

## PULMONOLOGIA

# Jak pomóc choremu na POChP, który

Na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) choruje w Polsce blisko 2 mln ludzi. Takie są dane Ministerstwa Zdrowia. Duża część z nich to palacze, bo POChP rozwija się nawet u 50 proc. osób uzależnionych od nikotyny. I chociaż rzucenie palenia powinno być dla nich priorytetem, ogromnej większości nie udaje się skutecznie zerwać z nałogiem mimo wielokrotnych prób.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc rozwija się podstępnie przez wiele lat i we wczesnym stadium nie daje żadnych objawów. Pierwszym symptomem jest kaszel, który początkowo jest lekceważony przez palaczy papierosów. Właściwa diagnostyka rozpoczyna się dopiero w momencie, kiedy chory zgłasza się do lekarza z powodu duszności podczas czynności, które wcześniej wykonywał bez trudu. Niestety u dużej części chorych duszność podczas wysiłku pojawia się dopiero w zaawansowanym stadium POChP.

Do charakterystycznych objawów POChP zalicza się: trudności z oddychaniem, kaszel produktywny, ogólne osłabienie, świsty oddechowe, duszność wysiłkową, a następnie spoczynkową, częste infekcje dróg oddechowych, utratę masy ciała, bóle w okolicy klatki piersiowej, obrzęki podudzi. Objawy w trakcie choroby mogą się zaostrzać lub łagodnieć.

Zwykle POChP rozpoczyna się stanem zapalnym. Przewlekła reakcja zapalna obejmuje oskrzela, miąższ płuc oraz naczynia płucne. Ze stanu zapalnego wynikają stres oksydacyjny (substancje o działaniu oksydacyjnym znajdują się m.in. w dymie tytoniowym, są też wytwarzane przez komórki uczestniczące w procesie zapalnym w oskrzelach) oraz przewaga proteinaz nad antyproteinazami.

”

Zaledwie 25 proc. osób, u których zdiagnozowano POChP, z powodzeniem rzuca palenie papierosów

Wszystkie te czynniki przyczyniają się do powstawania nieodwracalnych zmian w obrębie dróg oddechowych. Dochodzi do bliznowacenia i włóknienia, co prowadzi do utraty funkcji płuc, a to z kolei do nadciśnienia płucnego skutkującego wystąpieniem przewlekłego serca płucnego. POChP zwiększa też ryzyko wystąpienia raka płuc i innych chorób przewlekłych.

## Mniej zaostrzeń w pandemii, ale...

W czasie pandemii liczba osób hospitalizowanych z powodu POChP jest mniejsza niż wcześniej, co może wynikać ze skuteczniejszej izolacji chorych. Wiadomo



z badań, że noszenie maseczek, dystans społeczny i częste mycie rąk przyczyniły się do redukcji ryzyka zaostrzeń tej choroby. Jednak nowe przypadki po prostu mogą nie być rozpoznawane przez utrudniony dostęp do spirometrii. Do tego lekarze podstawowej opieki zdrowotnej mają problemy z rozpoznaniem POChP. Często interpretują symptomy tej choroby jako objawy nawracających infekcji i w konse-

kwencji z opóźnieniem kierują pacjenta do pulmonologa.

Nie bez znaczenia jest fakt, że chorzy na POChP nie mają zbyt dużej wiedzy na temat swojej choroby. Bagatelizują objawy i często przypisują je np. procesowi szybszego starzenia się. Zwlekają z umówieniem wizyty u lekarza, co jest spowodowane lękiem przed diagnozą onkologiczną lub koniecznością rzucenia palenia. Konse-

kwencje palenia utożsamiane są wyłącznie z nowotworami płuc, co nie jest prawdą.

