С.Л. Бабак*, М.В. Горбунова, А.Г. Малявин,
И.В. Шашенков

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова», Минздрава России, Москва, Россия

КОНЦЕПЦИЯ СНИЖЕНИЯ ВРЕДА ОТ ТАБАКА: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ

S.L. Babak*, M.V. Gorbunova, A.G. Malyavin, I.V. Shashenkov

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

The Concept of Harm Reduction from Tobacco: Past, Present, Future

Резюме

Концепция «снижения вреда от табака» (СВОТ) является темой для дискуссии в контексте международной борьбы против употребления любых видов табака. Такая концепция предполагает предоставление потребляющим табак лицам, которые не могут или не желают прекратить табакокурение или потребление других видов табака (нюхательный, жевательный), менее вредную табачную продукцию с модифицированным риском (ТПМР) для дальнейшего употребления. Скептицизм в отношении СВОТ огромен и связан с негативным опытом табачных компаний по выпуску сигарет с низким содержанием табачных смол/никотина, которые должны были иметь существенно более низкие риски для здоровья чем обычные сигареты. Парадоксально, но именно такой опыт послужил трамплином к росту числа табачных изделий, которые потенциально обладают свойствами ТПМР. Более того, некоторые члены антитабачной коалиции, включая ВОЗ, рассматривают переход табакокурльщиков на ТПМР как стратегию с большим потенциалом. Однако, Европейская группа специалистов считает, что стратегия СВОТ не работает и приведёт к привыканию к табаку ещё одного поколения молодых лиц. В этой статье мы подвергли критическому анализу историю прошлого и настоящего табачных изделий, мифы и противоречия вокруг них. Мы постарались максимально объективно оценить современную концепцию СВОТ, обладающую высоким потенциалом к реальному сокращению числа смертей, связанных с табакокурением.

Ключевые слова: *снижение вреда от табака, СВОТ, табачная продукция с модифицированным риском, ТПМР, табакокурение*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 05.07.2021 г.

Принята к публикации 10.11.2021 г.

Для цитирования: Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г. и др. КОНЦЕПЦИЯ СНИЖЕНИЯ ВРЕДА ОТ ТАБАКА: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(6): 405-415. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-6-405-415

Abstract

The concept of tobacco harm reduction (THR) is a speculative and controversial topic in the context of the international battle against the use of all types of tobacco. This concept involves providing tobacco users who are unable or unwilling to quit smoking or using other types of tobacco (snuff, chewing), with modified risk tobacco product (MRTP) for continued use. Skepticism about THR is huge and is associated with the negative experience of tobacco companies to produce cigarettes with a low content of tobacco tar/nicotine, which should have had significantly lower health risks than conventional cigarettes. Paradoxically, such an experience served as a springboard to an increase in the number of tobacco products that potentially have the properties of MRTP. Moreover, some members of the anti-smoking coalition, including WHO, consider the transition of tobacco smokers to MRTP as a strategy with great potential. However, the European Group of Experts believes that the MRTP strategy does not work and will lead to another generation of young people getting used to tobacco. In this article, we have critically analyzed the history of the past and present of tobacco products, myths and contradictions around them. We have tried to evaluate the modern concept of S THR as objectively as possible, which has a high potential for a real reduction in the number of deaths associated with smoking.

Key words: *tobacco harm reduction, THR, modified risk tobacco product, MRTP, tobacco smoking*

*Контакты: Сергей Львович Бабак, e-mail: sergbabak@mail.ru

*Contacts: Sergei L. Babak, e-mail: sergbabak@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-1220>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 05.07.2021

Accepted for publication on 10.11.2021

For citation: Babak S.L., Gorbunova M.V., Malyavin A.G. et al. The Concept of Harm Reduction from Tobacco: Past, Present, Future. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(6): 405-415. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-6-405-415

ENDS — эффективность электронных систем доставки никотина (от англ. Electronic Nicotine Delivery System), ERS — Европейское респираторное общество, FDA — Food and Drug Administration, PMTA — отбор табачной продукции (от англ. premarket tobacco product application — PMTA), THS — системы нагревания табака (от англ. tobacco heating system — THS), РКБТ — Рамочная конвенция Всемирной организации здравоохранения по борьбе против табака, СВОТ — снижение вреда от табака, ТПМР — табачная продукция с модифицированным риском

Введение

В настоящее время на нашей планете проживает около 1,3 миллиарда табакокурильщиков, из которых 6 миллионов ежегодно умирает от курения сигарет и других горючих табачных веществ. Только в США такой «табачный ландшафт» является причиной 480 000 смертей в год, приводит к 16 миллионам случаев вызванных табаком заболеваний, сокращает продолжительность жизни курильщиков на 10 лет [1, 2]. Более того, анализ текущего «табачного сценария» выявил что высокие затраты (бремя болезни) по причине смертей и заболеваний от употребления табака, могут быть существенно уменьшены мерами по прекращению повсеместного табакокурения [3]. Существуют эффективные стратегии борьбы против табакокурения, такие как повышение цен на сигареты и табачную продукцию в целом, информационные кампании против табакокурения в средствах массовой информации, запреты на курение табака в общественных местах и на работе, предоставление доступных научно обоснованных медицинских методов отказа от табакокурения. Такие меры способствовали существенно и достоверному сокращению курения сигарет. Тем не менее, роль и значение таких программ в концепции «снижения вреда от табака и сжигаемых табачных изделий» до настоящего времени вызывает многочисленные дискуссии [4].

Напомним, что концепция «снижение вреда от табака» (СВОТ) предусматривает «сведение к минимуму вреда, общей смертности и заболеваемости среди употребляющих табак лиц без полного отказа их от употребления табака и никотина» [5]. Это означает, что СВОТ признает отказ/воздержание от табака «необходимым и достижимым результатом», оставляя «окно возможностей» для альтернативных способов снижения вреда в случае пациентов, которые никогда не смогут прекратить потребление табака. Более того, СВОТ не имеет никаких преимуществ или приоритета над мерами полного отказа/воздержания от употребления табака. Фактически, концепция СВОТ направлена на соблюдение некоторых прав человека, когда пациентам с табачной зависимостью предоставляется табачная продукция с модифицированным риском (ТПМР) [5, 6]. СВОТ скорее является мерой социальной справедливости,

потенциально устраняющей медицинское и социальное неравенство между здоровыми и табакозависимыми лицами. Например, табачная зависимость среди лиц «ниже уровня бедности» или имеющих низкий уровень образования, многократно выше, чем среди населения в целом [7]. Такая социальная группа (бедность) чаще курит, имеет высокую табачную зависимость, чаще предпринимает попытку бросить курить с крайне низким шансом успеха. Эти социальная группа имеет более высокий риск развития рака лёгких по сравнению с лицами с высоким доходом и образованием. Аналогичный сценарий наблюдается среди табакокурильщиков с психическими заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа (СД2) [8].

