

Țigara electronică are vreun viitor în medicină?

**Florin Mihălțan,
Ioana Munteanu,
Ruxandra Ulmeanu,
Roxana Nemeș**

Institutul de Pneumoftiziologie
„Marius Nasta” București

Correspondență:
Dr. Florin Mihălțan,
Institutul de Pneumoftiziologie
„Marius Nasta”, Șos. Viilor 90,
sector 5, 050159 București,
e-mail: mihaltan@starnets.ro

Abstract

Does the electronic cigarette have a future in medicine?

The electronic cigarette is a subject of lively debate in the literature and the legislative. We will review the updates regarding progress on this issue by analyzing the device, the electronic cigarette composition, legislative issues and medical strategy. All will be analyzed in terms of the benefits, but also the immediate and remote consequences

Keywords: e-cigarette, law

Rezumat

Țigara electronică este un subiect cu vii dezbateri în literatura de specialitate, dar și pe plan legislativ. Noi vom trece în revistă noutățile legate de acest subiect, analizând progresele legate de device, de compoziția țigării electronice, de aspecte legislative și de strategie medicală. Toate vor fi analizate din punctul de vedere al beneficiilor, dar și al consecințelor imediate și la distanță
Cuvinte-cheie: țigara electronică, legislație

Sfârșitul anului 2013 și începutul anului 2014 a marcat o analiză în detaliu a țigării electronice (**figura 1**), realizată în principal de pneumologi. Primul articol pe care l-am scris în 2009 și care a fost, de fapt, primul din căutările pe Pub Med¹ a devenit desuet, după ce am revăzut o serie de materiale bibliografice, articole cu iz jurnalistic sau după ce am participat la un simpozion de succes organizat de Societatea de Pneumologie de Limbă Franceză la Marsilia, în ianuarie 2014, cu titlul „Țigara electronică - ce trebuie să știe pneumologul?”.

De ce trebuie să ne aplecăm cu mai multă atenție și fără idei preconcepute asupra țigării electronice? Pentru că sunt multe întrebări care au răspunsuri parțiale sau încă mai urmează să primească răspuns. Acest „vaporizator” are, din punct de vedere legislativ, o serie de restricții de abordare extrem de diferite, din Marea Britanie până în SUA și Europa, tehnologia fiind interzisă sau neavând un regim reglat juridic. De asemenea, nu există un consens între legiuitori, oameni de știință, fabricanți etc., nu este încă acceptat ca un „device” medical, nici ca un medicament care permite sevrajul etc., cu alte cuvinte – dacă ar fi să sintetizăm într-o singură frază – nu știm dacă este un lucru bun sau rău².

A. Aspecte legate de „device”

La capitolul alcătuirea instrumentului de administrare sau, așa cum numesc experții, anatomia țigării electronice (de unică folosință ori reîncărcabile cu rezervor reîncărcabil sau nu, cu rezervor sudat sau nu la atomizor etc.), avem în compoziție: o baterie, un cartuș și un atomizor. Bateria are acumulatori reîncărcabili cu cablu USB care, legați în serie câte doi, generează un vârf de 7 Volți (cantitatea de electricitate eliberată în funcție de dimensiunea modelului merge de la 150 mAh până la 3500, dar cele mai utilizabile sunt între 650-1300)³. Dispozitivul care adăpostește și stochează e-lichidele (poate fi sub formă de cartuș de silicon, polimetacrilat de metil sau metal inoxidabil sau de rezervor de polimetacrilat de metil, metal inoxidabil, pyrex sau polietile-

nă), fiind completat uneori cu un dispozitiv de captare a lichidului prin capilaritate (din silica, ceramică, țesut metalic, fibre de nylon etc. sau fibre de borosilicat) în contact cu sistemul de vaporizare. Atomizorul permite convertirea e-lichidului în vapori, simulând fumul de țigară și are o spirală cu o rezistență care încălzește (1,25-2,8 ohmi) din ce în ce mai des integrată în cartuș („cartomizer” sau „clearomizer”) și o microvalvă sensibilă la modificarea generată de inspir sau un contactor cu declanșare manuală, permițând alimentarea prin pila de atomizor⁴.

