjegnuta neugodan miris dima koji se zadržava u odjeći i dahu te nema žutog obojenja, a samim time nema ni dima koji smeta

okolini pušača. Što se zdravstvenih prednosti tiče, značajno je to što su kašalj i sekret prestali kod 45 ispitanika, što je vjerojatno posljedica manjem izlaganju štetnim tvarima iz dima tradicionalnih cigareta. Također, nekim korisnicima HNBT proizvodi mogli bi pomoći kod odvikavanja od pušenja, posebice ako se u potpunosti odreknu tradicionalnih cigareta, bez da ih koriste zajedno sa HNBT proizvodima. Razlog tome može se nalaziti u samim tehničkim karakteristikama uređaja, kao što je to da se držač kod nekih verzija uređaja mora puniti nakon svakoga korištenja, odnosno jedne popušene cigarete (duhanskoga umetka).

- Mane HNBT proizvoda u odnosu na tradicionalne cigarete

Na pitanje jesu li primijetili mane korištenja HNBT proizvoda u odnosu na tradicionalne cigarete, 55 ispitanika izjavilo je kako im smeta specifičan miris koji se javlja prilikom korištenja HNBT proizvoda, 51 ispitanik primijetio je kako je počeo pušiti više cigareta dnevno, za 32 ispitanika mana je cijena uređaja, 27 ispitanika uređaj smatra kompliciranim za korištenje, 12 ispitanika je izjavilo kako je slaba dostupnost duhanskih umetaka, kod 11 ispitanika pojavili su se zdravstveni problemi koje prije nisu imali, a tek 42 ispitanika nije primijetilo nikakve mane HNBT proizvoda u odnosu na tradicionalne cigarete. Na pitanje je ukupno odgovorilo 180 ispitanika.

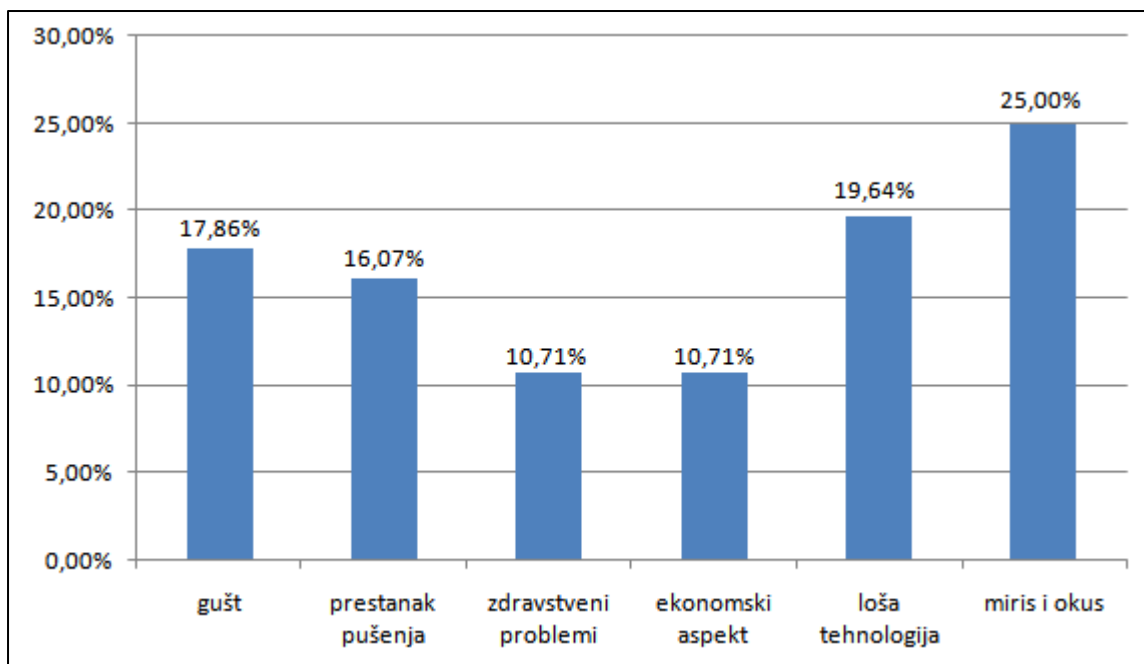


Graf 12.: Mane korištenja HNBT proizvoda u odnosu na tradicionalne cigarete (N=180)

Prilikom korištenja HNBT proizvoda javlja se specifičan miris za kojega neki korisnici izjavljuju da je neovisan o održavanju, odnosno čišćenju uređaja, dok drugi pak smatraju kako se taj miris pravilnim čišćenjem može izbjeći. Nekim korisnicima taj miris je neprihvatljiv te je razlog odustajanja od korištenja HNBT proizvoda, a također ne odgovara niti okolini pušača. Zabrinjavajuće je to što puno korisnika prelaskom na HNBT proizvode povećava količinu popušanih cigareta (umetaka) dnevno, iako jedan umetak dostavlja istu količinu nikotina kao i jedna tradicionalna cigareta.