Учитывая высокую распространённость табакокурения и практические трудности с достижением полного отказа от употребления табака, доступ к ТПМР пациентов с табачной зависимостью может стать альтернативной стратегией к сокращению рисков ухудшения здоровья. Тем не менее, роль СВОВ в борьбе против употребления табака является малопонятной, спорной и дискуссионной. В настоящем аналитическом обзоре мы постарались подвергнуть анализу историю прошлого и настоящего табачных изделий, современные концепции СВОВ, мифы и противоречия вокруг них, а также наиболее перспективные подходы реализации концепции в отношении пациентов с табачной зависимостью, обладающих высоким потенциалом к реальному сокращению числа смертей, связанных с табакокурением.

1. Эволюция табачной продукции с модифицированным риском

Большой скептицизм в отношении концепции СВОВ подпитывается негативным опытом использования сигарет с низким содержанием смолы/никотина. Впервые в 1964 году после выхода официального медицинского доклада, связывающего табакокурение с рядом смертельных болезней, возникла серьёзная озабоченность среди разных социальных групп (богатых и бедных) в отношении рисков для здоровья [9].

Тогда же производители сигарет проявили неподдельный интерес к «безопасной сигарете». Более того, выходит научная публикация о токсичности сигареты, связывающая уровень смолы/никотина и число выкуренных сигарет с образованием злокачественных опухолей/рака лёгкого [10]. Эти исследования показали, что риск для здоровья курильщика существенно снизится если в сигаретах будет меньше смолы и никотина. В след за этим, Федеральная торговая палата США одобрила тестирование уровня смолы/никотина в сигаретах с помощью «курительных машин», использующих «стандартизованные параметры курения». После чего, многие табачные компании начали выпуск и активную продажу сигарет с низким выходом смолы и никотина. Трудно поверить, но табакокурильщикам, заботящимся о своём здоровье, рекомендовалось переключатся на употребление «специальных сигарет», а не бросать курить! [11]. Лозунгами того времени стали: «КУРИТЬ НУЖНО ПРАВИЛЬНО: КУРИТЕ ТОЛЬКО ЛЁГКИЕ СИГАРЕТЫ!», а курильщиками изображались спортивные весёлые люди на фоне светлых пейзажей и имеющие прекрасное здоровье. Более того, для обозначения «СПЕЦИАЛЬНЫХ СИГАРЕТ» стали использоваться такие обозначения табачной продукции как «лёгкие», «ультра лёгкие», «мягкие», «нулевые» [12].

С накоплением научных знаний о вреде табака для здоровья был окончательно развеян миф о том, что сигареты с низким содержанием смолы/никотина по сравнению с «традиционной» сигаретой способны снижать риски онкологических заболеваний и смертей среди табакокурящих лиц. Было установлено, что снижение уровня табачных смол/никотина, определяемое посредством «курительных машин», достигалось только конструктивными особенностями сигареты, а не истинным снижением уровня смолы/никотина в табачном наполнителе. Например, дополнительная вентиляция сигаретного фильтра и добавление специальных отверстий для разбавления дыма стали преобладающими методами уменьшения «табачной нагрузки» [13]. Однако, такие «вентилируемые фильтры» изменили поведение курильщиков, сформировав новую «компенсаторную технику курения». Фактически она позволяла достигать высоких уровней «табачного воздействия» посредством увеличения времени затяжки, блокирования в момент вдоха-затяжки вентиляционных отверстий, а также за счёт увеличения числа выкуриваемых в день сигарет [14]. В результате, ожидаемое уменьшение рисков для здоровья курильщиков не коррелировало с рассчитанным в «курительных машин» [15]. Возможно, что именно «вентилируемые фильтры» сигарет способствовала росту случаев периферического рака лёгких (аденокарциномы) за счёт глубокого вдыхания курильщиком токсичных химических веществ и/или повышенной мутагенности табачного дыма из-за особенностей горения сигареты с вентилируемым фильтром [16].

Громкий скандал разразился в 2006 году, когда Министерство юстиции США возбудило уголовное

преследование о рэкетистве и мошенничестве против ряда табачных компаний. В окончательном заключении судья Глэдис Кесслер огласила, что табачные компании умышленно обманывали общественность. Как установил суд, табачные компании десятки лет производили сигареты с низким содержанием смол/никотина заранее зная, что «лёгкие», «ультра лёгкие», «мягкие», «нулевые» не приносят никакой пользы здоровью курильщика в сравнении с обычной сигаретой. Тем не менее, они внушали курильщикам и заставляли их верить в то, что именно такие сигареты являются средством снижения негативных последствий курения для здоровья, а значит могут быть альтернативой полного отказа/воздержания от табакокурения [17]. Позднее Федеральная торговая палата США (2008) полностью удалила указание уровня смол/никотина на сигаретных пачках, вводящие в заблуждение курящих лиц. Окончательно, в 2010 году управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) (от англ. Food and Drug Administration, FDA) в соответствии с законом «О предотвращении курения в семье и борьбе против табака» (от англ. Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act — FSPTCA) запретило использовать сообщающие о низком риске для здоровья курильщика маркировки на сигаретных пачках или в рекламе, включая маркировку «лёгкие», «ультра лёгкие», «мягкие», «нулевые». Тем не менее, табачные компании и сейчас используют цвета (например, серебро, золото) для обозначения особой изысканности продукции, а также термины «тонкая» или «мягкая», увековечивающие заблуждения о низком вреде сигареты для здоровья курильщика [18].

В контексте СВOT интерес представляет публикация профессора Майкла Рассела (Великобритания) призывающая снижать в сигарете содержание смол, но сохранять умеренный уровень никотина. По мнению Майка Рассела: «люди курят ради никотина, а умирают от табачной смолы. Более того, пока в «сигаретной затяжке» присутствует достаточное количество никотина, курильщики смогут легко переносить снижение до нуля любых других вредных компонентов» [19]. В серии экспериментов такой подход избавлял табакoзависимых лиц от сигарет и способствовал прекращению табакокурения [20]. Эта «простая идея» была подхвачена в 1990-х годах рядом табачных компаний, ориентированных на табакокурящих пациентов с высокой озабоченностью в отношении своего здоровья, через выпуск специальной продукции, потенциально снижающей вред. К ним относят: сигареты для «премиум вкуса» с «пониженным содержанием канцерогенов» и высоким уровнем никотина, сигареты с «пониженным уровнем никотина» и без никотиновых сигарет, для «свободы от никотина», а также разнообразные системы негорючего табака. Очевидно, что такие табачные продукты никак не влияют на снижение вреда для здоровья табакoзависимых пациентов [16].

