

NGHIÊN CỨU TỔNG QUAN HỆ THỐNG VÀ PHÂN TÍCH GỘP VỀ ĐỘC TÍNH CỦA THUỐC LÁ NUNG NÓNG SO VỚI THUỐC LÁ THÔNG THƯỜNG

Trần Khánh Toàn[✉], Đinh Huỳnh Linh, Hồ Thị Kim Thanh
Phạm Thị Ngọc Bích, Phạm Quỳnh Trang
Trường Đại học Y Hà Nội

Độc tính của thuốc lá nung nóng là chủ đề đang được quan tâm trong thời gian gần đây. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu tổng hợp kết quả các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng đánh giá độc tính của thuốc lá nung nóng so với thuốc lá thông thường dựa trên các chỉ điểm sinh học phơi nhiễm. Mười bài báo gốc đã được tuyển chọn từ 187 bài báo theo tiêu chuẩn thuộc 3 cơ sở dữ liệu điện tử: PubMed, Sciondirect và ProQuest từ 2010 - 2023 theo hướng dẫn PRISMA 2020. Kết quả cho thấy nồng độ của 14 chỉ điểm sinh học phơi nhiễm quan trọng (1-OH, 2-AN, 3-HMPMA, 3-HPMA, 4-ABP, CEMA, CoHb, HEMA, MHBMA, NNAL, NNN, S-PMA, TNeq, và O-Tol) đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở những người hút thuốc lá nung nóng so với người hút thuốc lá thông thường; mức giảm cao nhất với TNeq (68,6%) và thấp nhất với CEMA (13,4%). Độc tính của thuốc lá nung nóng, đánh giá thông qua các chỉ điểm sinh học phơi nhiễm, giảm đáng kể so với thuốc lá thông thường. Tuy nhiên, vẫn cần có thêm các nghiên cứu độc lập, toàn diện hơn nữa về tính an toàn của thuốc lá nung nóng.

Từ khoá: Thuốc lá nung nóng, thuốc lá thông thường, độc tính, chỉ điểm sinh học phơi nhiễm, phân tích gộp.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thuốc lá là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tật và tử vong ở người, có liên quan đến việc hít phải các hóa chất độc hại có trong khói thuốc.¹ Trong thành phần thuốc lá, có khoảng 600 hoá chất, khi đốt cháy tạo nên khoảng 7000 hợp chất khác nhau, trong đó có khoảng 80 chất được coi là có khả năng gây ung thư.² Cai thuốc lá là biện pháp hiệu quả nhất để giảm gánh nặng bệnh tật và kinh tế gây ra do hút thuốc lá. Bên cạnh đó, các hình thức cung cấp nicotine thay thế ít độc hại hơn được coi là các sản phẩm giảm tác hại của thuốc lá.³

Thuốc lá nung nóng (TLNN) hay còn gọi là

thuốc lá không đốt cháy là một sản phẩm trong đó thuốc lá được nung nóng ở nhiệt độ thấp hơn so với thuốc lá đốt cháy thông thường (TLTT). TLNN được phát triển dựa trên cơ sở lý thuyết việc giảm nhiệt độ đốt cháy sẽ giúp giảm số lượng và hàm lượng các hoá chất độc hại trong khói thuốc. Dữ liệu hiện tại cho thấy số lượng và hàm lượng các chất độc hại trong TLNN thấp hơn hẳn trong TLTT, qua đó TLNN có tiềm năng trở thành sản phẩm thuốc lá giảm nguy cơ đối với sức khỏe cộng đồng và nó đã được đề xuất như một giải pháp thay thế nhằm giảm tác hại của TLTT.⁴⁻⁷

TLNN cũng đã được Cơ quan quản lý thực phẩm và mỹ phẩm (FDA) Hoa Kỳ chứng nhận là một sản phẩm thuốc lá giảm tác hại được phép quảng cáo, kinh doanh thương mại từ năm 2020.⁸ Hiện nay, TLNN đã có mặt ở hơn 50 nước trên thế giới với tỷ lệ sử dụng đang

Tác giả liên hệ: Trần Khánh Toàn
Trường Đại học Y Hà Nội
Email: trankhanhtoan@hmu.edu.vn
Ngày nhận: 04/05/2024
Ngày được chấp nhận: 17/05/2024

có xu hướng gia tăng nhanh. Ước tính tỷ lệ đã từng hút TLNN ở người trưởng thành là 4,8%; tỷ lệ hút hiện tại và hút hằng ngày lần lượt là 1,53% và 0,79% trong giai đoạn 2015 - 2022.⁹

Mặc dù vậy, các nước vẫn có những cách nhìn nhận và quản lý TLNN theo những cách khác nhau. Tại Việt Nam, TLNN vẫn chưa được phép lưu hành trên thị trường chính thống. Mỗi quan ngại chính đối với TLNN là liệu độc tính của nó có giảm tương ứng với thành phần các chất trong khói thuốc khi so với TLTT hay không? Do vẫn còn những tranh luận về độ an toàn của TLNN trong bối cảnh có sự quan tâm ngày càng tăng của công chúng đối với các sản phẩm này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp này nhằm góp phần trả lời cho câu hỏi trên. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm so sánh nồng độ các chỉ điểm sinh học phơi nhiễm phổ biến của thuốc lá nung nóng so với thuốc lá thông thường từ các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng sẵn có qua đó cung cấp thêm bằng chứng khoa học về độc tính của thuốc lá nung nóng phục vụ cho việc xây dựng chính sách quản lý phù hợp với sản phẩm thuốc lá này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp được thực hiện từng bước theo bảng kiểm PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta Analysis) phiên bản 2020.¹²