- Razlozi prestanka korištenja HNBT proizvoda

56 ispitanika izjasnilo se iz kojih razloga su prestali koristiti HNBT proizvode ukoliko su bivši korisnici, odnosno iz kojeg razloga razmišljaju o prestanku. Loš miris i okus HNBT proizvoda koji smeta korisnicima ili okolini navelo je 14 ispitanika, loša tehnologija HNBT uređaja (tehnički kvarovi, potreba za čišćenjem, potreba za punjenjem, ograničeno vrijeme trajanja jednoga umetka), kao i nedovoljna dostupnost duhanskih umetaka ili nedovoljno izbora oko aroma i okusa, problem je kod 11 ispitanika, da ne pružaju isti osjećaj zadovoljstva kao tradicionalne cigarete izjavilo je 10 korisnika, 9 korisnika u potpunosti se odreklo konzumacije duhanskih proizvoda ili razmišlja o tome, za 6 korisnika problemi su ekonomske prirode (cijena samoga uređaja, cijena umetaka kojih koriste količinski više u odnosu na tradicionalne cigarete) te su kod 6 korisnika zdravstvene smetnje koje su se pojavile bile razlog potpunog prestanka korištenja HNBT proizvoda.



Graf 13.: Razlozi prestanka korištenja HNBT proizvoda (N=56)

Iz rezultata se može otkriti kako je najveća prepreka u korištenju HNBT proizvoda to što se radi o tehničkom proizvodu koji ima mane u ekonomskom i tehničkom aspektu. Sam uređaj potrebno je kupiti, a dosta korisnika troši više duhanskih umetaka za HNBT proizvode u odnosu na klasične cigarete pa je time i potrošnja veća. Također, tehnologija izrade HNBT proizvoda nije potpuno usavršena. Uređaji imaju tehnička ograničenja, potrebno ih je puniti u toku dana te zbog toga pojedini pušači dodatno posežu za tradicionalnim cigaretama. Također, proizvodi nisu bez mirisa, iako se on ne zadržava nakon prestanka korištenja uređaja, kao što je slučaj kod tradicionalnih cigareta. Drugačiji okus i miris proizvoda ne mogu zadovoljiti potrebe nekih korisnika, a pojedini jednostavno ne osjećaju „gušt“ kao kod korištenja tradicionalnih cigareta.