Интерес представляют опубликованные в Швеции (1994) данные о снижении вреда для здоровья лиц,

употребляющих снюс. «СНЮС» — особый вид не сжигаемого табачного продукта в форме маленького пакетика с измельчённым и увлажнённым табаком для размещения его между верхней губой и десной на продолжительное время (30 — 60 минут). Никотин из табака всасывается/поступает в организм через ротовую полость. Снижение вреда связывалось с низким содержанием в снюсе табакоспецифичных нитрозаминов (от англ. tobacco-specific nitrosamines, TSNA) и других токсикантов/вредных веществ [21]. Исследование продемонстрировало, что среди шведов мужчин употребляющих снюс происходит резкое снижение курения сигарет, уменьшается заболеваемость раком лёгких и инфарктом миокарда. Кроме того, частота возврата к курению сигарет у лиц, употребляющих снюс, достоверно ниже, чем среди бросивших курить [22]. По сравнению с другими странами Европейского союза, в настоящее время в Швеции, запретившей «сжигаемый табак», наблюдается самая низкая заболеваемость от употребления табака. Однако, Европейская комиссия по борьбе против табака серьёзно обеспокоена тем, что в Швеции общее употребление табака остаётся достаточно высоким, а СНЮС никак нельзя признать «безопасным табачным продуктом» [23]. «Шведский опыт» привёл к тому, что производители сигарет в США начали продавать продукты категории «СНЮС» (например, Camel Snus, Marlboro Snus) в качестве замены сигаретам в местах, где табакокурение запрещено или как средство отказа от табакокурения. Например, реклама «Camel Snus» состояла из заголовков: «Заморозь Огонь», «Обманите Старое Пламя», «Курильщики Нью-Йорка: поднимайтесь выше запретов!» или «Бар Друзей» [24].

2. Снижение вреда от табака: риски, выгоды, приемлемость

В соответствии законом США (FSPTCA, 2009) основные регулирующие полномочия в отношении стандартных сигарет, бездымного табака, альтернативных табачных изделий отданы FDA, основному регулятору СВОН в мире в настоящее время. Необходимо помнить, что появление новых табачных продуктов с различным уровнем риска вреда для здоровья табакокурильщиков скорее является желанием табачных компаний удержаться на рынке, чем реальным их стремлением улучшить концепцию СВОН [3]. Например, широкое распространение «электронной сигареты» сформировало раскол между теми, кто воспринимал эту технологию как обладающую потенциалом заменить традиционную сигарету и теми, кто признавал её как имеющую ещё больший вред для здоровья, чем сигарета. Кроме того, в период 2013 — 2014 гг. существовала общественная дискуссия относительно научно-обоснованного плана борьбы против употребления табака, предусматривающего максимальную пользу и минимальный вред для общественного здравоохранения. Несмотря на достигнутый консенсус относительно рисков для здоровья человека разнообразных систем доставки

никотина, основной вопрос остался без ответа. Вопрос был сформулирован так: «Следует ли спасать миллионы жизней табакозависимых пациентов (которые не могут прекратить употреблять) или лиц, которые не хотят прекратить употреблять табака, переключением их на табачную продукцию с модифицированным риском (ТПМР), или бороться за предотвращение пристрастия нового молодого поколения к никотину через абсолютный запрет на употребление любых видов табака?» (рис. 1) [25].

Медицинские эксперты, разделяющие позицию абсолютного и повсеместного запрета употребления любых форм табака, выражают серьёзные опасения и озабоченность тем, что ТПМР и электронные сигареты (e-cigarettes), статут проводниками к усилению использования молодёжью вредных для здоровья веществ и в соответствии с теорией «ШЛЮЗА» могут препятствовать попыткам табакозависимых пациентов прекратить употребление табака. Опасения оказались небеспочвенными. Проведённые исследования разных лет показали крайне противоречивые данные относительно эффективности электронных систем доставки никотина (ENDS) (от англ. Electronic Nicotine Delivery System — ENDS) как средств полного отказа от табакокурения [6, 14]. Тем не менее, FDA одобрила глобальный план регулирования никотина и табака, предусматривающий переключение табакозависимых пациентов на ТПМР, как дополнительной стратегии улучшения общественного здоровья [26].

Однако, позиция FDA (2019), как регулятора СВОН, с одной стороны предусматривает отмену ограничений в отношении ENDS с картриджами без ментола/табака

Рисунок 1. Схематическое изображение основной дилеммы концепции снижения вреда от табака (СВОН) Объяснение в тексте. (Адаптировано из: Hatsukami DK et al. Prev Med. 2020 Nov; 140: 106099)

Figure 1. Schematic representation of the main dilemma of the tobacco harm reduction concept (THR). The explanation is in the text. (Adapted from: Hatsukami DK et al. Prev Med. 2020 Nov; 140: 106099)

и дискриминации ароматизированных картриджей, а с другой стороны требует приоритетного внимания к предотвращению доступа несовершеннолетних к таким продуктам и их пропаганде среди несовершеннолетних. На ENDS не содержащих фруктовые ароматизаторы, запрет не распространяется, в случаях отсутствия пропаганды их использования среди несовершеннолетних. Это позволяет взрослым табакозависимым пациентам, желающим прекратить табакокурение, более эффективно использовать ароматизированные электронные сигареты. По заявлению министра здравоохранения и социальных служб США Алекса Азара: «приоритетное внимание должно уделяться предотвращению доступа несовершеннолетних к ENDS с соблюдением правильного баланса использования электронных сигарет у взрослых для прекращения табакокурения. Необходимо обеспечить соблюдение всех правил, гарантирующих что ENDS не приведут к формированию «никотиновой зависимости» у нашей молодёжи [28].

В тоже время, группа экспертов Европейского Респираторного Общества (ERS) (от англ. European Respiratory Society — ERS) аргументированно заявляют о том, что употребление ENDS (электронных сигарет) увеличивает число пациентов с тяжёлыми заболеваниями лёгких на 1600 случаев/год, из которых 34 случая закончились летальным исходом. Комитет по борьбе против табака Совета по защите прав потребителей ERS опубликовал документ с изложением семи основных аргументов ERS о несостоятельности концепции CBOT как общественной меры борьбы против употребления табака [29]. Рассмотрим их подробнее.

