

Što znamo o sigurnosti korištenja elektroničke cigarete?

Rogulj, Toni; Žuntar, Irena

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2016, 72, 395 - 406**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:419449>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-23**



Repository / Repozitorij:

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



Što znamo o sigurnosti korištenja elektroničke cigarete?

TONI ROGULJ¹, IRENA ŽUNTAR¹

¹Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Analitička toksikologija

UVOD

Ovisnost o pušenju jedna je od najčešćih ovisnosti na svijetu i jedan je od glavnih uzroka smrti među ljudima. Započeti pušiti vrlo je lako, međutim odvikavanje od cigareta za mnoge je ljude prava noćna mora, a za neke čak i nedostižan san. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije trenutno u svijetu tri milijarde i tri stotine milijuna ljudi konzumira duhanske cigarete, a od posljedica pušenja u svijetu svake godine umire oko 6 milijuna ljudi. U Hrvatskoj je svaka treća odrasla osoba pušač, a procjenjuje se da od bolesti vezanih uz pušenje godišnje umire čak 12 000 do 14 000 ljudi (1). Od donošenja duhana u Europu stavovi prema konzumaciji duhana bili su različiti, od toga da ga se smatralo lijekom za brojne bolesti do toga da se pušenje kažnjavalo, a u prvim desetljećima 20. stoljeća postalo je društveno prihvatljivom navikom. Sredinom 20. stoljeća započinju istraživanja utjecaja pušenja na zdravlje te je dokazana povezanost pušenja s karcinomom bronha i pluća, infarktomiokarda i kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (2).

Već nekoliko godina čitamo i slušamo o navodno bezopasnim elektroničkim cigaretama koje se često reklamiraju kao cigarete »koje ne izazivaju rak«. No, koliko se uopće zna o štetnosti ovog proizvoda? Za početak, neki tvrde da se uopće ne radi o cigaretama, jer nedostaje duhan i okus u kojem se uživa i o kojem je ovisno preko tri milijarde ljudi diljem svijeta. Nadalje, iako su mnogi uvjereni da elektroničke cigarete ne izazivaju rak, neki liječnici tvrde da i dalje pridonose bolestima srca, moždanom udaru i drugim bolestima (3). Ukratko, o ovom proizvodu znamo vrlo malo, a ako uzmemo u obzir povijest cigareta, to bi nas trebalo zabrinuti. Naravno, iako je riječ o novom proizvodu na tržištu i potencijalno velikoj zaradi, hoće li elektronička cigareta doživjeti veći rast ovisi o nizu faktora među kojima su poboljšanje kvalitete i još uvijek neriješena zdravstvena pitanja.

Cilj je ovoga rada bio pregledati znanstvene radove i dostupne literaturne podatke koji se odnose na elektroničke cigarete i njihovo korištenje, pretraživanjem

znanstvenih baza podataka te internetske stranice Svjetske zdravstvene organizacije, Hrvatskog zavoda za toksikologiju i antidoping, te drugih sličnih zdravstvenih institucija u Europi i Sjedinjenim Američkim Državama. Također, osim pregleda dosadašnjih znanja o sigurnosti i mogućoj toksičnosti elektroničkih cigareta razmotren je značaj farmaceuta kao važnih sudionika u sustavu zdravstvene zaštite u smislu prevencije pušenja, pružanja kvalitetne savjetodavne uloge, te konstantne edukacije i praćenja svjetskih zdravstvenih trendova i smjernica kako bi pružili što bolju uslugu i zdravstvenu skrb pacijentima.

Sastav duhanskog dima i štetni učinci na zdravlje

Duhanski dim je heterogeni aerosol koji se sastoji od više od 7000 različitih kemijskih sastojaka u obliku čestica i plinova koje nastaju nepotpunim izgaranjem duhanskog lišća na visokoj temperaturi. Od kemijskih sastojaka najzastupljeniji su ugljični dioksid, ugljični monoksid, nikotin, amonijak, sumporov dioksid, poliklički aromatski ugljikovodici, metali (kadmij, arsen, olovo) i cijanovodik. Za više od šezdeset sastojaka duhanskog dima dokazano je da imaju kancerogeno djelovanje, a neki imaju i mutageno djelovanje. Glavni razlog konzumiranja cigareta ipak je prisutnost nikotina u duhanskom dimu, najraširenije društveno prihvaćene legalizirane droge. U vrlo malim koncentracijama djeluje kao psihostimulans na većinu sisavaca, te je jedan od najvažnijih faktora odgovornih za stvaranje ovisnosti o duhanu (4). Djelovanjem nikotina na nadbubrežnu žlijezdu oslobađa se adrenalin i noradrenalin, što ima za posljedicu povećanje frekvencije srca, dovodi do sužavanja malih krvnih žila i povišenja krvnog tlaka. Pušenje se danas smatra glavnim čimbenikom rizika za nastanak raka bronha i pluća, usne šupljine, nosne šupljine i paranazalnih sinusa, ždrijela, grkljana, jednjaka, gušterače, bubrega i mokraćnog mjehura. Isto tako, kod pušača se češće javlja planocelularni karcinom vrata maternice, rak želuca i mijeloična leukemija. Pojedine tvari, npr. nikotin, kadmij i ugljični monoksid, oštećuju reproduktivne organe. Neka zdravstvena stanja učestalija kod pušača su koronarna srčana bolest, cerebrovaskularna bolest, aterosklerotska aneurizma aorte i aterosklerotska periferna vaskularna bolest. Pušenje je uz hiperlipidemiju i arterijsku hipertenziju glavni rizični čimbenik bolesti krvnih žila (5).