5. ZAKLJUČAK

Tri milijarde i tristo milijuna ljudi u svijetu konzumira duhanske cigarete, a od posljedica djelovanja duhanskih proizvoda na zdravlje godišnje umre oko 8 miliona ljudi. Duhanski dim nastao gorenjem tradicionalnih cigareta sadrži 7 000 tvari, od kojih je stotinjak dokazano toksično za ljudski organizam. Komponenta duhana koja uzrokuje osjećaj zadovoljstva prilikom pušenja je nikotin, koji vezanjem za nikotinske kolinergičke receptore u mozgu postiže psihoaktivno i adiktivno djelovanje. Aktivni pušači udišu primarni dim inhaliran bez raspršivanja u okolinu, dok su pasivni pušači izloženi sekundarnome dimu koji se otpušta iz krajeva i tijela cigarete te dopijeva u okolinu nakon izdisanja primarnoga dima. Dokazano je da pušenje znatno povećava mogućnost nastanka brojnih patogenih stanja u organizmu, posebice kardiovaskularnih bolesti, zloćudnih novotvorina te bolesti dišnoga sustava. Slobodni radikali iz dima djeluju citotoksično mehanizmom oksidativnoga stresa, a karcinogenične molekule stvaraju komplekse sa staničnom DNA, koji dovode do nastanka genskih oštećenja te u konačnici raka. Akutno nikotin povisuje krvni tlak, a ugljikov monoksid smanjuje opskrbljenost krvi kisikom, dok kroničnom izloženošću pušenje uzrokuje konstantnu upalu endotela krvnih žila, što dovodi do nastanka aterosklerotskih plakova. Tvrtke koje se bave proizvodnjom duhanskih proizvoda došle su na ideju stvaranja uređaja za zagrijavanje duhana bez gorenja (HNBT). Ovi uređaji zagrijavaju duhan na temperaturama gotovo duplo nižima, nego kod tradicionalnih cigareta, prilikom čega ne dolazi do gorenja i stvaranja dima. Nasuprot tome, stvara se aerosol koji sadrži manju koncentraciju štetnih tvari iz dima cigareta. Najpoznatiji takav proizvod je IQOS tvrtke Philip Morris International (PMI). Kronično IQOS ima potencijal za izazivanje oksidativnoga stresa, kronične upale, infekcija te remodeliranja dišnih puteva, isto kao i tradicionalne cigarete. IQOS generira submikronske čestice koje se inhaliraju sve do alveolarne regije te izazivaju visoku citotoksičnost na bronhijalne epitelne stanice. Aerosol IQOS-a štetno djeluje i na održivost i funkciju makrofaga te direktno utječe na imunološki sustav atrofijom timusne žlijezde. Akutno je dokazano kako uporaba IQOS-a značajno utječe na sposobnost vazodilatacije arterija uslijed porasta krvnog protoka te narušava plućnu funkciju. Arome dodane u duhanske proizvode sigurne su za ingestiju kroz probavni trakt, ali malo se zna o njihovom inhalacijskom djelovanju te kroničnoj toksičnosti. U prosječnom HEETS stiku u duhan je dodano više od 100 aroma, od kojih je najistraženiji i najpopularniji mentol. Vezanjem na

receptore za hladno, mentol povećava dubinu udaha te smanjuje podražaj na kašalj. Od karcinogena prisutnih u aerosolu IQOS-a, najznačajniji su za duhan specifični nitrozamini (TSNAs), koji nastaju iz nikotina u proizvodnom procesu obrade duhana. Kod aerosola IQOS-a su smanjene njihove koncentracije za razliku od tradicionalnih cigareta zbog suvremenijeg proizvodnog procesa. Što se tiče opasnosti za pasivne pušače, dokazano je da IQOS u okolini povisuje koncentracije nikotina te finih i ultrafinih čestica. Trenutno ne postoje zakoni koji ograničavaju uporabu HNBT proizvoda u zatvorenim prostorima, pošto se radi o bezdimnim proizvodima. Ova pojava može indirektno utjecati i na poticanje pušenja kod mladih ljudi, pošto je ono dozvoljeno na javnim zatvorenim površinama, samo u novom obliku. Važno je voditi računa i o marketingu ovih proizvoda jer je to marketing pušenja općenito. Rezultati provedene ankete pokazali su kako su pušači skeptični prema HNBT proizvodima i ne smatraju ih sigurnijima od tradicionalnih cigareta. Većina onih koji krenu sa upotrebom IQOS-a ne prestanu u potpunosti upotrebljavati i tradicionalne cigarete, što može povećati rizik od posljedica po zdravlje uzrokovanih pušenjem. Zdravstvene smetnje uzrokovane pušenjem kod više korisnika su prestale prelaskom na IQOS, no neki su ipak osjetili pojavu određenih zdravstvenih smetnji koje nisu imali prije korištenja IQOS sustava. Kao najveće probleme upotrebe IQOS-a ispitanici su naveli cijenu, miris koji smeta okolini te osjećaj zadovoljstva koji je smanjen u odnosu na pušenje tradicionalnih cigareta. Dakle „Heat not burn“ duhanski proizvodi različiti su od tradicionalnih cigareta iz razloga što sadrže manje jednih toksina, ali više drugih te zato mogu imati manji, isti ili veći potencijal za razvoj određenih bolesti povezanih sa konzumacijom duhanskih proizvoda.

6. LITERATURA

- Radovi u časopisima:

Adriaens K, Van Gucht D, Baeyens F. IQOS TM vs. e-Cigarette vs. Tobacco Cigarette: A Direct Comparison of Short-Term Effects after Overnight-Abstinence. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15, e2902.

Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N. Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes. *Jour UOEH*, 2017, 39, 201-207.

Chun L, Moazed F, Matthay M, Calfee C, Gotts J. Possible hepatotoxicity of IQOS. *Tob Control*, 2018, 27, 39-40.