Аргумент 1: стратегия CBOT основана на ошибочных утверждениях о том, что табакокурельщики не могут или не хотят прекратить употребление табака. Наоборот, большинство из них не желают быть зависимыми от никотина и хотят прекратить табакокурение. Современные табакокурельщики выкуривают меньше сигарет, более мотивированы прекратить табакокурение и сообщают о меньшей зависимости от табака, чем ранее. Более того, в настоящее время существует медицинское лечение табачной зависимости, которое является безопасным и эффективным [30].

Аргумент 2: стратегия CBOT основана на плохо документированных данных о том, что ENDS высокоэффективны в качестве средства отказа от табакокурения. Доказано, что 80 % лиц прекративших табакокурение путём переключения на электронные сигареты, остаются зависимыми от никотина. Кроме того, длительное использование ENDS (более 3-х месяцев) уменьшает шансы пациентов воздержаться от никотина. Исследования бездымного табака в качестве средства прекращения табакокурения противоречивы и не показывают убедительных эффектов [31].

Аргумент 3: стратегия CBOT основана на ошибочных предположениях о том, что табакокурельщики полностью откажутся от традиционной сигареты, переключившись на ТПМР. Доказано, что 80 % перешедших на электронные сигареты пациентов, продолжают

курить традиционные сигареты. Кроме того, не существует достоверных данных о существенном сокращении выкуривания ими традиционных сигарет. Более того, «двойное употребление табака», становится наиболее распространённым среди табакозависимых пациентов, переключившихся на бездымный табак, что наносит двойной вред для здоровья таких пациентов [22].

Аргумент 4: стратегия CBOT основана на плохо документированных фактах низкого вреда и безопасности ENDS. В настоящее время нет ни одного доказательства безопасности ENDS. Наоборот, серия независимых исследований обнаруживает их потенциальный вред. Так, аэрозоли электронных сигарет могут вызвать острую эндотелиальную сосудистую дисфункцию и реактивный окислительный стресс. Кратковременные ингаляции через системы ENDS провоцируют обструкцию дыхательных путей, нарушают нормальный лёгочный гомеостаз. Вейп (облако, пар) электронных сигарет провоцирует у курящего лица кашель, хрипы, может спровоцировать удушье и приступ бронхиальной астмы [32].

Аргумент 5: даже если ENDS на первый взгляд кажутся менее вредными, чем обычные сигареты они абсолютно негативно влияют на общественное здоровье. Важно при оценке плюсов и минусов широкого распространения ENDS правильно учитывать их влияние на все группы населения, а не только на малочисленную группу табакокурельщиков. В целом, рассматривая вопрос с позиции формирования общественного здоровья, ENDS потенциально приучают к никотину новую генерацию (молодёжь) ранее вовлечённую в табакокурение, особенно детей и подростков, которым нравятся электронные сигареты со вкусом конфет или фруктов. Исследования показывают, что среди употребляющих электронные сигареты лиц, существенно возрастает риск раннего начала табакокурения и шансы возврата к курению традиционных сигарет. В этом контексте, использование бездымного табака значительно увеличивает вероятность переключения к традиционным сигаретам [33].

Аргумент 6: табакокурельщики рассматривают ENDS как жизнеспособную медицинскую альтернативу отказа от табака, что является фейком. Вот почему, они отказываются от профессиональных подходов и проверенного фармакологического лечения, что повышает число неудачных попыток прекращения употребления табака и компрометирует эффективность терапии табакозависимости [34].

Аргумент 7: стратегия CBOT основана на ошибочном утверждении о невозможности обуздания «табачной эпидемии». Напротив, самым большим успехом современного общественного здравоохранения является существенное сокращение числа табакокурельщиков именно благодаря мерам запрета на употребление табака. Так, в странах с активной борьбой и запретом на употребление табака наблюдается значительное и быстрое снижение распространённости табакокурельщиков и употребления табака в целом [1, 35].

Каков же вывод группы экспертов Европейского Респираторного Общества?

Во-первых, концепция CBOT основана на благом намерении (замысле) и на плохо документированных фактах и предположениях. Человеческие лёгкие созданы для того, чтобы дышать «чистым воздухом», а не «сниженным уровнем токсинов и канцерогенов», а человеческое тело не должно подвергаться зависимости от наркотиков, никотина, табака. Именно поэтому, более 40 Европейских стран запретили употребление любых ENDS [29].

Во-вторых, ERS не может рекомендовать любой модифицированный продукт, наносящий вред здоровью человека и его лёгким. Именно поэтому ERS решительно поддерживает Рамочную конвенцию Всемирной организации здравоохранения по борьбе против табака (РКБТ) — договор, принятый под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в качестве ответной меры на глобализацию «табачной эпидемии», который предусматривает регулирование всех видов табачных продуктов [29].

В-третьих, в настоящее время ERS не рассматривает концепцию CBOT как альтернативу стратегии полного отказа от употребления табака, даже для табакозависимых пациентов, как главной доктрины улучшение общественного здоровья [29].

3. Снижение вреда от табака: современная перспектива

Несмотря на различия в подходах к «снижению вреда от табака» (CBOT) со стороны FDA и ERS, концепция CBOT имеет право на жизнь как мера социальной справедливости в отношении пациентов с никотиновой и табакозависимостью (которые не могут прекратить табакокурение), испытывающих наибольшее медицинское и социальное неравенство. Переключение их на современные высокотехнологичные продукты с уменьшенным содержанием никотина, смол, продуктов горения табака открывает реальное «окно возможностей» в сохранении ими срока дожития [36]. Например, переключение табакокурильщиков со стажем более 10 лет на сигареты с низким и крайне низким содержанием никотина сокращало число выкуриваемых сигарет вдвое, уменьшало «табачную» зависимость, воздействие токсических/канцерогенных веществ, вдвое повышало число попыток прекратить табакокурение [37]. Однако, снижение никотина в сигаретах не коррелировало с изменениями настроения, депрессиями, частотой употреблении алкоголя и каннабиноидов у таких пациентов. Более того, стратегия резкого сокращения никотина в сигаретах в сравнении с его пошаговым снижением (никотин замещающая терапия) неминуемо приводит к возрастанию числа лиц, ищущих его в других источниках. Такие последствия и низкая эффективность продуктов с низким содержанием никотина в побуждении табакозависимых пациентов к отказу от курения лишает их каких-либо перспектив в концепции CBOT [38].