Țigara electronică, prin definiție, presupune un produs funcționând cu electricitate fără combustie, simulând actul de a fuma și eliberând particule fine de vapori sau fum artificial, vapori care pot fi (cu arome de tutun, mentă, fructe, ciocolată etc.) cu sau fără nicotină; dacă este corect fabricată și utilizată, are mai puține substanțe dăunătoare sănătății (fără particule solide, fără gudron, fără alte substanțe cancerigene, fără monoxid de carbon). Mai există și denumirea de **vaporizator personal**, pentru a se îndepărta de lumea tutunului, de „**electronic nicotine delivery system**” sau „**device**”, acoperind și alte produse înrudite țigării (ca pipa, „chicha” electronică) și de produs conținând nicotină altul decât tutunul (termen care, dacă se aprobă Directiva 18 a UE, va impune pentru toate aceste produse ce depășesc global cantitatea sau concentrația de nicotină o autorizație de punere pe piață). Pentru țigările electronice fără tutun sau nicotină, termenul este de **produse evocând fumatul**⁵. Se folosește, de asemenea, și termenul de **e-vapori** pentru a eticheta amestecul de gaz și picături de propilen glicol și de glicerol produse de țigările electronice. S-au înregistrat progrese în perfecționarea acestora, meritând numele de electronice, deși la debut nu păreau așa, având și un ecran care afișează consumul, ora, voltaje variabile pentru a schimba tipul de fum cu sisteme modulare sau integrate⁶. Principiul de funcționare este al unui dispozitiv inert, unde presiunea pe contactor sau inspirul declanșează procesul de producere a vaporului, care



FOTO: Shutterstock/ Marc Bruxelles (reprodus după V. Turk)

Figura 1. Vaporizator – țigară electronică

poate dura în funcție de dorința consumatorului sau există o microvalvă care declanșează procesul la câteva milisecunde de la momentul inspirului. Temperatura crește rapid până la 250 de grade la nivelul rezistenței de la baterie și se trece din stadiul lichid în cel gazos, formându-se ulterior un aerosol simulând fumul de țigară care lovește partea posterioară a faringelui („throat hit”) și în parte fiind absorbit mai profund de căile respiratorii (perfecționarea dispozitivelor a permis absorbția a mai mult de 50% din nicotină); fumătorul va trage de la câteva zeci până la câteva sute de pufuri. Presiunea necesară să declanșeze puful este de la 2,5 cm H₂O la 15 cm (presiunea medie declanșată de fumător este între 3-6,5 cm H₂O). Pot fi adăugate arome naturale din materii primare de origine vegetală sau animală sau artificiale prin sinteza chimică de produse care nu există și o serie de coloranți alimentari, aditivi ca alcoolul și apa.

Aromatizarea se poate face cu gust de tutun, de fructe sau altele diverse (mentă, cola, vanilie, caramel etc.) sau chiar cu aromă de cannabis. Există și arome care sunt toxice, precum: alfa azarona, putegon, cumarina etc. Dacă țigara electronică ar fi produs de tutun, agenții aditivi și aromatizanți nu ar putea fi incluși pe lista de aditivi autorizați pentru țigări; dacă ar fi medicament, nu ar putea fi incluși decât cei utilizați pentru medicațiile inhalatorii (în ambele cazuri nu se cunosc consecințele încălzirii unora dintre aceștia). Ca produs de consum curent, fabricanții au preferat difuzori de arome și arome alimentare⁵. Nu sunt studiați suficient solvenții și modi-

ficatorii de gust precum acetina, diacetina, ambrox și toxicitatea lor la temperaturi înalte. Pentru aroma de cafea la doze mari s-a găsit o ușoară toxicitate⁷. Dacă pentru aromele alimentare, propilen glicol ca produse alimentare există reglementări pentru aromele inhalate, propilen glicol și glicerol nu există astfel de reglementări directe decât de manipulare în cadrul profesional pentru ultimele două. Propilen glicolul folosit ca umectant de industria tutunului încorporat în filtru sau tutun era în primele țigări electronice singurul folosit pentru a crea efectul de fum. Inhalația acestuia pe termen lung la voluntari nu a adus decât o iritație ușoară a mucoasei nazale, a căilor respiratorii și a ochilor⁸. În ultimul timp s-a adăugat și glicerina vegetală sau glicerol care, la fel ca primul, nu este considerat toxic, cancerigen sau afectând reproducerea. Există puține țări care au impus o limită a expunerii în aerosoli. Astfel, pentru propilen glicol, American Industrial Hygiene Association a stabilit 10 mg/m³⁽⁹⁾, iar pentru glicerol în Belgia se impune limita de 10 mg/m³⁽¹⁰⁾. Repartiția propilen glicol/ glicerină este în anul 2013 de 80-20% sau de 70-30%⁵.