Pušenje duhana je najranija, najrasprostranjenija i društveno najprihvatljivija loša navika čovjeka. Ubraja se u najrasprostranjeniju bolest ovisnosti i predstavlja faktor rizika za 6 od 8 vodećih bolesti uzročnika smrti. Preko 75 % pušača počne pušiti između 13. i 17. godine, a prema podacima iz 2008., puši oko 40 % muškaraca, 30 % žena i 10 % mladih uzrasta od 13. do 15. godina. Početkom sedamdesetih godina prošlog stoljeća, farmaceutske kompanije započele su s razvojem i primjenom terapije zamjene nikotina da bi olakšale simptome odvikavanja od pušenja. Zamjenska terapija povećala je stopu odvikavanja od pušenja, a trenutno je dostupna u obliku flastera, žvakaćih guma, inhalatora i tableta (6).

E-cigareta – sastav e-tekućine, znanstvene studije, zakonodavni okviri i preporuke

Suočeni s rastom cijena cigareta i drugih duhanskih proizvoda, a i zabrinutošću za vlastito zdravlje, brojni pušači počeli su tražiti alternativu u elektroničkoj ili tzv. e-cigareti. To je uređaj izgledom veoma sličan pravoj cigareti (barem prvi modeli koji su došli na tržište), a proizvodi paru koja može, ali i ne mora, sadržavati nikotin. Prva elektronička cigareta prodana je 2004., a izumio ju je i patentirao 2003. kineski farmaceut Hon Lik iz korporacije Ruyan Group (Holdings) Limited iz Kine. Postigla je velik uspjeh u Kini, a polako se proširila u Ameriku i Europu, te 2008. dolazi i na hrvatsko tržište (7). Potrebno je naglasiti da ipak postoje neke zemlje koje su zabranile korištenje elektroničke cigarete na javnim površinama među kojima su Argentina, Austrija, Brazil, Kolumbija, Meksiko, Ujedinjeni Arapski Emirati i dr., a neke zemlje još nemaju definiran stav o tom pitanju. Zakoni koji reguliraju korištenje i prodaju elektroničkih cigareta trenutno se jako razlikuju, a neriješeno zakonodavstvo na tom području predmet je rasprave u navedenim zemljama, Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji te Europskoj komisiji (8).

E-tekućina je otopina koju elektronička cigareta prilikom parenja pretvara u paru. E-tekućine se uglavnom sastoje od propilenglikola i biljnog glicerola s dodatkom nikotina (čiji se sadržaj izražava u miligramima nikotina po mililitru tekućine (mg/mL) i određene arome. Glicerol je tercijarni alkohol koji se u farmaceutskoj industriji koristi za proizvodnju krema i sapuna (kao humektans), kao lubrikant i laksativ, otapalo, antifriz, sredstvo za konzerviranje, u proizvodnji tiskarskih boja, itd. (9). Propilenglikol je dvostruki alkohol, a zbog kemijskih i fizikalnih svojstava koristi se kao antifriz (kao i etilenglikol), u sredstvima za odleđivanje, za stvaranje 'magle' (u kazalištu, na filmu, itd.), sastojak je raznih boja (na bazi vode), tkanina, ambalaža, koristi se i kao lubrikant, inertni sastojak u hrani, u cigaretama, u lijekovima i brojnim kozmetičkim preparatima (10). Arome u e-tekućinama mogu se podijeliti u 3 skupine: arome slične duhanu, voćne arome te ostale arome. Po kemijskoj strukturi arome su uglavnom esteri, aldehidi ili alkoholi (mentol, vanilin, benzil acetat, itd.), a njihov udio u e-tekućini kreće se od 2 do 16 % (11,12).

Male doze nikotina koje se povremeno uzimaju pušenjem duhana ili parenjem elektroničke cigarete nisu toliko opasne, ali veća količina nikotina konzumirana odjednom postaje toksična. Isto tako treba naglasiti da se nikotin može apsorbirati u krvotok i kroz kožu (kao npr. kod nikotinskih flastera), pa u slučaju da e-tekućina dođe u dodir s kožom ili ustima, potrebno je odmah isprati ju vodom, da se ne bi apsorbirala veća doza nikotina nego što je potrebno (13,14).