## Zaprzestanie palenia to podstawa leczenia

Bez wątpliwości główną przyczyną POChP w krajach rozwiniętych jest palenie tytoniu. Zwalczenie nałogu to najskuteczniejsza metoda zapobiegania i leczenia tej choroby. Jest to jednocześnie jedyna w pełni

## Program profilaktyki chorób odtytoniowych (w tym POChP)

Dla osób szczególnie narażonych na choroby odtytoniowe przygotowano program profilaktyki chorób odtytoniowych (w tym POChP). Cele programu to:

- zmniejszenie zachorowalności na schorzenia odtytoniowe, w tym ograniczenie zachorowalności, inwalidztwa i umieralności z powodu POChP poprzez kompleksowe działania edukacyjno-diagnostyczne i terapeutyczne w grupach wysokiego ryzyka,
- poprawa świadomości w zakresie szkodliwości palenia oraz metod zapobiegania i leczenia uzależnienia od tytoniu, w tym upowszechnienie wiedzy o POChP, czynnikach jej ryzyka oraz skutkach zdrowotnych i społecznych,

- wczesne wykrywanie POChP i innych chorób odtytoniowych oraz poprawa dostępności specjalistycznego leczenia uzależnienia od tytoniu i chorób płuc,
- poprawa skuteczności leczenia chorób odtytoniowych, przede wszystkim chorób układu oddechowego, układu krążenia i chorób nowotworowych.

Program profilaktyki chorób odtytoniowych (w tym POChP) realizują wybrane placówki POZ, które mają podpisaną w tym zakresie umowę z NFZ.

Więcej informacji na temat programu na stronie: <https://pacjent.gov.pl/program-profilaktyczny/program-profilaktyki-chorob-odtytoniowych>

# nie potrafi rzucić palenia

Iwona Kazimierska

poparta dowodami metoda pozwalająca na zahamowanie postępu choroby.

Jedno z badań pokazało, że u chorych na POChP w następstwie zaprzestania palenia tytoniu dochodzi do zmniejszenia: objawów choroby (90 proc.), stosowania tlenoterapii (69 proc.), dawkowania leków wziewnych (40 proc.) i liczby hospitalizacji (56 proc.).

Zaledwie 25 proc. osób, u których zdiagnozowano POChP, z powodzeniem rzuca palenie papierosów. Wielu chorych wraca do nałogu po krótkim okresie abstynencji nikotynowej. Nikotynizm jest bardzo silnym uzależnieniem – według danych *European Lung Foundation* tylko 5–10 proc. wszystkich prób rzucenia palenia kończy się sukcesem.

Pojawia się więc pytanie, dlaczego te osoby nadal palą. W przypadku uzależnienia od tytoniu działają swoiste mechanizmy fizjologiczne, związane z oddziaływaniem nikotyny na ośrodkowy układ nerwowy, oraz psychologiczne mechanizmy regulacyjne, zwłaszcza dotyczące procesów emocjonalno-motywacyjnych, poznawczych i zachowania. Zaprzestanie palenia i utrzymanie trwałej abstynencji nie jest łatwe, ponieważ jest to proces rozłożony w czasie. Wiele trudności na różnych jego etapach wynika ze specyfiki zespołu uzależnienia od tytoniu, który jest chorobą przewlekłą.

## Jeśli chory nie potrafi zerwać z nałogiem

Część ekspertów – choć to nadal kontrowersyjny pogląd – rekomenduje osobom uzależnionym od nikotyny rozwiązania alternatywne wobec palenia papierosów, w tym urządzenia wykorzystujące technologię podgrzewania tytoniu. Dostarczają one średnio o 90 proc. mniej szkodliwych substancji niż tradycyjne papierosy.



W czasie pandemii noszenie maseczek, dystans społeczny i częste mycie rąk przyczyniły się do redukcji ryzyka zaostrzeń POChP, jednak nowe przypadki mogą nie być rozpoznawane przez utrudniony dostęp do spirometrii

Urządzenia do podgrzewania tytoniu (*heated tobacco products* – HTP), znane również jako *heat-not-burn*, jak sama nazwa wskazuje, bazują nie na spalaniu tytoniu, lecz na jego podgrzewaniu. Przyrząd równomiernie podgrzewa wkład zawierający tytoń, wytwarzając aerozol. Tytoń jest pod-

## Statystyki

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest drugą, obok astmy oskrzelowej, przewlekłą chorobą układu oddechowego. Według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) cierpi na nią nawet 250 mln ludzi.