Необходимо отметить, что существуют другие, прошедшие предпродажный отбор табачной продукции (PMTA) (от англ. premarket tobacco product application — PMTA) и получившие разрешение FDA инновационные продукты, при употреблении которых исключено горения табака («не сжигаемый табак»): «General Snus» (Swedish Match) и «IQOS» (Phillip Morris International, PMI). Как было установлено в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) «General Snus» имеет более низкие уровни табакоспецифичных нитрозаминов (TSNA) и других токсичных веществ по сравнению с другими брендами бездымных табачных изделий. Однако сама концепция СНЮС/бездымный табак не получила признания среди курильщиков [3, 22, 25, 39].

Другим продуктом категории «не сжигаемый табак» является система нагревания табака (THS) (от англ. tobacco heating system — THS), предназначенная для испарения никотина из специальной «табачной палочки» [40]. Важным её отличием от традиционных сигарет является то, что не происходит горение табака и образование табачного дыма, а значит не образуются разнообразные газообразные компоненты: оксид и диоксид углерода, цианистый водород, аммоний, изопрен, ацетальдегид, акролеин, нитробензол, ацетон, сероводород, синильная кислота и другие опасные вещества. Это приводит к снижению в аэрозольном облаке всех опасных для здоровья пациента веществ на 90-95 %. Для сравнения: аэрозольное облако при горении табака содержит твёрдые частицы и смолы, на 50 % состоит из глицерина и воды, имеет более 4 000 различных химических соединений, в том числе более 40 опасных канцерогенных веществ и по меньшей мере 12 веществ, способствующих развитию рака [41].

Важными являются выполненные РКИ, изучающие «токсичность» аэрозоля THS для курящих лиц. Доказано, что продуцируемый системой THS аэрозоль в 10 раз менее опасен сигаретного дыма в активации механизмов атеросклероза, преждевременного клеточного старения, дисфункции эндотелия, играющих основную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 2) [42].

Практический интерес применимости у табакозависимых пациентов систем THS изучен в масштабных РКИ, проведённые среди пациентов разных стран, разных этнических групп и культурных традиций. Например, интерес представляет 6-ти месячное многоцентровое РКИ, далее продлённое до двенадцатого месяца, среди взрослых здоровых курильщиков с двумя параллельными группами: 1) перешедших на систему THS; 2) полностью прекративших табакокурение. Изучался потенциал систем THS воздействовать на 8 ключевых патогенетических механизмов формирования болезни (воспаление, оксидативный стресс, метаболизм липидов, свёртываемость крови, эндотелиальная функция, лёгочная функция, генотоксичность) в сравнении с пациентами, полностью прекратившими табакокурение. Таким образом, было скринировано 2556 и включено 1795 табакокурильщиков, из которых

Рисунок 2. Графическое представление исследования аэрозоля THS на токсичность в сравнении с дымом обычной сигареты (3R4F). Объяснение в тексте. (Адаптировано из: Poussin C et al. Toxicology. 2016 Jan 2; 339: 73-86)

Figure 2. Graphical representation of the study of the aerosol THS for toxicity in comparison with the smoke of a conventional cigarette (3R4F). The explanation is in the text. (Adapted from: Poussin C et al. Toxicology. 2016 Jan 2; 339: 73-86)

Рисунок 3. Графическое представление дизайна 12-ти месячного РКИ. Объяснение в тексте. (Адаптировано из: Ansari SM et al. JMIR Res Protoc. 2018 Aug 24;7(8):e11294).

Figure 3. Graphical representation of the design of a 12-month RCT. The explanation is in the text. (Adapted from: Ansari SM et al. JMIR Res Protoc. 2018 Aug 24;7(8):e11294).

984 были рандомизированы на 3 группы (традиционные сигареты n=496; THS n=488; прекративших табакокурение n=811). Репрезентативная группа и продление исследования до 12 месяца позволили изучить клинически важные отдалённые результаты системы THS (рис. 3) [43, 44]. Первичными точками наблюдения явились маркёры развития заболевания: 1) метаболизм липидов — HDL-C (липопротеины высокой плотности); 2) свёртываемость крови — 11-DTX-B2 (11-дегидротромбоксан B2); 3) эндотелиальная функция — sICAM-1 (растворимая молекула межклеточной адгезии-1); 4) острые эффекты — COHb (карбоксигемоглобин); 5) воспаление — WBC (лейкоциты); 6) оксидативный стресс — 8-epi-PGF2α (8-эпи-простагландин F2 альфа); 7) лёгочная функция — FEV1%pred (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду от должных); 8) генотоксичность — Total NNAL (общий 4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанол).

Вторичными точками наблюдения являлись компоненты табачного аэрозоля: 1) окись углерода (CO) в выдыхаемом воздухе; 2) моногидрокси-бутенил-меркаптуровая кислота (МНВМА); 3) 3-гидроксипропил-меркаптуровая кислота (3-НРМА); 4) общий N-нитрозо-норникотин (Total NNN); 5) 2-цианозтил-меркаптуровая кислота (СЕМА); 6) 3-гидроксibenzo(a) пирен (3-ОН-B[a]P); 7) 3-гидроксi-1-метилпропил-меркаптуровая кислота (3-НМРМА); общий 1-гидрокси-пирен (Total 1-ОНР). Для описания воздействия никотина в дополнение к уровням никотина и котинина в плазме крови определялись эквиваленты никотина (NEQ) как молярная сумма свободного никотина, никотин-глюкуронида, свободного котинина, котинин-глюкуронида и свободного транс-30-гидроксикотинина и транс-30-гидроксикотинин-глюкуронида в моче

Таблица 1. Динамика маркеров развития воспаления
Table 1. Dynamics of markers of inflammation development

Конечная точка/ Endpoint	Эффект/ Effect	96.875 % ДИ/ 96.875 % CI	Значение P/ P value
HDL-C (mg/dL)	3.09	[1.10; 5.09]	<0.001
WBC count (GI/L)	-0.420	[-0.717; -0.123]	0.001
sICAM-1 (%)	2.86 %	[-0.426; 6.04]	0.030
11-DTX-B2 (%)	4.74 %	[-7.50; 15.6]	0.193
8-epi-PGF2a (%)	6.80 %	[-0.216; 13.3]	0.018
COHb (%)	32.2 %	[24.5; 39.0]	<0.001
FEV1 %pred (post-bronchodil.)	1.28 %	[0.145; 2.42]	0.008
Total NNAL (%)	43.5 %	[33.7; 51.9]	<0.001

Примечание: Адаптировано из: Lüdicke F et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019 Nov; 28(11): 1934-1943
Note: Adapted from: Lüdicke F et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019 Nov; 28(11): 1934-1943

(выражается как концентрация с поправкой на креатинин).