Das S, Prochaska JJ. Tobacco, nicotine, health and mental health. *Enc of Mental Health*, 2016, 2, 300–313.

Davis B, Williams M, Talbot P. iQOS: evidence of pyrolysis and release of a toxicant from plastic. *Tob Control*, 2019, 28, 34-41.

Farsalinos KE, Yannovits N, Sarri T, Voudris V, Poulas K, Leischow SJ. Carbonyl emissions from a novel heated tobacco product (IQOS): comparison with an e-cigarette and a tobacco cigarette: Carbonyl emissions in heated tobacco product. *Addiction*, 2018b, 113, 2099-2106.

Farsalinos KE, Yannovits N, Sarri T, Voudris V, Poulas K. Nicotine Delivery to the Aerosol of a Heat-Not-Burn Tobacco Product: Comparison With a Tobacco Cigarette and E-Cigarettes. *Nicotine Tob Res*, 2018a, 20, 1004–1009.

Gale N, McEwan M, Eldridge AC, Fearon IM, Sherwood N, Bowen E, McDermott S, Holmes E, Hedge A, Hossack S, Wakenshaw L, Glew J, Camacho OM, Errington G, McAughy J, Murphy J, Liu C, Proctor CJ. Changes in Biomarkers of Exposure on Switching From a Conventional Cigarette to Tobacco Heating Products: A Randomized, Controlled Study in Healthy Japanese Subjects. *Nicotine Tob Res*, 2019, 21, 1220-1227.

Gerloff J, Sundar IK, Freter R, Sekera ER, Friedman AE, Robinson R, Pagano T, Rahman I. Inflammatory Response and Barrier Dysfunction by Different eCigarette Flavoring Chemicals Identified by Gas Chromatography-Mass Spectrometry in e-Liquids and e-Vapors on Human Lung Epithelial Cells and Fibroblasts. *Vitro Toxicol*, 2017, 3, 28-40.

Glabasnia A, Guy PA, Goujon CG, Maeder S. Analysis of Polylactic acid Filters, response to Davis B. et al. *PMI Science*, 2018, 0, 2-13.

Glantz SA. Heated tobacco products: the example of IQOS. *Tob Control*, 2018, 27, 1-6.

Hagiwara S. Effects of heat-not-burn tobacco on health are different from conventional cigarette. *ERJ Open Res*, 2018, 52, e1727.

Hutzler C, Paschke M, Kruschinski S, Henkler F, Hahn J, Luch A. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. *Arch Toxicol*, 2014, 88, 308-1295.

Ilies B, Moosakutty SP, Kharbatia N, Sarathy M. Identification of volatile constituents released from IQOS heat-not-burn tobacco HeatSticks using a direct sampling method Original research. *Tobacco control*, 2020, 0, 1-7.

Kaur G, Muthumalage T, Rahman I. Mechanisms of toxicity and biomarkers of flavoring and flavor enhancing chemicals in emerging tobacco and non-tobacco products. *Toxicol Lett*, 2018, 288, 143-155.

Leigh NJ, Palumbo MN, Marino AM, O'Connor RJ, Goniewicz ML. Tobacco-specific nitrosamines (TSNA) in heated tobacco product IQOS. *Tob Control*, 2018a, 27, 37-38.

Leigh NJ, Tran PL, O'Connor RJ, Goniewicz ML. Cytotoxic effects of heated tobacco products (HTP) on human bronchial epithelial cells. *Tob Control*, 2018b, 27, 26-29.

Li X, Luo Y, Jiang X, Zhang H, Zhu F, Hu S, Hou H, Hu Q, Pang Y. Chemical Analysis and Simulated Pyrolysis of Tobacco Heating System 2.2 Compared to Conventional Cigarettes. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*, 2019, 21, 111-118.

Mackay J, Samet JM. Tobacco, smoking and nicotine. *Biomedical Sciences*, 2014, 3, 1-15.

Malela S, Scott A, Thickett D, Sandhar G. Effects of IQOS on macrophage viability and function. *ERJ Open Reas*, 2019, 0, e130.

McAlinden KD, Sohal SS, Sharma P. There can be smoke without fire:warranted caution in promoting electronic cigarettes and heat not burn devices as a safer alternative to cigarette smoking. *ERJ Open Reas*, 2019, 5, 1-3.

Mitova MI, Campelos PB, Ginglinger CG, Maeder S, Mottier N, Rouget E, Tharin M, Tricker AR. Comparison of the impact of the Tobacco Heating System 2.2 and a cigarette on indoor air quality. *Reg Toxicol Pharmacol*, 2016, 80, 91-101.