Stav Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) je da elektronička cigareta treba proći znanstvena istraživanja i studije da bi se vidjeli njeni stvarni učinci i odgovorilo na pitanja o eventualnoj korisnosti primjene, jer nikotin koji je također prisutan u elektroničkoj cigareti može biti štetan po zdravlje, te SZO poziva sve da se ispituju

zdravstveni učinci elektroničkih cigareta. Do tada, prema njihovoj preporuci, elektroničke cigarete trebaju biti zabranjene kao sredstva za pomoć pri odvikavanju ili za smanjenje štetnosti pušenja. Ne isključuje se mogućnost da bi elektronička cigareta mogla biti korisna kao pomoć za prestanak pušenja ali unutar regulatornog okvira treba provesti toksikološke analize i kliničke studije. Elektroničke cigarete imaju potencijal spasiti milijune života, ali s obzirom na to da ne prolaze dovoljan broj kontrola korisnici su izloženi proizvodu koji nije siguran za korištenje. Trenutno se na pakiranju elektroničkih cigareta mogu naći sastojci, ali kako ne postoje kontrole ne postoji ni način da se dokaže da je navedeno istinito. Mnoge marke elektroničkih cigareta nisu podvrgnute dovoljnom broju kontrola, obzirom da ne sadrže duhan pa ne moraju proći kontrolu unutar reguliranja duhanskih proizvoda, a nisu klasificirane ni kao medicinski proizvodi pa ih i na tom području zaobilazi kontrola. Oni proizvodi koji bi sadržavali veću koncentraciju nikotina i bili u većem pakiranju tretirali bi se kao farmaceutski proizvodi, što znači da bi bili podložni nadzoru kao i lijekovi (15,16).

Jednu od najtemeljitijih procjena mogućih rizika povezanih s upotrebom elektroničkih cigareta provela je konzultantska tvrtka Health New Zealand, koja je ispitala Ruyan elektroničke cigarete. Istraživanje, provedeno 2008., bilo je osmišljeno da bi se pomoglo zakonskoj regulativi, a ispitala se razina TSNA (engl. *tobacco specific nitrosamines*), specifičnih nitrozamina u duhanskom dimu, u Ruyan elektroničkim cigaretama s koncentracijom nikotina od 16 mg/mL. Razine TSNA u proizvodima koji sadrže nikotin (nikotinski flasteri, žvakaće gume, itd.), duhanu za žvakanje i duhanskim cigaretama prikazani su u tablici 1., a preuzeti su iz studije Stepanova i suradnika. Rezultati pokazuju ukupnu razinu TSNA u e-tekućini od 8,18 ng/g, što je približno četiri puta veća količina od one u nikotinskim ljekovitim gumama za žvakanje Nicorette (4 mg nikotina po komadu) i NicoDerm CQ flasterima (7 mg po flasteru), a 765 puta manja nego u Camel cigaretama. Razine TSNA u drugim duhanskim proizvodima imale su raspon od 184 ng/g do 9290 ng/g. Autori provedenog istraživanja također upućuju na to da jedan udah aerosola kod elektroničke cigarete sadrži od trećine do polovine količine nikotina u odnosu na jedan udah duhanskog dima. Isto tako, testirana je i razina teških metala (koncentracije arsena, kadmija, kroma, nikla i olova) na 300 inhalacija (jedan puni spremnik) koristeći induktivno spregnutu plazma masenu spektrometriju (ICP-MS), a rezultati pokazuju da su razine teških metala bile ispod granice detekcije (manje od 1 ppm). U radu je provedena analiza e-tekućine na prisutnost raznih poliaromatskih ugljikovodika (PAH) pri čemu su otkrivene niske razine antracena, fenantrena, 1-metil-fenantrena i pirena. Nadalje, proučeni toksikološki podaci o propilenglikolu (od 89 do 90 % sastava e-tekućine) prema rezultatima studija na štakorima, majmunima i ljudima, upućuju na zaključak da propilenglikol nema toksičnih učinaka. Sigurnosne procjene iz više državnih agencija podržavaju koncept da propilenglikol predstavlja vrlo nizak rizik za ljudsko

Tablica 1. Usporedba razina nitrozamina specifičnih za duhan kod proizvoda u nadomjesnoj terapiji nikotina i duhanskih proizvoda. Rezultati su iskazani u ng/g (nanogram tvari po gramu suhe tvari) osim kod ljekovitih guma za žvakanje (ng/komad), nikotinskih flastera (ng/flasteru) i punjenju elektroničke cigarete (ng/16 mg punjenju) (preuzeto, obrađeno i prevedeno iz Stepanov i sur., 2006.)

Tip proizvoda	Naziv proizvoda	NNN	NNK	NAT	NAB	Ukupno
Nikotinska nadomjesna terapija	Nicorette (guma za žvakanje)	2,00	ND	ND	ND	2,00
	NicoDerm (flaster)	ND	8,00	ND	ND	8,00
E-cigarete	Ruyan (16 mg/mL)	3,87	1,46	2,16	0,69	8,18
Duhan za žvakanje	Ariva	19	37	120	8	184
	Stonewall	56	43	170	7	276
	Revel	640	32	310	17	999
	Swedish snus	980	180	790	60	2010
	Kodiak	2200	410	1800	150	4560
	Copenhagen	2200	750	1800	120	4870
	Skoal	4500	470	4100	220	9290
	Duhanske cigarete	Quest 1	930	170	310	13
Winston		1100	830	1900	55	3885
Newport		2900	750	1100	58	4808
Marlboro (light)		2800	770	1200	55	4825
Camel (ultra light)		2500	900	1700	91	5191
Camel (light)		2900	960	2300	100	6260