Jak podaje WHO, POChP jest już trzecią co do częstości przyczyną zgonów na świecie – odpowiada za 3,23 mln zgonów rocznie.

Dziewięć na dziesięć przypadków zachorowań jest skutkiem palenia tytoniu i narażenia na dym papierosowy. W Polsce POChP jest przyczyną średnio co piątego zgonu wśród osób palących papierosy.

Na POChP umiera rocznie ok. 15 tys. polskich palaczy.

grzewany do 350°C (spalanie w papierosie odbywa się w temperaturze nawet 800°C), dzięki czemu wdychany przez palacza aerozol ma inny skład niż dym papierosowy. Podgrzewacze zmniejszają narażenie na toksyny zawarte w dymie papierosowym. Powodują uwolnienie ok. 530 substancji, podczas gdy spalany tytoń ponad 6 tys.

Po wprowadzeniu HTP na rynku japońskim w 2016 r. zaobserwowano, że liczba osób hospitalizowanych z powodu zaostrzeń POChP oraz ostrej choroby niedokrwiennej serca była mniejsza od prognozowanej. Niezależne badania bazujące na danych sprzedażowych dowiodły także, że wskutek pojawienia się HTP sprzedaż tradycyjnych papierosów w Japonii zmniejszyła się pięciokrotnie w porównaniu z okresem sprzed dostępności tych produktów. Z roku na rok spadki te były dwucyfrowe, ponieważ japońscy palacze zastępowali papierosy wyrobami tytoniowymi do podgrzewania. Jednocześnie nie wzrosła liczba osób kupujących wyroby tytoniowe, co wskazuje na praktycznie zerową popularność tytoniu do podgrzewania wśród osób niepalących.

Obecnie w kilku państwach wykorzystuje się rozwiązania alternatywne dla papierosów. Palaczom, którzy nie zamierzają zerwać z nałogiem bądź nie odpowiadają na farmakoterapię, proponuje się tzw. terapie substytucyjne lub pomostowe – zastąpienie papierosów produktem bezdymnym. Uznaje się, że wpływ takich produktów na zdrowie, choć nadal szkodliwy, będzie relatywnie mniejszy niż wpływ dalszego palenia tradycyjnych papierosów. Najświeższym przykładem takiej polityki jest Wielka Brytania, gdzie Agencja Regulacji Leków i Produktów Opieki Zdrowotnej (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* – MHRA) zaktualizowała wytyczne, zezwalając, aby produkty bezdymne, które uzyskają licencje medyczne, mogły być przepisywane osobom chcącym zerwać z paleniem papierosów.

## Co pokazują badania

Zgodnie z wytycznymi Światowej Inicjatywy Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (*Global Initiative for Chronic*

*Obstructive Lung Disease*) złotym standardem w diagnozowaniu POChP i pomiarach postępów tej choroby są testy wydolnościowe płuc przeprowadzane w formie badań spirometrycznych, np. natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (*forced expiratory volume in one second* – FEV1) i natężona pojemność życiowa (*forced vital capacity* – FVC).

Badania pokazują, że dorośli palacze, którzy całkowicie zrezygnują z palenia papierosów na rzecz podgrzewania tytoniu, mogą być mniej narażeni na ryzyko rozwinięcia się i zaostrzony przebieg POChP niż ci, którzy kontynuują palenie. Raport Naczelnego Lekarza USA z 2020 r. na temat rzucania palenia potwierdził konsensus głoszący, że zaprzestanie palenia może zapobiec lub opóźnić uszkodzenie dróg oddechowych i spowolnić postęp POChP oraz jest jedynym sposobem redukcji spadku FEV1.

Z kolei w ramach Lung Health Study w randomizowanym badaniu klinicznym obejmującym ponad 5800 palaczy, u uczestników, którym udało się rzucić palenie, przez 5 lat obserwowano dalszy spadek FEV1, ale o połowę wolniejszy niż u tych, którzy nadal palili. Obniżone tempo spadku FEV1 u osób, które rzuciły palenie, zbliżyło się do tempa u osób niepalących. Korzystny efekt rzucenia palenia papierosów przez lata utrzymywał się na stałym poziomie i przełożył się na średnie zwiększenie szans na przeżycie na poziomie 14,5 roku.