Moazed F, Chun L, Matthay MA, Calfee CS, Gotts J. Assessment of industry data on pulmonary and immunosuppressive effects of IQOS. *Tob Control*, 2018, 27, 20–25.

Nabavizadeh P, Liu J, Havel CM, Ibrahim S, Derakhshandeh R, Jacob P, Springer ML. Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS HeatStick to the same extent as by cigarette smoke. *Tob Control*, 2018, 27, 13-19.

Pacitto A, Stabile L, Scungio M, Rizza V, Buonanno G. Characterization of airborne particles emitted by an electrically heated tobacco smoking system. *Environ Pollut*, 2018, 240, 248–254.

Pataka A, Kotoulas S, Stefanidou E, Panagiotidou E, Chatzopoulos E, Mpikos V, Fekete K, Argyropoulou P. Acute effects of a heat-not-burn tobacco product on pulmonary function of healthy non smokers. *ERJ Open Res*, 2019, 54, e3311.

Protano C, Manigrasso M, Avino P, Sernia S, Vitali M. Second-hand smoke generated by combustion and electronic smoking devices used in real scenarios: Ultrafine particle pollution and age-related dose assessment. *Environ Int*, 2016, 107, 190–195.

Ruprecht A, Sioutas C, De Marco C, Saffari A, Pozzi P, Mazza R, Veronese C, Angellotti C, Munarini E, Oligari AC, Westerdahl D, Hasheminassab S, Shafer M, Schauer J, Repace J, Boffi R. Comparative assessment of the side-stream aerosols emitted from heat-not-burn tobacco devices, e-cigarettes and traditional cigarettes. *ERJ Open Res*, 2017, 50, e001977.

Salman R, Talih S, El-Hage R, Haddad C, Karaoghlanian N, El-Hellani A, Saliba N, Shihadeh A. Free-Base and Total Nicotine, Reactive Oxygen Species, and Carbonyl Emissions From IQOS, a Heated Tobacco Product. *Nicotine Tob Research*, 2019, 21, 1285–1288.

Schober W, Fembacher L, Frenzen A, Fromme H. Passive exposure to pollutants from conventional cigarettes and new electronic smoking devices (IQOS, e-cigarette) in passenger cars. *Int J Hyg Environ Health*, 2019, 222, 486–493.

Sohal SS, Eapen MS, Naidu VGM, Sharma P. IQOS exposure impairs human airwaycell homeostasis: direct comparison with traditional cigarette and e-cigarette. *ERJ Open Res*, 2019, 5, e00159.

Tabuchi T, Gallus S, Shinozaki T, Nakaya T, Kunugita N, Colwell B. Heat-not-burn tobacco product use in Japan: its prevalence, predictors and perceived symptoms from exposure to secondhand heat-not-burn tobacco aerosol. *Tob Control*, 2018, 27, e25-33.

- Mrežne stranice:

Istraživanje o zdravstvenom ponašanju učenika, 2017./2018., https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/05/HBSC_2018_HR.pdf, pristupljeno 23.02.2020.

Istraživanje o uporabi duhana u odrasloj populaciji Republike Hrvatske, 2015, https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/02/Duhan_2015.pdf, pristupljeno: 13.03.2020.

WHO policy on non-recruitment of smokers or other tobacco users: Frequently asked questions, 2008, https://www.who.int/employment/FAQs_smoking_English.pdf, pristupljeno: 07.05.2020.

Svjetski dan srca, 2019, <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/svjetski-dan-srca-2019/>, pristupljeno: 18.06.2020.

Tobacco, 2020, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>, pristupljeno: 22.05.2020.

Bolesti srca i krvnih žila, 2014., <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-zapacijente/bolesti-srca-i-krvnih-zila>, pristupljeno: 28.03.2020.

The problem with burning, 2019., <https://www.pmi.com/our-science/the-problem-of-burning>, pristupljeno: 10.08.2020.

Tobacco Meets Technology, 2018., <https://www.pmi.com/smoke-free-products/iqos-our-tobacco-heating-system>, pristupljeno: 10.08.2020.

HEETS and HeatSticks, 2018., <https://www.pmi.com/glossary-section/glossary/heets-and-heatsticks>, pristupljeno: 21.08.2020.