Nicotina din țigara electronică este mai simplu să fie extrasă din plantă decât să fie sintetizată și se vinde sub formă lichidă în fiole, bidoane, butelii, la o puritate de 99,8%⁵. Aici există însă un progres între formele de țigări produse până în 2009. Atunci, calitatea era proastă și conținutul cartușului era puțin controlat⁵ (având concentrații diferite de nicotină necontrolate chiar dacă era marcat ca fiind în cantități ușoare, medii, mari sau



Figura 2. Inhalator de Nicorette

fără), pe când în 2013 controalele au arătat concentrații apropiate de cele anunțate (nivelul produselor de degradare a nicotinei nedepășind 4,4%, iar jumătatea eșantioanelor fiind în normele farmaceutice¹¹). Din 2010, calitatea acestor țigări electronice s-a ameliorat în Franța⁵, iar nivelul de nicotină este între 0 \geq 20 mg/ml. ANSM (asociația franceză) cere fabricanților francezi ca produsul lor să nu atingă 20 mg/ml decât dacă este înregistrat ca medicament, iar nivelul maxim de cartuș propus este de 10 mg, în condițiile în care un pachet de țigări conține 200 mg de nicotină, iar fiecare țigară testată pe mașina-robot de fumat eliberează un maxim de 1 mg de nicotină per țigară¹². De aici și primele dileme ale experților francezi:

- dacă țigara electronică capătă statut de țigară, asta ar însemna să aibă 250-300 de pufuri ca un pachet de țigări, nicotina eliberată să fie de 20 mg în vaporii inhalați, iar cartușul să fie de 40 mg. În acest regim se vor folosi și arome alimentare și difuzori de arome, cu amendamentul că aceștia sunt inhalați și nu ingerați. Ca solvenți, ar trebui să se folosească acetina (monoacetat de gliceril) și diacetina (diacetat de gliceril) și ambrox, pentru care nu există studii în astfel de noi condiții inhalate;
- dacă devine medicament, nu ar trebui să existe o limită absolută a dozei, deoarece clinica permite determinarea celui mai bun dozaj (ca produs de consum, cum este acum, nu are voie să fie mai sus de 1 mg/ml); se caută în acest sens, de către Comisia Europeană, o clasare a țigaretii electronice în grupa produselor evocând fumatul. În Franța, nu are voie să depășească 20 mg/ml decât dacă devine medicament⁵. Uniunea Europeană, prin Directiva 18, obligă pentru produse care nu intră la categoria țigări sau medicamente această limită de nicotină de 0,1% (1 mg/ml; peste această limită, trebuie să aibă avertismente sanitare de substanțe veninoase). La capitolul impurități, ele reprezintă 1% din lichidele de țigară electronică, fiind constituite din: anatabină, norcotinina și anabasină, apoi din nitrosamine (de 500 de ori mai puțin decât în țigări și de 300 de ori mai puțin decât în „snus” suedez și echivalent cu ce e în medicamente), particule metalice de ordinul

nanoparticulelor la fel ca în țigări, arome (despre care se știe puțin legat de toxicitate), coloranți (la care s-a renunțat), antioxidanți (de tip coenzima Q10) sau conservanți (de tip paraben), medicamente (Sildenafil, Rimonabant - interzise în Europa) și alcool (rareori peste 4%). Nu ar trebui, în același timp, să conțină decât aditivi autorizați și certificați prin studiu ca fiind lipsiți de nocivitate prin studii.