Результаты исследования продемонстрировали, что все показатели конечных точек наблюдения основной группы наблюдения (группа THS) улучшались аналогично показателям группы прекращения табакокурения. Более того, 5 из 8 маркеров развития воспаления имели статистически значимые (p <0,05) положительные изменения в сравнении с группой продолжающих курение (группа традиционные сигареты) и были аналогичны показателям группы прекращения табакокурения (табл.1) [44].

Все компоненты «табачного аэрозоля» были заметно снижены в группе пользователей THS в сравнении с курящими сигареты, в то время как по воздействию

Рисунок 4. Динамика уменьшения токсических компонентов «табачного аэрозоля» в группе пользователей THS (светло серый цвет) по сравнению с группой табакокурльщиков (темно серый цвет). Объяснение в тексте. (Адаптировано из: Lüdicke F et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019 Nov;28(11):1934-1943).

Figure 4. Dynamics of reduction of toxic components of “tobacco aerosol” in the group of THS users (light gray) compared to the group of tobacco smokers (dark gray). The explanation is in the text. (Adapted from: Lüdicke F et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019 Nov;28(11):1934-1943).

никотина (NEQ) разницы между группами не было (рис. 4) [44].

Проведённое исследование убедительно демонстрирует положительные эффекты стратегии переключения табакозависимых пациентов на системы THS. Во-первых, продемонстрировано статистически значимое улучшение 5 из 8 основных маркеров развития воспаления до уровня, наблюдаемого только при отказе от табакокурения. При этом у таких пациентов сохранялся уровень/доза никотина и субъективные эффекты, аналогичные группе активных табакокурильщиков. Это может быть важным аргументом в рассуждениях о том, что системы THS могут являться допустимой альтернативой для табакозависимых пациентов. Важно, что положительные биологические эффекты, развивающиеся у пациентов группы THS, формируют достоверно меньший риск здоровью, чем продолжение табакокурения. Использование систем THS у табакозависимых пациентов в соответствии с концепцией СВОН весьма спекулятивно, но имеет хорошие перспективы при дальнейшем совершенствовании технологии «не сжигаемого табака» [45].

В другом масштабном исследовании P.N. Lee et al. (2018) оценивалось воздействие табачного продукта с модифицированным риском (ТПМР) на здоровье населения Японии посредством создания имитационных моделей за 20-летний период с 1990 года. Установлено, что общее снижение числа летальных исходов от рака лёгких, ишемической болезни сердца, инсульта, хронической обструктивной болезни лёгких по причине табакокурения среди мужчин/женщин за 20 лет составило 269 916 случаев, при условии полного прекращения табакокурения на исходном уровне. В то же время снижение числа летальных исходов варьировалось от 167 041 до 232 519 случаев, если на исходном уровне пациенты переключались на системы ТПМР (уровень переключения эквивалентен 70–90 % полного отказа от табакокурения) [46].

В метаанализ А. Ratajczak et al. (2020) вошли 15 РКИ из Cochrane, PubMed и Embase, посвящённых приемлемости, осведомлённости, и переключению пациентов на ТПМР категории IQOS[®]. Результаты сильно варьировали от статуса табакокурения: среди курильщиков молодого возраста отмечен высокий интерес к системе «нагрева табака». С другой стороны, аналогичный интерес к системам THS присутствовал среди некурящих лиц, что говорило о провокации в отношении появления новых лиц, употребляющих табак. Общая восприимчивость/готовность к использованию IQOS была выше (25,1 %), чем среди традиционных сигарет (19,3 %), и ниже, чем среди пользователей электронных сигарет (29,1 %). Авторами сделан вывод о том, что системы THS могут быть потенциально отнесены к категории табачных продуктов с модифицированным риском, учитывая их воздействие на хронические заболевания, традиционно связанные с табакокурением. Однако, для верификации такого потенциала необходимы дальнейшие масштабные исследования [47].

4. Заключение

В настоящее время имеется значительный опыт производства и потребления табачной продукции с низким содержанием смол/никотина, а также знания и инструменты регулирования табачной продукции с модифицированным риском (ТПМР) для табакокурильщиков с табачной зависимостью или не заинтересованных в отказе от употребления никотина [18]. По-прежнему существуют принципиальные разногласия относительно преимуществ и рисков отказа/воздержания от табака и употребления ТПМР для взрослых табакозависимых лиц. Очевидно, что самый быстрый способ снизить смертность и развитие болезней, связанных с табаком — «обесценить» традиционные сигареты и другие продукты «сжигаемого табака» путём снижения в них никотина до минимального уровня привыкания [3]. Очевидно, что «не сжигаемые» табачные продукты также должны подвергаться жёсткому регулированию по токсичности, привлекательности, маркетингу и продвижению, чтобы свести к минимуму потребление их несовершеннолетними. С другой стороны, взрослые табакозависимые пациенты должны иметь реальную возможность переключения на ТПМР [6, 17].

В настоящее время внедрение новых фармакологических инноваций в никотин-замещающую терапию (НЗТ) открывает реальный доступ к эффективным, хорошо исследованным инструментам прекращения употребления табака [23]. Именно НЗТ имеет хороший потенциал для того, чтобы: 1) быстро устранить с рынка «сжигаемый табак»; 2) устранить опасения по поводу продуктов «не сжигаемого табака»; 3) сократить «двойное использование» табачной продукции; 4) минимизировать потребление продуктов «сжигаемого табака» среди молодёжи и несовершеннолетних; 5) гарантировать общественности, что продукты «не сжигаемого табака» представляют собой продукты ТПМР; 6) обеспечить табакокурильщиков и потребителей других форм табачной продукции эффективными лекарствами от никотиновой зависимости [25].

Важно, что концепция «снижение вреда от табака» (СВОН) направлена на «сведение к минимуму вреда, общей смертности и заболеваемости среди употребляющих табак лиц без полного отказа их от употребления табака и никотина» [5]. Фактически СВОН признает отказ/воздержание от табака как необходимый и достижимый результат, оставляя «окно возможностей» для табакозависимых (никотин зависимых) пациентов получить реальную помощь в сохранении здоровья с сохранением мер социальной справедливости, потенциально устраняет медицинское и социальное неравенство между здоровыми и табакозависимыми лицами. Споры и противоречия между «англо-саксонским» и «европейским» взглядом на возможности реализации СВОН могут быть разрешены только путём глобального диалога [25]. В этом контексте системы «не сжигаемого табака» (THS) могут являться допустимой альтернативой для табакозависимых пациентов. Конечно, использование систем THS у табакозависимых

пациентов в соответствии с концепцией СВОНТ весьма спекулятивно, но имеет хорошие перспективы при дальнейшем совершенствовании технологии «не сжигаемого табака» [45-47].