Making heated tobacco products, 2018., <https://www.pmi.com/investor-relations/overview/making-heated-tobacco-products>, pristupljeno: 22.08.2020.

- Pravilnik u glasilu:

Zakon o ograničavanju uporabe duhanskih i srodnih proizvoda, 2019, Zagreb, Narodne novine, broj 45 (NN/45/17)

7. SAŽETAK

Pušenje je glavni preventabilni uzrok smrti u svijetu. Novi duhanski proizvodi za zagrijavanje duhana bez gorenja (HNBT) imaju za cilj pružiti bolju alternativu pušačima koji bi i inače nastavili pušiti. Radi se o proizvodima koji zagrijavanjem duhana na nižim temperaturama od tradicionalnih cigareta ne generiraju dim, već aerosol za koji se tvrdi da pruža isti užitak kao i dim tradicionalnih cigareta. Cilj ovoga diplomskog rada bio je prikupiti sve do sada poznate informacije o ovim novim duhanskim proizvodima te ispitati stanje na hrvatskome tržištu. Najzastupljeniji proizvod u svijetu bezdimnih duhanskih proizvoda je IQOS. Radi se o patentu tvrtke Philip Morris International i dostupan je u 57 zemalja diljem svijeta. U aerosolu IQOS-a smanjene su koncentracije ugljikovog monoksida, katrana i za duhan specifičnih nitrozamina, a razina nikotina ostala je ista. Duhanski umetci za sustav IQOS nazivaju se HEETS i sadrže puno više aroma dodanih u duhan za razliku od tradicionalnih cigareta. Većina tih aroma nedovoljno je istražena po pitanju inhalacijske konzumacije i s obzirom na dugotrajne učinke, stoga treba biti oprezan sa konzumacijom ovih proizvoda. Dokazano je kako i većina korisnika IQOS-a ne prestane u potpunosti sa konzumacijom tradicionalnih cigareta, već kombinira oba proizvoda što povećava izloženost komponentama duhana i ostalim česticama prisutnima u duhanskome aerosolu, odnosno dimu. Ovi proizvodi zaobilaze zakone o zabrani pušenja na javnim mjestima pošto ne proizvode dim i pogrešno se može konstatirati kako su bez rizika od pasivnoga pušenja. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) upozorava kako bi se HNBT proizvodi trebali tretirati jednako strogo kao i ostali duhanski proizvodi kada je riječ o zakonskim ograničenjima te savjetovanju stanovništva o prestanku konzumacije duhanskih proizvoda.

SUMMARY

Smoking is the single greatest preventable cause of death in the world. The new Heat Not Burn Tobacco products, referred to as HNBT, aim to provide a better alternative for the current adult smokers who would otherwise continue smoking. HNBT products work in a way such as heating tobacco at much lower temperatures compared to combustible cigarettes, while generating aerosol instead of smoke which is claimed to provide the same pleasure for smokers as the smoke of traditional cigarettes. Furthermore, aim of this thesis was to collect all the possible information about HNBT products and examine their position on the Croatian cigarette market. The product with the greatest presence in the world of smokeless tobacco products at the moment is IQOS. It is Philip Morris International's patent and is already available in 57 countries worldwide. Moreover, concentrations of carbon monoxide, tar, and tobacco specific nitrosamines are all reduced in the IQOS's aerosol, while nicotine levels have remained the same. Tobacco inserts for the IQOS system are called HEETS and contain much more flavors added to tobacco when compared to traditional cigarettes. Most of these flavors are insufficiently researched for inhalation consumption and long-lasting effects. Therefore, one should be extremely careful with the consumption of the same products. Lastly, it has been shown that most IQOS users actually do not completely stop consuming traditional cigarettes, but combine both products. That increases exposure to tobacco components as well as to all other particles present in the IQOS's tobacco vapor and traditional cigarette smoke. Also, HNBT products circumvent the laws that are banning smoking in public as they do not produce smoke. Consequently, it can be wrongfully concluded that HNBT products do not show the risk of passive smoking. The World Health Organization (WHO) warns that HNBT products should be treated as strictly as all other tobacco products when it comes to legal restrictions and advising the population on stopping the consumption of all tobacco products.

PRILOZI

Prilog 1.: anketni obrazac

PUŠENJE TE NOVI DUHANSKI PROIZVODI KAO ALTERNATIVA

Poštovani!