Alte modificări în țigara electronică

Sunt o serie de substanțe apropiate nicotinei care ajung aici în momentul extracției nicotinei din planta de tutun, precum anatabina, norcotinina și anabasină (aceasta fiind activă pe sistemul nervos central și testată în boala Alzheimer)⁵. Nitrosaminele, care sunt substanțe cancerigene recunoscute, sunt la un nivel de 500 de ori mai mic decât în țigară, iar particulele metalice au fost la nivel de nanoparticule și la aceeași concentrație ca în țigară; tentativele de a folosi coloranți au eșuat, toxicitatea aromelor inhalate și încălzite este puțin cunoscută și mai există la unele produse antioxidanți de tip coenzima Q10, conservanți de tip paraben. Adăugarea de medicamente este interzisă (s-a încercat cu sildenafil și rimonabant), iar nivelul de alcool, după norme, trebuie să fie sub 1%.

Efectele nocive ale țigării electronice asupra organismului uman

După cercetări repetate⁵, s-a constatat că în vaporii de la țigara electronică nu există nici un produs cancerigen probabil sau cert. Ajungerea rapidă a vaporilor în faringele posterior provoacă un „hit” (o lovitură la acest nivel), relatându-se apariția tusei la o treime din pacienți (tuse pusă și pe seama recăpătării sensibilității bronșiilor). Nu s-a demonstrat creșterea riscului de infecții respiratorii. Raportul VEMS/CV scade cu 7,2% după o țigară și cu 3% după o țigară electronică⁵. Recomandarea este de a nu se adăuga uleiuri parfumate, deoarece s-au raportat două cazuri de pneumonie lipidică⁵. Efectul pe potențare a aterosclerozei mai trebuie studiat și nu există nici o legătură cu riscul de tromboză. S-a mai demonstrat și o ușoară creștere a pulsului, o creștere a presiunii arteriale diastolice (de 4% - foarte

discretă), o prezență a nicotinei ca un „shot“ cerebral, la 30 de secunde, cu o ameliorare a memoriei la abstenenței de 12 ore⁵. Pentru schizofrenici, se dovedește utilă celor care sunt mari fumători. Lipsesc studiile legate de efectele la gravide și făt și cele legate de efectele biologice, în principal cele privind factorii proinflamatori nu sunt bine cunoscute.

Potențialul adictiv al țigării electronice este discutat în trei situații: țigara electronică folosită ca factor de diminuare și în final de sevraj, ca substitut comportamental sau ca factor de întreținere a dependenței. Puterea adictivă a țigării electronice nedovedită încă (se impun studii largi) este dată de puterea adictivă a nicotinei, de cinetica sa, de persoanele care o consumă, de locul pe care-l ocupă produsul în societate, de publicitatea legată de produs. Lipsa datelor legate de cinetica produsului face ca să nu se poată răspunde clar dacă există riscul de menținere a dependenței. Se consideră că se apropie de cel al substituenților de nicotină orali.

Ce deosebește țigara electronică de inhalatorul de Nicorette și țigară?

Pentru a cupa sindromul de sevraj, o țigară are nevoie de 5 minute, iar un inhalator de Nicorette, de 20 de minute. Dacă se compară țigara electronică cu țigara tradițională și cu inhalatorul de Nicorette (A, de 10 mg) se constată că, din punct de vedere al timpului de acoperire a nevoii, țigara electronică se situează între cea tradițională (5 minute) și inhalatorul de Nicorette (25 de minute) și cu mai puține efecte secundare decât inhalatorul de Nicorette¹³.

B. Aspecte legislative

Abordarea legislativă a țigării electronice fluctuează în funcție de țară, de la interdicția totală la absența vreunei reglementări. Evoluția rapidă a fenomenului a stârnit o multitudine de îngrijorări din partea comunității sanitare, a industriei farmaceutice, guvernelor etc. Temerea este că va încuraja consumul de nicotină, va perpetua adicția, diminuând tendința de sevraj, subminând politicile de control al tabagismului. Comisia Europeană a limitat în draftul inițial conținutul de nicotină la 4 mg per ml de lichid, ulterior s-a încercat reglementarea acestuia, în 2013 (să nu aibă mai mult de 30 ml per ml, să poarte avertismentele de sănătate și să nu se vândă celor sub 18 ani¹⁴). De asemenea, producătorii ar trebui să marcheze ingredientele cunoscute și regulile aplicabile să fie aceleași ca pentru țigări. Trecerea la produs medical ar putea să crească prețul țigării electronice, iar aceasta să devină mai scumpă decât țigara și acest element ar permite continuarea fumatului clasic. Concomitent, se impune reglarea vânzării pe Internet. Marea Britanie a propus deja trecerea la reglementările de produs medical¹⁵, pe când Australia consideră că nu mai merită introdus acest produs, deoarece prin legislație au făcut deja progrese în scăderea prevalenței fumatului. FDA are tendința de a regla aceste produse ca făcute și derivate din tutun, sub numele de „Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act“, până se