NAB: N'-nitrozoanabasin; NAT: N'-nitrozoanatabin; NNK: N'-nitrozonornikotin; NNN: 4-8metilnitrozamino)-1-(3-piridil)-1-butanon; ND: nije detektiran.

zdravlje. Sveukupno, izvješće daje dokaze da su razine TSNA za Ruyan e-cigarete nešto veće od razine dvaju tipova farmaceutskih proizvoda koji se koriste u terapiji odvikavanja od pušenja, ali znatno manje u odnosu na duhan za žvakanje i cigarete prema podacima studije Stepanova i suradnika (17,18).

Sadržaj nikotina nekih e-tekućina određenih marki vrlo često pokazuje slabu podudarnost obilježenog i stvarnog sadržaja nikotina u njima. Ispitivanja pokazuju da korištenjem e-cigarete pojedinac unosi od 0 µg do 35 µg nikotina po jednoj inhalaciji aerosola. Uz pretpostavku da osoba unosi visoku dozu nikotina od 30 µg po inhalaciji aerosola, otprilike 30 inhalacija je dovoljno da se u organizam unese 1 mg nikotina što u pravilu odgovara jednoj popušenoj duhanskoj cigareti. Jedna inhalacija aerosola elektroničke cigarete s najvišim sadržajem nikotina ima 20 % nikotina sadržanog u jednom dimu konvencionalne cigarete. U tom slučaju, na stvarnu isporuku nikotina u organizam iz elektroničkih cigareta vjerojatno će utjecati prethodne navike korisnika i njegova želja za određenom dozom nikotina iz cigarete (19).

Rezultati analize različitih britanskih marki e-tekućina za elektroničku cigaretu pokazali su da sadržaj nikotina e-tekućine u pakiranjima koja se nalaze u prodaji ne korelira s količinom nikotina u dobivenom aerosolu, što upućuje na razlike u tehničkim značajkama uređaja koji snažno utječu na isporuku nikotina. Goniewicz i suradnici su prije dvije godine (2014.) analizirali aerosol 12 marki elektroničkih cigareta, konvencionalne cigarete i nikotinskog inhalatora na prisutnost toksičnih i kancerogenih spojeva. Rezultati pokazuju da su razine toksičnih tvari u aerosolu od 1 do 2 reda veličine manje nego u dimu konvencionalne cigarete, ali više nego kod nikotinskih inhalatora (tablica 2.) (19,20).

Tablica 2. Razine toksičnih tvari u aerosolu e-cigareta u usporedbi s nikotinskim inhalatorom i dimom cigareta (preuzeto i obrađeno i prevedeno iz Goniewicz i sur. 2014.)

Toksični sastojak	Raspon u sadržaju aerosola na uzorku od 12 e-cigareta (uzorci od 15 dimova)	Raspon u sadržaju u dimu jedne konvencionalne cigarete	Sadržaj u aerosolu nikotinskog inhalatora (uzorci od 15 dimova)
Formaldehid, µg	0,2 – 5,61	1,6 – 52	0,2
Acetaldehid, µg	0,11 – 1,36	52 – 140	0,11
Akrolein, µg	0,07 – 4,19	2,4 – 62	ND
o-Metilbenzaldehid, µg	0,13 – 0,71	...	0,07
Toluen, µg	ND – 0,63	8,3 – 70	ND
p, m – ksilen, µg	ND – 0,2	...	ND
NNN, ng	ND – 0,00043	0,0005 – 0,19	ND
NNK, ng	ND – 0,00283	0,012 – 0,11	ND
Kadmij, ng	ND – 0,022	...	0,003
Nikal, ng	0,011 – 0,029	...	0,019
Olovo, ng	0,003 – 0,057	...	0,004

Kim i Shin analizirali su prisutnost specifičnih nitrozamina 4-(metilnitroamino)-1-(3-piridil)-1-butanon (NNN), N'-nitrozonornikotin (NNK) i N-nitrozoanatabin (NAT) u 105 različitih e-tekućina od 11 tvrtki trenutno prisutnih na korejskom tržištu. Njihovi rezultati pokazuju varijacije od gotovo 3 reda veličine u koncentracijama nitrozamina, u rasponu koncentracija od 330 do 8600 µg/mL (21).