Z kolei w 6-miesięcznym badaniu klinicznym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych palacze, którzy zastąpili tradycyjne papierosy systemem HTP, wykazywali znaczącą poprawę w zakresie punktów końcowych oceny ryzyka klinicznego, związanych m.in. z natlenieniem organizmu (zmniejszenie poziomu karboksyhemoglobiny), stanem zapalnym (zmniejszenie liczby WBC) oraz POChP (zwiększenie FEV1). Poziom przyjmowanej nikotyny pozostawał w ich przypadku jednak podobny jak w grupie palącej papierosy.

Również wyniki badania epidemiologicznego obejmującego populację Kazachstanu wykazały poprawę parametrów zdrowot-

nych u pacjentów z POChP już po roku obserwacji, wraz z poprawą parametrów oddechowych oraz czynności płuc. Wydolność oceniana za pomocą testu 6-minutowego marszu (6MWD) i parametry zespołu metabolicznego w większym stopniu uległy poprawie u osób stosujących HTP niż palących papierosy.

## Długoterminowe skutki zdrowotne stosowania HTP

Skutki zmniejszenia narażenia na czynniki toksyczne w przypadku stosowania HTP zostały zbadane również w niedawno opublikowanym 3-letnim badaniu kohortowym przeprowadzonym na palaczach z już



Urządzenia do podgrzewania tytoniu dostarczają średnio o 90 proc. mniej szkodliwych substancji niż tradycyjne papierosy

zdiagnozowaną POChP. Zespołem badaczy kierował prof. Ricardo Polosa z Uniwersytetu w Katanii.

Przez 3 lata monitorowano parametry zdrowotne chorych na POChP, którzy znacznie ograniczyli palenie papierosów lub w ogóle go zaprzestali po przejściu na HTP. Zmiany w liczbie codziennie wypalanych papierosów, rocznej częstości zaostrzeń choroby, wskaźnikach czynności płuc, wyniku kwestionariusza ciężkości POChP według oceny własnej pacjentów (wskaźnik CAT) i wyniku 6MWD w stosunku do wartości wyjściowych były mierzone u chorych na POChP stosujących HTP w 12., 24. i 36. miesiącu. Porównano je z grupą chorych na POChP dopasowanych pod względem wieku i płci, którzy nadal palili papierosy. Badacze zaobserwowali znaczne zmniejszenie średniej rocznej częstości zaostrzeń POChP. Ponadto we wszystkich trzech punktach czasowych w kohorcie HTP stwierdzono znaczną i klinicznie istotną poprawę wyników CAT i 6MWD. Nie zaobserwowano natomiast istotnych zmian u chorych na POChP, którzy nadal palili tradycyjne papierosy.

Przytoczone badanie jest pierwszym, w którym opisano długoterminowe skutki zdrowotne stosowania HTP u chorych na POChP. Redukcję objawów ze strony układu oddechowego, poprawę tolerancji wysiłku, jakości życia i zmniejszenie częstości zaostrzeń zaobserwowano u chorych na POChP, którzy powstrzymali się od palenia lub znacznie ograniczyli palenie papierosów dzięki stosowaniu HTP.