va ajunge cu ele la scopurile terapeutice¹⁵. Se tinde ca restricțiile să fie aceleași ca pentru produsele medicinale, fără a se întreba și consumatorii care sunt mai preocupați de siguranța acestora. Majoritatea acestora aleg țigările electronice cu conținut de nicotină de peste 12 mg per ml¹⁶. Ei preferă formele cu conținut înalt de nicotină. Accesul la arome este, de asemenea, un element important în alegere: 39% preferă aroma de tutun¹⁷ și doar 27% consideră că aroma nu a influențat continuarea folosirii țigării electronice¹⁸. Se impun studii detaliate legate de posibilele consecințe ale acestora, pentru a selecta cea mai bună opțiune pentru sănătatea publică. FDA își propune ca deciziile viitoare să se facă doar pe baze științifice.

C. Aspecte medicale

Există o dihotomie care se află în mijlocul dezbaterilor: este o alternativă sănătoasă a țigării convenționale și un instrument de a ajuta populația să întrerupă fumatul sau o nouă cale de a face individul să fie dependent de nicotină, care nu s-a bucurat de foarte multe cercetări pentru a vedea dacă are riscuri potențiale pentru sănătate². Deși există presiuni din partea unor producători de licențiere ca produse medicale, Uniunea Europeană refuză prin noile directive acest lucru. Multe opinii sunt în defavoarea țigării electronice – după părerea acestora, renormalizează fumatul (relansează fumatul)¹⁹. Vaporizatorul a devenit extrem de popular în școlile din SUA și există temerea că ar putea facilita trecerea copiilor spre fumatul adevărat²⁰. Datele studiului NYTS 2011-2012 pe bază de chestionar arată că²¹ într-un an a crescut utilizarea de la 3,3% la 6,8% la cei din clasele VI-XII ($p < 0.05$; mai mult de o zi din 30), de la 1,1% la 2,1% ($p < 0.05$) folosirea curentă a țigării electronice și a acesteia și a țigării convenționale de la 0,8% la 1,6% ($p < 0,05$). În 2012, dintre cei care foloseau curent țigara electronică, 76,3% utilizau și țigara convențională. La studenți, a crescut de la 4,7% la 10% (mai mult de o zi din 30) și de la 1,5% la 2,8% cei cu folosire curentă, 80,5% dintre ei folosind și țigări convenționale. Practic, așa cum arată datele, folosirea și experimentarea țigărilor electronice s-a dublat ca frecvență la școlarii și studenții americani, fapt care constituie un motiv de îngrijorare.

Toate aceste consecințe trebuie puse în balanță cu efectele la fumătorii care se lasă sau doresc să se lase de această țigară convențională în favoarea țigării electronice. Un grup de 15 cercetători a propus, într-o scrisoare deschisă către Comisia de Sănătate a UE, un plan de limitare a nivelului de nicotină din țigara electronică care ar putea preveni utilizarea de către fumători a acestei forme de vaporizator²². Dacă limita propusă este 20 mg per ml, propunerea oamenilor de știință este de 50 mg, ca să fie mai aproape de o țigară reală și a deveni, astfel, mai dorită de marii fumători, care ar obține suficientă nicotină. Studii clinice reale de utilizare a țigării electronice ca alternativă de sevraj sunt însă rare. Practic, unul singur²³, făcut ca la carte, pe trei brațe, în Noua Zeelandă, pe 657 de adulți, tratați fie cu „patch“



Figura 3. Ploom

de nicotină, fie cu țigară electronică cu nicotină sau pe țigară electronică placebo, arată după 3 luni de intervenție și 3 luni adiționale de supraveghere că ratele de sevraj la 6 luni au fost similare cu cele ale patch-ului, cu 5,8%, 7,3% și respectiv 4,1%, iar grupul cu țigaretă electronică cu nicotină a avut o mai mare aderență (78% versus 46% la patch). Alte studii ulterioare nu au avut ca obiectiv sevrajul și au testat doar reacția față de țigara electronică a fumătorului și astfel ele nu au putut fi luate în considerare pentru recomandarea de produs de sevraj.