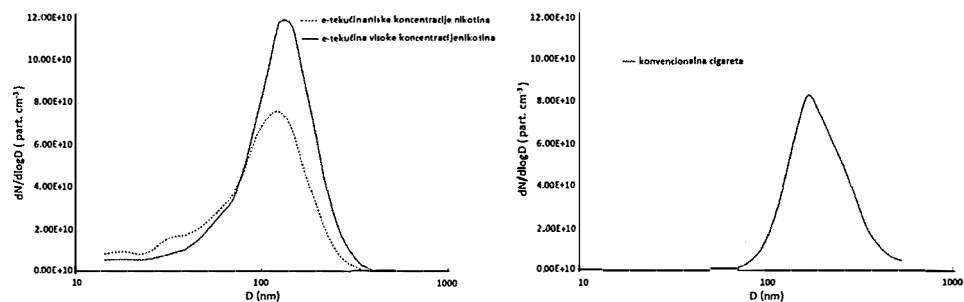
Bahl i suradnici proučavali su 41 različitu e-tekućinu od 4 tvrtke kako bi proveli istraživanja citotoksičnosti na 3 vrste stanica: ljudskih plućnih fibroblasta, ljudskih embrionalnih matičnih stanica i živčanih matičnih stanica miševa. Rezultati na citotoksičnost varirali su među proizvodima od vrlo visoke do niske razine citotoksičnosti, dok neke e-tekućine nisu uopće pokazivale citotoksičnost. Autori ovog istraživanja ustanovili su da nikotin ne uzrokuje citotoksičnost, da su neke tvari iz e-tekućina

necitotoksične za plućne fibroblaste, ali da su citotoksične za obje vrste matičnih stanica i da je citotoksičnost usko povezana s koncentracijom i brojem različitih aroma korištenih u tim tekućinama. Ovakvi rezultati, u kojima su matične stanice osjetljivije od odraslih diferenciranih stanica plućnih fibroblasta, sugeriraju da plućne stanice, kao sustav za ispitivanja citotoksičnosti, vjerojatno nisu najosjetljivije za procjenu učinaka izloženosti aerosolu e-tekućine. Ovi su rezultati također razlog za zabrinutost trudnica koje koriste elektroničke cigarete ili su izložene pasivnom aerosolu elektroničkih cigareta (22).

Kao što je prije navedeno, elektronička cigareta je uređaj koji pretvara e-tekućinu različitog sastava u aerosol ultrafinih čestica i na taj način dostavlja nikotin u organizam. Takve fine čestice mogu biti promjenjivog sastava i kemijski kompleksne, a specifične komponente odgovorne za toksičnost i relativna važnost veličine čestica i sastav samih čestica najčešće nisu poznati. Uz navedeno, nije jasno imaju li takve ultrafine čestice iz aerosola elektroničke cigarete učinke na zdravlje i toksičnost slične učinku sitnih čestica iz dima konvencionalnih cigareta. Postoje čvrsti dokazi da česta niska ili kratkoročna izloženost ultrafinim česticama iz duhanskog dima ili općenito onečišćenjima iz zraka, može pridonijeti plućnim i sustavnih upalnim procesima i povećati rizik od kardiovaskularnih i respiratornih bolesti, a u konačnici dovesti i do smrti (23,24).

Fuoco i suradnici ispitivali su raspon broja čestica i njihovu distribuciju tako da su provodili analizu hlapljivosti, stvarajući aerosol koristeći tri različite elektroničke cigarete (2 punjive i 1 jednokratnu) te četiri e-tekućine s različitim koncentracijama nikotina i arome. Otkrili su da je kod e-tekućina visokog sadržaja nikotina veći broj većih čestica u dobivenom aerosolu, s malo utjecaja na raspodjelu veličine čestica, a dulje vrijeme korištenja elektroničke cigarete je rezultiralo općenito većim brojem čestica, što je i logično. Sama aroma nije bila povezana s razlikama u broju čestica ili distribucijom njihove veličine. U skladu s drugim provedenim studijama, distribucija veličine čestica u rasponu od 120 nm do 165 nm bila je slična onoj kod duhanskih cigareta, dok su neke e-cigarete stvarale veći broj čestica nego konvencionalne cigarete (slika 1.) (25).

Zhang i suradnici provodili su analizu veličine čestica aerosola iz elektroničkih cigareta i potencijalno odlaganje u ljudskom organizmu. Njihov model odlaganja kod čovjeka procjenjuje da od 73 % do 80 % čestica završi u izdahnutom aerosolu, dok od 9 % do 18 % čestica ostane odloženo u alveolama što rezultira apsorpcijom takvih čestica u arterijsku krv, a od 9 % do 17 % ostane odloženo u cirkulaciji glave i dišnih putova, što na kraju rezultira apsorpcijom u vensku krv. U konačnici, procijenili su da ukupno od 20 % do 27 % čestica iz aerosola elektroničkih cigareta završi u krvotoku i u organima, što se može usporediti s rasponom od 25 % do 35 % za dim konvencionalne cigarete. U drugoj studiji pasivne izloženosti izdahnutim aerosolom elektroničke cigarete u simuliranom kafiću, Schober i suradnici su utvrdili da koncentracija finih čestica u zraku ima srednju vrijednost od 400 čestica po 1 cm^3 kada skupina ljudi boravi u prostoriji tijekom 2 sata, dok se ta brojka značajno povećava na srednju



Slika 1. Raspodjela broja čestica u aerosolu nastalom iz e-tekućine različitih koncentracija nikotina i raspodjela broja čestica kod konvencionalne cigarete (preuzeto, obrađeno i prevedeno iz Fuoco i sur., 2014.)

vrijednost od 49 000 do 88 000 čestica po 1 cm^3 (ovisno o vrsti e-tekućine za elektroničke cigarete) nakon 2 sata korištenja elektroničkih cigareta u istoj prostoriji (26).