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Бабак С.Л. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-1220>): роль автора в обосновании и написании рукописи, вклад в разработку дизайна и метаанализа данных, ответственность за англоязычный перевод научного материала

Горбунова М.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2039-0072>): роль автора в разработке дизайна и метаанализа данных, в поиске литературных источников, оформлении работы в целом

Малыavin А.Г. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>): роль автора в обосновании и написании рукописи, в проверке критически важного интеллектуального содержания, в окончательном утверждении материала для публикации

Шашенков И.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0233-7072>): роль автора в поиске литературных источников, оформлении работы в целом

Author Contribution:

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication

Babak S.L. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-1220>): the role of the author in the justification and writing of the manuscript, contribution to the development of design and meta-analysis of data, responsibility for the English translation of scientific material

Gorbunova M.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2039-0072>): the role of the author in the development of design and meta-analysis of data, in the search for literary sources, and in the design of the work as a whole

Malyavin A.G. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>): the role of the author in the justification and writing of the manuscript, in checking critical intellectual content, in the final approval of the material for publication

Shashenkov I.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0233-7072>): the role of the author in the search for literary sources, and in the design of the work as a whole

Список литературы / References:

1. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000–2025. 3rd ed. World Health Organization; Geneva: 2019. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [Electronic resource]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330221>. (Date of the application: 04.07.2021).
2. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014. PMID: 24455788. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276>. (Date of the application: 04.07.2021).
3. United States Public Health Service Office of the Surgeon General; National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General [Internet]. Washington (DC): US Department of Health and Human Services; 2020. PMID: 32255575. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555591>. (Date of the application: 04.07.2021).
4. Fulmer E, Rogers T, Glasgow L et al. Evaluating Comprehensive State Tobacco Prevention and Control Programs Using an Outcome Indicator Framework. *Health Promot Pract*. 2019 Mar; 20(2): 214-222. doi: 10.1177/1524839918760557.
5. Institute of Medicine (US) Committee to Assess the Science Base for Tobacco Harm Reduction. Clearing the Smoke: Assessing the Science Base for Tobacco Harm Reduction. Stratton K, Shetty P, Wallace R, Bondurant S, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. PMID: 25057541. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222375>. (Date of the application: 04.07.2021).
6. Kozlowski LT. Younger Individuals and Their Human Right to Harm Reduction Information Should Be Considered in Determining Ethically Appropriate Public Health Actions. *Nicotine Tob Res*. 2020 May 26; 22(6): 1051-1053. doi: 10.1093/ntr/ntz049.
7. Garrett BE, Martell BN, Caraballo RS et al. Socioeconomic Differences in Cigarette Smoking Among Sociodemographic Groups. *Prev Chronic Dis*. 2019 Jun 13; 16: E74. doi: 10.5888/pcd16.180553.
8. Hwong AR, Schmittiel J, Schillinger D et al. Smoking cessation treatment for individuals with comorbid diabetes and serious mental illness in an integrated health care delivery system. *Addict Behav*. 2021 Mar; 114: 106697. doi: 10.1016/j.addbeh.2020.106697.
9. Samet JM. Tobacco smoking: the leading cause of preventable disease worldwide. *Thorac Surg Clin*. 2013 May; 23(2): 103-12. doi: 10.1016/j.thorsurg.2013.01.009.
10. Proctor RN. The history of the discovery of the cigarette-lung cancer link: evidentiary traditions, corporate denial, global toll. *Tob Control*. 2012 Mar; 21(2): 87-91. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2011-050338.
11. Proctor RN. The Cigarette: A Political History—The Past, Present, and Future of US Tobacco. *JAMA*. 2020 Jul 7; 324(1): 10-11. doi: 10.1001/jama.2020.8237.
12. Atuegwu NC, Perez MF, Oncken C, Thacker S, Mead EL, Mortensen EM. Association between Regular Electronic Nicotine Product Use and Self-reported Periodontal Disease Status: Population Assessment of Tobacco and Health Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Apr 9; 16(7): 1263. doi: 10.3390/ijerph16071263.
13. Musk AW, de Klerk NH. History of tobacco and health. *Respirology*. 2003 Sep; 8(3): 286-90. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00483.x..
14. Creamer MR, Wang TW, Babb S et al. Tobacco Product Use and Cessation Indicators Among Adults — United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Nov 15; 68(45): 1013-1019. doi: 10.15585/mmwr.mm6845a2.
15. Song MA, Benowitz NL, Berman M et al. Cigarette Filter Ventilation and its Relationship to Increasing Rates of Lung Adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Dec 1; 109(12): dxj075. doi: 10.1093/jnci/djx075.
16. Carroll DM, Stepanov I, O'Connor R et al. Impact of Cigarette Filter Ventilation on U.S. Smokers' Perceptions and Biomarkers of Exposure and Potential Harm. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021 Jan; 30(1): 38-44. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0852.
17. Chido-Amajuoyi OG, Yu RK, Agaku I et al. Exposure to Court-Ordered Tobacco Industry Antismoking Advertisements Among US Adults. *JAMA Netw Open*. 2019 Jul 3; 2(7): e196935. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.6935.
18. Food and Drug Administration, HHS. Deeming Tobacco Products To Be Subject to the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, as Amended by the Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act; Restrictions on the Sale and Distribution of Tobacco Products and Required Warning Statements for Tobacco Products. Final rule. *Fed Regist*. 2016 May 10; 81(90): 28973-9106. PMID: 27192730.