Faptul că Marea Britanie va licenția ca medicament în 2016 aceste țigări electronice, cu reanaliza anuală a regulamentelor pentru acestea, dovedește cât de scindată este lumea medicală când este vorba de aceste produse. Este clar că a venit momentul de a decide, cu atât mai mult, cu cât nici industria tutunului nu stă pe loc și a început să copieze țigara electronică, printr-un vaporizator de tutun care se numește „ploom” și care este un produs de tutun (figura 3), dar, așa cum spun experții, păstrând nocivitatea țigării. Progresele în dezvoltarea țigării electronice sunt reale. Rămâne doar conturarea pe viitor a indicațiilor în sevrajul și sprijinul marilor fumători. ■

Bibliografie

- Mihăițan F. Țigara electronică - o noutate? *Pneumologia* 2009, vol 58, nr 2, 127-128.
- Turk V. Europe Is All Confused About What E-Cigs Actually Are - <http://motherboard.vice.com/blog/europe-is-all-confused-about-what-e-cigs-actually-are>, 2013.
- <http://www.planetofthevapes.co.uk/forums/showthread.php/12852-What-is-a-mod>
- <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/a8/EGo-Wedelstahldoppel.png>
- Rapport et avis d'experts sur l'e-cigarette-OFT mai 2013
- www.e-cig.com/shopping/shopcontent.asp?type>About
- www.absolut-vapor.com/ecigarette/Flavour_Art%20_%20Abolut%20Vapor.pdf
- <http://www.inrs.fr/accueil/dms/inrs/FicheToxicologique/TI-FT-226/ft226.pdf>
- www.usp.org/about-usp
- www.emploi.belgique.be/WorkArea/showcontent.aspx?id=2162
- Etter JF, Zather E, Svensson S. Analysis of refill liquids for electronic cigarettes. *Addiction* 2013 (a paraitre).
- www.sante.gouv.fr/point-d-information-sur-les-cigarettes-electroniques.html
- Bullen C, McRobbie H, Thornley S, Glover M, Lin R, Laugesen M. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomized cross-over trial. *Tob Control*. 2010 Apr; 19(2):98-103.
- European Parliament (2013). Amendments adopted by the European Parliament on 8 October 2013 on the proposal for a directive of the European Parliament and of the Council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States concerning the manufacture, presentation and sale of tobacco and related products. Available at: www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=TA&language=EN&reference=P7-TA-2013-398 (accessed 8 October 2013).
- Saitta D, Ferro G.A, Polosa R. Achieving appropriate regulations for electronic cigarettes. *Ther Adv Chronic Dis*. Mar 2014; 5(2): 50-61.
- Foulds J, Veldheer S, Berg A. Electronic cigarettes (e-cigs): views of aficionados and clinical/public health perspectives. *Int J Clin Pract* 2011 Oct; 65: 1037-1042.
- Etter J, Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction* 2011; 106: 2017-2028.
- The Consumer Advocates for Smoke-free Alternatives Association (2010) Results of web-based survey, 2010. Available at: www.surveymonkey.com/sr.aspx?sm=HrpzL8PN5cP366RWhWvCTjggiZM_2b8yQJHfwE9UXRNhE_3d (accessed 10 August 2013).
- Neal M. E-Cigs Are Grooming a New Generation of Smokers - Motherboard 2013, sept 6.
- Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) CDC Report - Notes from the Field: Electronic Cigarette Use Among Middle and High School Students - United States, 2011-2012. *Weekly* September 6, 2013 / 62(35): 729-730.
- CDC. National Youth Tobacco Survey. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2013. Available at http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/surveys/nyts.
- Scientific Errors in the Tobacco Products Directive A letter sent by scientists to the European Union - Created on Friday, 17 January 2014, 11:47.
- Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013, volume 382, Issue 9905: 1629-37.