S druge strane, e-tekućina zajedno sa silika vlaknima, koja se koriste za apsorpciju e-tekućina u grijaču i pretvaranje te tekućine u aerosol, dolaze u kontakt s grijačim elementima (grijači) koji sadrže teške metale (kositar, nikal, bakar, olovo, krom, itd.). Williams i suradnici su u svojim analizama pronašli tragove teških metala u uzorcima tekućina za elektroničke cigarete i u samom aerosolu. Kositar, koji se javlja u uzorcima isključivo zbog lemljenja određenih spojeva, pronađen je u obliku finih čestica i malenih komadića u e-tekućini i silika vlaknima. E-tekućine koje sadrže tragove kositra pokazale su citotoksičnost na ljudskim plućnim fibroblastima. Aerosol e-tekućine također sadrži i druge metale, uključujući i nikal, u količini od 2 pa do 100 puta većoj nego u Marlboro cigaretama. Nanočestice nikla i kroma (čestice manje od 100 nm) eventualno potječu od grijačeg elementa. Vrlo je vjerojatno da će inženjerske karakteristike elektroničke cigarete, poput tipa baterija, temperature grijanja e-tekućine i vrste grijačeg elementa i spremnika za tekućinu, svakako utjecati na prirodu, broj i veličinu metalnih čestica koje se mogu naći u e-tekućinama i aerosolu. Takve se metalne nanočestice mogu odlagati u alveolarne vrećice u plućima te potencijalno uzrokovati štetan učinak na dišne putove, a ulaskom u krvotok svakako mogu završiti u bilo kojem dijelu organizma. Ukratko, razdioba veličine čestica i broj čestica koje su detektirane u aerosolu elektroničke cigarete slična je onima kod konvencionalne cigarete. Većina tih čestica je u rasponu od 100 nm do 200 nm. Stvaranje čestica najvjerojatnije ovisi o razini nikotina u tekućini za elektroničke cigarete, ali ne i o prisutnosti aroma. Pušači izdišu neke od tih čestica, kojima svakako izlažu osobe u svojoj blizini »pasivnim parenjem«. Kao i kod duhanskih cigareta, čestice elektroničkih cigareta su dovoljno male da prodiru duboko u pluća i mogu prijeći u sistemsku cirkulaciju. Ove studije pokazuju da aerosol elektroničke cigarete nije samo »vodena para« kako se često tvrdi u marketingu takvih proizvoda. Ispitivanja na elektroničkim cigaretama pokazuju mnogo niže razine većine toksičnih tvari, ali ne i čestica, kojih je jednako kao i kod konvencionalne cigarete. Pragovi za toksičnost potencijalno toksičnih tvari u aerosolu elektroničkih cigareta nisu poznati, ali mora se uzeti u obzir

moгуćnost zdravstvenih rizika primarnim korisnicima proizvoda i onima koji su pasivno izloženi takvim emisijama (27).

Još neke studije financirane od raznih alternativnih udruga koje zagovaraju prava potrošača i korisnika elektroničkih cigareta, koje su također objavljene na internetu, iznose prijedloge za granične vrijednosti za procjenu potencijalnog rizika vezano za razinu toksina u aerosolu elektroničkih cigareta, zaključujući da »nema dokaza da su proizvodi za parenje izvor izloženosti kontaminanata u aerosolu koji bi uzrokovali zdravstvene probleme po standardima koji se koriste da bi se osigurala sigurnost radnih mjesta«. Prag graničnih vrijednosti pri procjeni na zdravstvene učinke tijekom većih izloženosti kemijskim tvarima općenito je mnogo veći nego razine koje se smatraju prihvatljivima za okolinu ili populaciju koja je njima izložena. Pri takvim procjenama ne uzimaju se u obzir osjetljive podskupine kao što su osobe s ozbiljnim medicinskim problemima, djeca i dojenčad koji bi mogli biti izloženi pasivnoj emisiji supstanci iz aerosola elektroničkih cigareta, od kojih je svakako najpoznatiji nikotin (23). Ukratko, samo je nekoliko studija izravno istraživalo zdravstvene učinke izloženosti aerosolu elektroničkih cigareta, ali neke nepobitno pokazuju uzročnu vezu s biološkim učincima. Dugoročni biološki učinci u ovom trenutku nisu poznati, jer elektronička cigareta kao proizvod nije još u širokoj upotrebi i sigurno nije dovoljno dugo na tržištu za nekakve sigurnije procjene.