19. Russell MA. Low-tar medium-nicotine cigarettes: a new approach to safer smoking. *Br Med J*. 1976 Jun 12; 1(6023): 1430-3. doi: 10.1136/bmj.1.6023.1430.
20. Russell MA. The future of nicotine replacement. *Br J Addict*. 1991 May; 86(5): 653-8. doi: 10.1111/j.1360-0443.1991.tb01825.x. PMID: 1859935.
21. Clarke E, Thompson K, Weaver S et al. Snus: a compelling harm reduction alternative to cigarettes. *Harm Reduct J*. 2019 Nov 27; 16(1): 62. doi: 10.1186/s12954-019-0335-1.
22. Nelson PR, Chen P, Battista DR, et al. Randomized Trial to Compare Smoking Cessation Rates of Snus, With and Without Smokeless Tobacco Health-Related Information, and a Nicotine Lozenge. *Nicotine Tob Res*. 2019 Jan 1; 21(1): 88-94. doi: 10.1093/ntr/nty011.
23. European Commission, 2017. Special Eurobarometer 458; Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes. European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety (DG SANTE). [Electronic resource]. URL: https://ntakd.lrv.lt/uploads/ntakd/documents/files/ebs_458_en.pdf. (Date of the application: 04.07.2021)
24. Farley SM, Sisti J, Jasek J et al. Flavored Tobacco Sales Prohibition (2009) and Noncigarette Tobacco Products in Retail Stores (2017), New York City. *Am J Public Health*. 2020 May; 110(5): 725-730. doi: 10.2105/AJPH.2019.305561..
25. Hatsukami DK, Carroll DM. Tobacco harm reduction: Past history, current controversies and a proposed approach for the future. *Prev Med*. 2020 Nov; 140: 106099. doi: 10.1016/j.ypmed.2020.106099.
26. U.S. Food and Drug Administration. Modified Risk Tobacco Products. 2021. [Electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/tobacco-products/advertising-and-promotion/modified-risk-tobacco-products>. (Date of the application: 04.07.2021)
27. Ali FRM, Diaz MC, Vallone D et al. E-cigarette Unit Sales, by Product and Flavor Type — United States, 2014–2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Sep 18; 69(37): 1313-1318. doi: 10.15585/mmwr.mm6937e2.
28. FDA Finalizes Enforcement Policy on Unauthorized Flavored Cartridge-based E-cigarettes That Appeal to Children, Including Fruit and Mint. [press release 01/02/2020]. [Electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-finalizes-enforcement-policy-unauthorized-flavored-cartridge-based-e-cigarettes-appeal-children>. (Date of the application: 04.07.2021)
29. Pisinger C, Dagli E, Filippidis FT, et al. ERS Tobacco Control Committee, on behalf of the ERS. ERS and tobacco harm reduction. *Eur Respir J*. 2019 Dec 4; 54(6):1902009. doi: 10.1183/13993003.02009-2019.
30. Feliu A, Fernandez E, Martinez C et al. Are smokers "hardening" or rather "softening"? An ecological and multilevel analysis across 28 European Union countries. *Eur Respir J*. 2019 Sep 19; 54(3): 1900596. doi: 10.1183/13993003.00596-2019.
31. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016 Feb; 4(2): 116-28. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00521-4.
32. Sung HY, Wang Y, Yao T et al. Polytobacco Use and Nicotine Dependence Symptoms Among US Adults, 2012–2014. *Nicotine Tob Res*. 2018 Aug 14; 20(suppl_1):S88-S98. doi: 10.1093/ntr/nty050.
33. Sinha DN, Suliankatchi RA, Gupta PC et al. Global burden of all-cause and cause-specific mortality due to smokeless tobacco use: systematic review and meta-analysis. *Tob Control*. 2018 Jan; 27(1): 35-42. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2016-053302.
34. Adermark L, Galanti MR, Ryk C et al. Prospective association between use of electronic cigarettes and use of conventional cigarettes: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2021 Jul 12; 7(3): 00976-2020. doi: 10.1183/23120541.00976-2020.
35. Filippidis FT, Lavery AA, Mons U et al. Changes in smoking cessation assistance in the European Union between 2012 and 2017: pharmacotherapy versus counselling versus e-cigarettes. *Tob Control*. 2019 Jan; 28(1): 95-100. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2017-054117.
36. White CM, Pickworth WB, Sved AF et al. Using Product Standards to Render the Most Harmful Tobacco Products Minimally Addictive: Maximum Nicotine Level, Non-Nicotine Constituents, and Scope. *Nicotine Tob Res*. 2019 Dec 23; 21(Suppl 1):S13-S15. doi: 10.1093/ntr/ntz121.
37. Kaplan BA, Koffarnus MN, Franck CT et al. Effects of Reduced-Nicotine Cigarettes Across Regulatory Environments in the Experimental Tobacco Marketplace: A Randomized Trial. *Nicotine Tob Res*. 2021 Jun 8; 23(7): 1123-1132. doi: 10.1093/ntr/ntaa226.
38. Ribisl KM, Hatsukami DK, Huang J et al. Strategies to Reduce Illicit Trade of Regular Nicotine Tobacco Products After Introduction of a Low-Nicotine Tobacco Product Standard. *Am J Public Health*. 2019 Jul; 109(7): 1007-1014. doi: 10.2105/AJPH.2019.305067.
39. Sohlberg T, Wennberg P. Snus cessation patterns — a long-term follow-up of snus users in Sweden. *Harm Reduct J*. 2020 Sep 10; 17(1):62. doi: 10.1186/s12954-020-00405-z.
40. Mallock N, Pieper E, Hutzler C et al. Heated Tobacco Products: A Review of Current Knowledge and Initial Assessments. *Front Public Health*. 2019 Oct 10; 7: 287. doi: 10.3389/fpubh.2019.00287.
41. 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 Nov 30; 81 Suppl 2:S27-S47. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.10.001.
42. 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 Jan 2; 339: 73-86. doi: 10.1016/j.tox.2015.11.007.
43. Ansari SM, Lama N, Blanc N et al. Evaluation of Biological and Functional Changes in Healthy Smokers Switching to the Tobacco Heating System 2.2 Versus Continued Tobacco Smoking: Protocol for a Randomized, Controlled, Multicenter Study. *JMIR Res Protoc*. 2018 Aug 24; 7(8):e11294. doi: 10.2196/11294.
44. 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 Nov; 28(11): 1934-1943. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0915.
45. Kopa PN, Pawliczak R. IQOS — a heat-not-burn (HnB) tobacco product — chemical composition and possible impact on oxidative stress and inflammatory response. A systematic review. *Toxicol Mech Methods*. 2020 Feb; 30(2): 81-87. doi: 10.1080/15376516.2019.1669245.
46. Lee PN, Djurdjevic S, Weitkunat R et al. Estimating the population health impact of introducing a reduced-risk tobacco product into Japan. The effect of differing assumptions, and some comparisons with the U.S. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018 Dec; 100: 92-104. doi: 10.1016/j.yrtph.2018.10.010.
47. Ratajczak A, Jankowski P, Strus P et al. Heat Not Burn Tobacco Product-A New Global Trend: Impact of Heat-Not-Burn Tobacco Products on Public Health, a Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 8; 17(2):409. doi: 10.3390/ijerph17020409.