Ukoliko ste pušač neke vrste duhanskih proizvoda molim Vas da ispunite upitnik koji se nalazi pred Vama. Anketni upitnik je dobrovoljan i anoniman te je dio istraživanja za potrebe diplomskoga rada. Cilj ispitivanja je utvrditi navike pušača na području RH te ispitati stav potrošača o novim duhanskim proizvodima kao alternativni te njihovim posljedicama na zdravlje. Puno hvala na izdvojenom trudu i vremenu!

1. Spol

Označite samo jedan odgovor

- M
- Ž

2. Dob

Označite samo jedan odgovor

- 18-20
- 20-30
- 30-40
- 40+

3. Jeste li pušač?

Označite samo jedan odgovor

- DA
- bivši pušač

4. Koje proizvode koristite/koristili ste?

Odaberite sve točne odgovore

- klasične cigarete
- električne cigarete (tekućina sa nikotinom)
- uređaje za zagrijavanje duhana (IQOS, glo™)

5. Jeste li upoznati sa uređajima IQOS ili glo™?

Označite samo jedan odgovor

- DA i koristim (koristio/la) sam (Prijedite na pitanje broj 9)
- DA, ali ne koristim (Prijedite na pitanje broj 6)
- NE

Ukoliko ste na prethodno pitanje odgovorili sa DA, ali ne koristim, molim Vas da odgovorite na sljedeća pitanja:

6. Zašto ne koristite HNBT proizvode?

Odaberite sve točne odgovore

- nisam razmišljao/la o tome i nisam dovoljno upoznat/a s proizvodima
- čini mi se komplicirana upotreba
- cijena uređaja
- mislim da bi smiješno izgledao/la dok pušim takve cigarete
- smatram da su štetnije od tradicionalnih cigareta
- smatram da bi počeo/la više pušiti dnevno
- smatram da su iste kao i tradicionalne cigarete, a uz to moram kupiti i uređaj za korištenje
- ostalo: _____

7. Jeste li razmišljali o početku korištenja HNBT proizvoda?

Odaberite sve točne odgovore

- DA, u cilju smanjenja štetnosti pušenja
- DA, u cilju odvikavanja od pušenja pa i u konačnici prestanka
- DA, čini mi se fora
- NE
- ostalo: _____

8. Mislite li da su HNBT proizvodi bolja opcija od tradicionalnih cigareta?

Označite samo jedan odgovor

- DA, vjerojatno su zdraviji
- smatram da su jednako štetni

Ukoliko ste na 5. pitanje odgovorili sa DA i koristim (koristio/la) sam, molim Vas da odgovorite na sljedeća pitanja:

9. Koliko dugo koristite/ste koristili HNBT proizvode?

10. Jeste li primijetili neke zdravstvene smetnje prilikom korištenja HNBT proizvoda?

Odaberite sve točne odgovore

- nisam primijetio/la
- kašalj
- pojačano izlučivanje sekreta (šlajm)
- bol u prsnome košu ili plućima
- omamljenost
- glavobolja
- ostalo: _____

11. Jeste li primijetili neke prednosti u korištenju HNBT proizvoda u odnosu na tradicionalne cigarete po pitanju zdravlja ili općenito?

Odaberite sve točne odgovore

- nisam primijetio/la
- manje popušanih cigareta
- nema neugodnog zadaha i ne smrdim po dimu
- ne žute mi prsti i zubi
- okolini ne smeta duhanski dim
- prestanak kašlja
- nema pojačanog izlučivanja sekreta (šlajm)
- bolja kondicija
- ostalo: _____

12. Jeste li primijetili neke mane HNBT proizvoda u odnosu na tradicionalne cigarete?

Odaberite sve točne odgovore

- nisam primijetio/la
- komplicirana uporaba uređaja
- više popušanih cigareta
- pojavili su se zdravstveni problemi
- neugodan miris
- slaba dostupnost duhanskih umetaka
- cijena
- ostalo: _____