Uloga farmaceuta u sustavu zdravstvene zaštite kod upotrebe e-cigarete

Prvenstveno, farmaceuti moraju podržavati pušače u odvikavanju od pušenja i pri tome im dati savjet koji ne umanjuje njihovu motivaciju za odvikavanjem. Trebali bi procijeniti njihovu motivaciju i spremnost za odvikavanjem te sudjelovati s liječnikom u planu liječenja (terapiji) koji bi trebao uključivati postavljanje datuma prestanka pušenja i dobivanje prikladnog savjetovanja i ako je moguće predložiti uobičajene farmaceutske pripravke za pomoć pri prestanku pušenja. Najsigurnija i dokazana farmakoterapija nadomjeska nikotina su lijekovi poput vareniklina i bupropiona. Ako je osoba koja želi prestati pušiti već prije pokušala s odvikavanjem od cigareta i možda je netolerantna ili odbija koristiti konvencionalne farmaceutske proizvode, a ima želju za korištenjem elektroničkih cigareta kao pomoć pri odvikavanju, razumno je podržati takav pokušaj. No, iako je aerosol elektroničke cigarete vjerojatno puno manje toksičan od duhanskog dima, te osobe trebaju biti obaviještene da su takvi proizvodi zakonski neregulirani, da sadrže potencijalno otrovne kemikalije te da trenutno ne spadaju u skupinu proizvoda u terapiji odvikavanja od pušenja. Pacijente također treba savjetovati da ne koriste takav proizvod u zatvorenom prostoru ili u blizini djece, jer istraživanja pokazuju da osobe u njihovoj blizini mogu biti izložene nikotinu i drugim tvarima (na razini znatno nižoj od duhanskog dima) iz aerosola elektroničke cigarete. S obzirom na to da ne postoje dugoročne studije o sigurnosti korištenja elektroničkih cigareta, bilo bi poželjno da pacijenti, a uz podršku farmaceuta i

drugih zdravstvenih djelatnika, odrede datum do kojega će ih koristiti, te da prestanu pušiti duhanske cigarete u potpunosti što je prije moguće, jer konzumiranje cigareta čak i u malim količinama može predstavljati zdravstveni rizik (osobito za kardiovaskularne bolesti).

ZAKLJUČAK

Pregledom dostupne stručne i znanstvene literature vidljivo je da su rezultati toksikoloških istraživanja o najprodavanijim i komercijalno dostupnim elektroničkim cigaretama vrlo ograničeni. Još uvijek ne postoje standardizirani testovi za analizu e-tekućine i aerosola elektroničkih cigareta. Potrebno je postići znanstveni konsenzus o metodi koja bi se koristila za komparativne analize ovog proizvoda. Osim toga, razvoj standardiziranih ispitivanja za uspoređivanje elektroničke cigarete s drugim vrstama duhanskih proizvoda kao što su konvencionalne cigarete, potreban je za znanstvenu evaluaciju sličnosti i razlika između različitih vrsta danas dostupnih duhanskih proizvoda. Vrlo mali broj istraživanja sadrži kompletne analitičke analize spojeva u aerosolu elektroničke cigarete i stoga ne postoji kvalitetna usporedba popisa tih spojeva sa sastojcima dima cigarete. Temeljita analiza i usporedba kemijskih sastavnica e-tekućina i aerosola elektroničkih cigareta bila bi vrlo informativna i poboljšala bi buduće toksikološke procjene. Toksičnost elektroničke cigarete može varirati s obzirom na dizajn proizvoda, vrstu i podrijetlo materijala korištenih u proizvodu, te kontrolu kvalitete od proizvođača. Budući da profil toksičnosti ovisi o dizajnu elektroničke cigarete, potrebno je identificirati ključne značajke dizajna koje utječu na proizvodnju i razinu toksičnih tvari u aerosolu elektroničke cigarete. Nadalje, sastojci e-tekućine imaju značajnu ulogu u profilu toksičnosti proizvoda. Daljnje studije su potrebne za procjenu varijacija toksičnosti kod proizvoda koji koriste kvalitetne sastojke (uključujući nikotin) u odnosu na one koji ih ne koriste i da li profil toksičnosti znatno varira između duhanskih proizvoda koji imaju dug i složen popis sastojaka u odnosu na proizvode s ograničenim brojem sastojaka. Istraživanjem je moguće utvrditi i neke dodatne parametre koji utječu na profil toksičnosti elektroničkih cigareta. Zaključno, toksikološki podaci o elektroničkim cigaretama su nedovoljni da bi se provela temeljita toksikološka procjena ove nove vrste proizvoda. U budućnosti, znanstvena istraživanja i temeljita toksikološka procjena pomoći će nam pri boljem razumijevanju rizika pri korištenju elektroničkih cigareta.

What do we know about safety of e-cigarettes?

T. Rogulj, I. Žuntar

A b s t r a c t

The electronic cigarette (e-cigarette) is an electronic device that produces smoke-like aerosol inhaled by the user. The aerosol (vapour) contains nicotine but has fewer toxic substances than tobacco. E-cigarettes became popular among smokers who

want to reduce smoking related health risks. The objective of this paper is to collect and to analyse results of clinical studies on safety and effectiveness of e-cigarettes. So far controlled experiments on humans came up with limited evidence that e-cigarettes can help people cut down or quit smoking. E-cigarettes have not been proven to work better than the conventional smoking cessation methods. Also, there is insufficient evidence that e-cigarettes are safe because the range of devices in the market that have been tested clinically is very narrow. Hence, many questions are open regarding health risks and benefits of e-cigarettes compared to alternative smoking cessation methods. E-cigarette is a comparatively new option for smokers (and non-smokers) so long-term health effects remain largely unknown. World Health Organisation recommended to avoid using e-cigarettes until they are fully studied and their safety is approved.