## PULMONOLOGIA

## Piśmiennictwo

1. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *Jama* 1994; 272: 1497-1505.
2. Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N. Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes. *J OEH* 2017; 39: 201-207.
3. Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, Bullen C, et al. Acute Effects of Heat-Not-Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR - VAPES) 2 Randomized Trial. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e010455.
4. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46: 11-29.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Health Effects of Cigarette Smoking (2020). [https://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/fact\\_sheets/health\\_effects/effects\\_cig\\_smoking/](https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/effects_cig_smoking/).
6. Eliasson B, Hjalmarson A, Kruse E, et al. Effect of smoking reduction and cessation on cardiovascular risk factors. *Nicotine Tob Res* 2001; 3: 249-255.
7. Gale N, McEwan M, Eldridge AC, et al. 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.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2020 (2020). <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
9. Hammett CJ, Prapavessis H, Baldi JC, et al. Variation in blood levels of inflammatory markers related and unrelated to smoking cessation in women. *Prev Cardiol* 2007; 10: 68-75.
10. Haziza C, de La Bourdonnaye G, Donelli A, et al. Favorable Changes in Biomarkers of Potential Harm to Reduce the Adverse Health Effects of Smoking in Smokers Switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2 for 3 Months (Part 2). *Nicotine Tob Res* 2020; 22: 549-559.
11. Haziza C, de La Bourdonnaye G, Donelli A, et al. Reduction in Exposure to Selected Harmful and Potentially Harmful Constituents Approaching Those Observed Upon Smoking Abstinence in Smokers Switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2 for 3 Months (Part 1). *Nicotine Tob Res* 2020; 22: 539-548.
12. Haziza C, de La Bourdonnaye G, Merlet S, et al. Assessment of the reduction in levels of exposure to harmful and potentially harmful constituents in Japanese subjects using a novel tobacco heating system compared with conventional cigarettes and smoking abstinence: A randomized controlled study in confinement. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 81: 489-499.
13. Haziza C, de La Bourdonnaye G, Skiada D, et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 8: 5-Day randomized reduced exposure clinical study in Poland. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 81 Suppl 2: S139-S150.
14. Lowe FJ, Gregg EO, McEwan M. Evaluation of biomarkers of exposure and potential harm in smokers, former smokers and never-smokers. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 311-320.
15. Lüdicke F, Ansari SM, Lama N, et al. Effects of Switching to a Heat-Not-Burn Tobacco Product on Biologically Relevant Biomarkers to Assess a Candidate Modified Risk Tobacco Product: A Randomized Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019; 28: 1934-1943.
16. Lüdicke F, Ansari SM, Lama N, et al. Effects of Switching to a Heat-Not-Burn Tobacco Product on Biologically Relevant Biomarkers to Assess a Candidate Modified Risk Tobacco Product: A Randomized Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019; 28: 1934-1943.
17. Lüdicke F, Picavet P, Baker G, et al. Effects of Switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2, Smoking Abstinence, or Continued Cigarette Smoking on Clinically Relevant Risk Markers: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Study in Sequential Confinement and Ambulatory Settings (Part 2). *Nicotine Tob Res* 2018; 20: 173-182.
18. Lüdicke F, Picavet P, Baker G, et al. Effects of Switching to the Tobacco Heating System 2.2 Menthol, Smoking Abstinence, or Continued Cigarette Smoking on Biomarkers of Exposure: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Study in Sequential Confinement and Ambulatory Settings (Part 1). *Nicotine Tob Res* 2018; 20: 161-172.
19. Lüdicke F, Picavet P, Baker G, et al. Effects of Switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2, Smoking Abstinence, or Continued Cigarette Smoking on Clinically Relevant Risk Markers: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Study in Sequential Confinement and Ambulatory Settings (Part 2). *Nicotine Tob Res* 2018; 20: 173-182.
20. Mallock N, Böss L, Burk R, et al. Levels of selected analytes in the emissions of "heat not burn" tobacco products that are relevant to assess human health risks. *Arch Toxicol* 2018; 92: 2145-2149.