13. Ukoliko ste prestali koristiti HNBT proizvode ili razmišljate o prestanku obrazložite razlog:

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

UREĐAJI ZA ZAGRIJAVANJE DUHANA BEZ GORENJA-ŠTETNOST I USPOREDBA S TRADICIONALNIM CIGARETAMA

Tatjana Perić

SAŽETAK

Pušenje je glavni preventabilni uzrok smrti u svijetu. Novi duhanski proizvodi za zagrijavanje duhana bez gorenja (HNBT) imaju za cilj pružiti bolju alternativu pušačima koji bi i inače nastavili pušiti. Radi se o proizvodima koji zagrijavanjem duhana na nižim temperaturama od tradicionalnih cigareta ne generiraju dim, već aerosol za koji se tvrdi da pruža isti užitak kao i dim tradicionalnih cigareta. Cilj ovoga diplomskog rada bio je prikupiti sve do sada poznate informacije o ovim novim duhanskim proizvodima te ispitati stanje na hrvatskome tržištu. Najzastupljeniji proizvod u svijetu bezdimnih duhanskih proizvoda je IQOS. Radi se o patentu tvrtke Philip Morris International i dostupan je u 57 zemalja diljem svijeta. U aerosolu IQOS-a smanjene su koncentracije ugljikovog monoksida, katrana i za duhan specifičnih nitrozamina, a razina nikotina ostala je ista. Duhanski umetci za sustav IQOS nazivaju se HEETS i sadrže puno više aroma dodanih u duhan za razliku od tradicionalnih cigareta. Većina tih aroma nedovoljno je istražena po pitanju inhalacijske konzumacije i s obzirom na dugotrajne učinke, stoga treba biti oprezan sa konzumacijom ovih proizvoda. Dokazano je kako i većina korisnika IQOS-a ne prestane u potpunosti sa konzumacijom tradicionalnih cigareta, već kombinira oba proizvoda što povećava izloženost komponentama duhana i ostalim česticama prisutnima u duhanskome aerosolu, odnosno dimu. Ovi proizvodi zaobilaze zakone o zabrani pušenja na javnim mjestima pošto ne proizvode dim i pogrešno se može konstatirati kako su bez rizika od pasivnoga pušenja. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) upozorava kako bi se HNBT proizvodi trebali tretirati jednako strogo kao i ostali duhanski proizvodi kada je riječ o zakonskim ograničenjima te savjetovanju stanovništva o prestanku konzumacije duhanskih proizvoda.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 51 stranica, 13 grafičkih prikaza, 0 tablica i 43 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Pušenje, cigarete, IQOS, proizvodi za zagrijavane duhana bez gorenja, duhan, nikotin

Mentor: **Dr. sc. Marija Grdić Rajković**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Marija Grdić Rajković**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Petra Turčić, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Lovorka Vujić, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: listopad 2020.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Medical Biochemistry and Haematology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

HEAT NOT BURN TOBACCO PRODUCTS-HARMFULNESS AND COMPARISON WITH TRADITIONAL CIGARETTES

Tatjana Perić

SUMMARY

Smoking is the single greatest preventable cause of death in the world. The new Heat Not Burn Tobacco products, referred to as HNBT, aim to provide a better alternative for the current adult smokers who would otherwise continue smoking. HNBT products work in a way such as heating tobacco at much lower temperatures compared to combustible cigarettes, while generating aerosol instead of smoke which is claimed to provide the same pleasure for smokers as the smoke of traditional cigarettes. Furthermore, aim of this thesis was to collect all the possible information about HNBT products and examine their position on the Croatian cigarette market. The product with the greatest presence in the world of smokeless tobacco products at the moment is IQOS. It is Philip Morris International's patent and is already available in 57 countries worldwide. Moreover, concentrations of carbon monoxide, tar, and tobacco specific nitrosamines are all reduced in the IQOS's aerosol, while nicotine levels have remained the same. Tobacco inserts for the IQOS system are called HEETS and contain much more flavors added to tobacco when compared to traditional cigarettes. Most of these flavors are insufficiently researched for inhalation consumption and long-lasting effects. Therefore, one should be extremely careful with the consumption of the same products. Lastly, it has been shown that most IQOS users actually do not completely stop consuming traditional cigarettes, but combine both products. That increases exposure to tobacco components as well as to all other particles present in the IQOS's tobacco vapor and traditional cigarette smoke. Also, HNBT products circumvent the laws that are banning smoking in public as they do not produce smoke. Consequently, it can be wrongfully concluded that HNBT products do not show the risk of passive smoking. The World Health Organization (WHO) warns that HNBT products should be treated as strictly as all other tobacco products when it comes to legal restrictions and advising the population on stopping the consumption of all tobacco products.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 51 pages, 13 figures, 0 tables and 43 references. Original is in Croatian language.

Keywords: smoking, cigarettes, IQOS, heat-not-burn tobacco product, tobacco, nicotine

Mentor: **Marija Grdić Rajković, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Marija Grdić Rajković, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Petra Turčić, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Lovorka Vujić, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: October 2020.