This paper gives current views on the safety and potential toxicity of e-cigarettes. The paper also discusses the importance of the pharmacist as a health care professional who may support smoking prevention by providing relevant medical advice on pharmaceutical methods and aids available to smokers who are attempting to quit.

1. Tobacco, 2014., <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>, pristupljeno 7.12.2014.
2. Hrvatski dan nepušenja, 2014., <http://zzjz.techlab.hr/index.php?nar=publikacije&id=26&grupa=jzisoc>, pristupljeno 4.1.2015.
3. Chang AY, Barry M. The Global Health Implications of e-Cigarettes. *JAMA*, 2015, 314, 663.
4. Hukkanen J, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev*, 2005, 57, 79-115.
5. Armadans-Gil L, Vaqué-Rafart J, Rosselló J, Olona M, Alseda M. Cigarette smoking and male lung cancer risk with special regard to type of tobacco. *Int J Epidemiol*, 1999, 28, 614-619.
6. Schnoll RA, Goelz PM, Veluz-Wilkins A, Blazekovic S, Powers L, Leone FT, Gariti P, Wileyto EP, Hitsman B. Long-term nicotine replacement therapy: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*, 2015, 175, 504-511.
7. Grana RA, Ling PM. Smoking revolution? A content analysis of electronic cigarette retail websites. *Am J Prev Med*, 2014, 46, 395-403
8. Electronic cigarette, Lik Hon, North point, 2003., <http://www.uspto.gov/web/patents/patog/week47/OG/html/1408-4/US08893726-20141125.html>, pristupljeno 19.2.2015.
9. Compound Summary for glycerol, 2015., <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/glycerol#section=CAS>, pristupljeno 12.5.2015.
10. Compound Summary for 1,2-propanediol, 2015., <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1030>, pristupljeno 12.5.2015.
11. Zhu SH, Sun JY, Bonnevie E, Cummins SE, Gamst A, Yin L, Lee M. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tob Control*, 2014, 23, 3-9.

12. Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Spyrou A, Voudris V. Impact of flavour variability on electronic cigarette use experience: an internet survey. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, 17, 7272-7282
13. Connolly GN, Alpert HR, Wayne GF, Koh H. Trends in nicotine yield in smoke and its relationship with design characteristics among popular US cigarette brands, 1997-2005. *Tob Control*, 2007, 16, e5.
14. Statistics and Trends, 2014., <http://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/tobacco-nicotine>, pristupljeno 10.5.2015.
15. Backgrounder on WHO report on regulation of e-cigarettes and similar products, 2014., <http://www.who.int/nmh/events/2014/backgrounder-e-cigarettes/en/>, pristupljeno 12.5.2015.
16. E-Smokers React to Proposed FDA Regulations, 2015., <http://abcnews.go.com/blogs/health/2014/04/25/e-smokers-react-to-proposed-fda-regulations/>, pristupljeno 23.5.2015.
17. Fowles JR, Banton MI, Pottenger LH. A toxicological review of the propylene glycols. *Crit Rev Toxicol*, 2013, 43, 363-390.
18. Stepanov I, Jensen J, Hatsukami D, et al. Tobacco-specific nitrosamines in new tobacco products. *Nicotine Tob Res*, 2006, 8, 309-313
19. Goniewicz ML, Hajek P, McRobbie H. Nicotine content of electronic cigarettes, its release in vapour and its consistency across batches: regulatory implications. *Addiction*, 2014, 109, 500-507.
20. Goniewicz ML, Lingas EO, Hajek P. Patterns of electronic cigarette use and user beliefs about their safety and benefits: an internet survey. *Drug Alcohol Rev*, 2013, 32, 133-140.
21. Kim HJ, Shin HS. Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 2013, 1291, 48-55.
22. Bahl V, Lin S, Xu N, Davis B, Wang YH, Talbot P. Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reprod Toxicol*, 2012, 34, 529-537.
23. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, Holguin F, Hong Y, Luepker RV, Mittleman MA. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2010, 121, 2331-2378.
24. Pope CA 3rd, Burnett RT, Krewski D, Jerrett M, Shi Y, Calle EE, Thun MJ. Cardiovascular mortality and exposure to airborne fine particulate matter and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationship. *Circulation*, 2009, 120, 941-948.
25. Fuoco FC, Buonanno G, Stabile L, Vigo P. Influential parameters on particle concentration and size distribution in the mainstream of e-cigarettes. *Environ Pollut*, 2014, 184, 523-529.
26. Zhang Y, Sumner W, Chen DR. In vitro particle size distributions in electronic and conventional cigarette aerosols suggest comparable deposition patterns. *Nicotine Tob Res*, 2013, 15, 501-508.
27. Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S, Talbot P. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PLoS One*, 2013, 8, 579-587.