21. McGrath TE, Wooten JB, Geoffrey Chan W, Hajaligol MR. Formation of polycyclic aromatic hydrocarbons from tobacco: the link between low temperature residual solid (char) and PAH formation. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 1039-1050.
22. National Health Service (NHS)-UK. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (2019). <https://www.nhs.uk/conditions/chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd/causes/>.
23. NICE Public Health Guidance. Tobacco: Harm Reduction Approaches to Smoking (2013). [https://www.ncscot.co.uk/publication\\_NICE\\_harm\\_reduction.php](https://www.ncscot.co.uk/publication_NICE_harm_reduction.php).
24. Oguogho A, Lupattelli G, Palumbo B, Sinzinger H. Isoprostanes quickly normalize after quitting cigarette smoking in healthy adults. *Vasa* 2000; 29: 103-105.
25. Oviedo A, Lebrun S, Kogel U, et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 6: 90-day OECD 413 rat inhalation study with systems toxicology endpoints demonstrates reduced exposure effects of a mentholated version compared with mentholated and non-mentholated cigarette smoke. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 81 Suppl 2: S93-S122.
26. Oviedo A, Lebrun S, Kogel U, et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 6: 90-day OECD 413 rat inhalation study with systems toxicology endpoints demonstrates reduced exposure effects of a mentholated version compared with mentholated and non-mentholated cigarette smoke. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 81 Suppl 2: S93-S122.
27. Phillips B, Szostak J, Titz B, et al. A six-month systems toxicology inhalation/cessation study in ApoE-/- mice to investigate cardiovascular and respiratory exposure effects of modified risk tobacco products, CHTP 1.2 and THS 2.2, compared with conventional cigarettes. *Food Chem Toxicol* 2019; 126: 113-141.
28. Phillips B, Veljkovic E, Boué S, et al. An 8-Month Systems Toxicology Inhalation/Cessation Study in Apoe-/- Mice to Investigate Cardiovascular and Respiratory Exposure Effects of a Candidate Modified Risk Tobacco Product, THS 2.2, Compared With Conventional Cigarettes. *Toxicol Sci* 2016; 149: 411-432.
29. Phillips B, Veljkovic E, Boué S, et al. An 8-Month Systems Toxicology Inhalation/Cessation Study in Apoe-/- Mice to Investigate Cardiovascular and Respiratory Exposure Effects of a Candidate Modified Risk Tobacco Product, THS 2.2, Compared With Conventional Cigarettes. *Toxicol Sci* 2016; 149: 411-432.
30. Pilz H, Oguogho A, Chehne F, et al. Quitting cigarette smoking results in a fast improvement of in vivo oxidation injury (determined via plasma, serum and urinary isoprostane). *Thromb Res* 2000; 99: 209-221.
31. Polosa R, Emma R, Cibella F, et al. Impact of exclusive e-cigarettes and heated tobacco products use on muco-ciliary clearance. *Ther Adv Respir Dis* 2021; 12: 20406223211035267.
32. Polosa R, Morjaria JB, Prosperini U, et al. Health outcomes in COPD smokers using heated tobacco products: a 3-year follow-up. *Intern Emerg Med* 2021; 16: 687-696.
33. Poussin C, Laurent A, Peitsch MC, et al. Systems toxicology-based assessment of the candidate modified risk tobacco product THS2.2 for the adhesion of monocytic cells to human coronary arterial endothelial cells. *Toxicology* 2016; 339: 73-86.
34. Rångemark C, Ciabattini G, Wennmalm A. Excretion of thromboxane metabolites in healthy women after cessation of smoking. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 777-782.
35. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733-743.
36. Schaller JP, Keller D, Poget L, et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 81 Suppl 2: S27-S47.
37. Sharman A, Nurmagambetov T. Changes in Respiratory Function and Physical Capacity among Smokers after Switching to IQOS: One Year Follow-Up. *Glob J Resp Care* 2020; 6: 22-29.
38. Tashkin DP. Smoking cessation in COPD: confronting the challenge. *Intern Emerg Med* 2021; 16: 545-547.
39. Tonstad S, Cowan JL. C-reactive protein as a predictor of disease in smokers and former smokers: a review. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1634-1641.
40. Wong ET, Kogel U, Veljkovic E, et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 4: 90-day OECD 413 rat inhalation study with systems toxicology endpoints demonstrates reduced exposure effects compared with cigarette smoke. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 81 Suppl 2: S59-S81.
41. Wong ET, Luettich K, Krishnan S, et al. Reduced Chronic Toxicity and Carcinogenicity in A/J Mice in Response to Life-Time Exposure to Aerosol from a Heated Tobacco Product Compared with Cigarette Smoke. *Toxicol Sci* 2020; 178: 44-70.
42. World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death – Factsheet 2018 (2018). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