2. Nguồn dữ liệu

Các bài báo nghiên cứu gốc có can thiệp chuyển từ sử dụng thuốc lá thông thường sang thuốc lá nung nóng trong ba cơ sở dữ liệu điện tử lớn về các nghiên cứu trong lĩnh vực y sinh học là PubMed, Sciencedirect và ProQuest. Giới hạn thời gian công bố từ ngày 1/1/2010 đến 31/12/2023 để phù hợp với sự xuất hiện

của các loại TLNN thế hệ mới đang lưu hành phổ biến hiện nay. Do hiện có nhiều nghiên cứu gốc về độc tính của TLNN, nên trong phạm vi bài báo này chúng tôi chỉ tập trung vào các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (giữa TLNN và TLTT) nhằm hạn chế số nghiên cứu gốc có ít giá trị, giúp tiết kiệm thời gian nghiên cứu và mang lại giá trị bằng chứng cao nhất trong nghiên cứu phân tích gộp.

3. Chiến lược tìm kiếm

Thực hiện theo hướng dẫn PICOTS với các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ như được trình bày trong Bảng 1.

4. Các bước tìm kiếm, sàng lọc và tuyển chọn tài liệu

Bước 1: Xác định và tìm kiếm tài liệu

Đầu tiên, nhóm nghiên cứu thảo luận và xác định danh sách các từ khoá liên quan đến chủ đề nghiên cứu và phương thức tìm kiếm phù hợp cho từng cơ sở dữ liệu. Tiếp theo, hai nghiên cứu viên được chỉ định sử dụng các từ khoá liên quan để tìm kiếm tài liệu phù hợp từ 3 cơ sở dữ liệu PubMed, Sciencedirect và ProQuest. Các bài báo được tìm thấy từ ba cơ sở dữ liệu trực tuyến được tải về thư viện Endnote và loại bỏ các bản ghi trùng lặp. Các bài còn lại được nhập vào nền tảng Covidence để thực hiện sàng lọc tiêu đề và tóm tắt.

Bước 2: Sàng lọc tiêu đề và tóm tắt

Hai nghiên cứu viên đọc, sàng lọc tiêu đề và tóm tắt của các bài báo theo tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ. Để đảm bảo độ tin cậy giữa những người sàng lọc, hai người cùng sàng lọc thử độc lập 3 bài báo từ đó thảo luận về những khác biệt (nếu có) và lý do khác biệt để thống nhất theo tiêu chuẩn chọn và loại trừ.

Bước 3: Sàng lọc toàn văn

Quá trình trên cũng được áp dụng để sàng lọc toàn văn. Hai nghiên cứu viên sàng lọc độc lập 3 bài báo, sau đó thảo luận về những khác biệt và những thay đổi cần thực hiện với tiêu

Bảng 1. Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ các nghiên cứu gốc

| Tiêu chuẩn | Lựa chọn | Loại trừ |
|--|--|---|
| Chung | Bài báo nghiên cứu gốc có phản biện, tiếng Anh. | Các báo cáo nghiên cứu, bài trình bày tại các hội nghị, hội thảo; nghiên cứu tổng quan, phân tích gộp, bài báo đăng trên các tạp chí không có phản biện, bài báo ở các ngôn ngữ khác. |
| P: Quần thể, đối tượng nghiên cứu (Population) | Người trưởng thành. | Nghiên cứu trên động vật, trẻ em, mô người. |
| I: Can thiệp (intervention) | Sử dụng TLNN (chuyển từ TLTT sang TLNN). | Không can thiệp, can thiệp cai thuốc lá hoặc chuyển qua thuốc lá điện tử. |
| C: So sánh (Comparison) | Nhóm chứng sử dụng TLNN hoặc/và không hút thuốc. | Chỉ mô tả thành phần của khói TLNN hoặc TLTT riêng rẽ; so sánh TLĐT với TLTT hoặc TLNN. |
| O: Đầu ra (Outcomes) | Các chỉ điểm sinh học đặc thù của phơi nhiễm với khói thuốc. | Các chỉ điểm sinh học khác, không liên quan hoặc không đặc thù cho việc phơi nhiễm với khói thuốc. |
| T: Thời gian công bố (Timing) | Từ 01/01/2010 - 31/12/2023. | Từ 31/12/2009 trở về trước hoặc từ 01/01/2024 trở đi. |
| S: Thiết kế nghiên cứu (Study design) | Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng. | Các thiết kế nghiên cứu khác |

chuẩn lựa chọn và loại trừ. Sau đó, các bài báo còn lại được tiếp tục sàng lọc. Các bất đồng được thảo luận và thống nhất với nghiên cứu viên chính để cho ra đánh giá cuối cùng.

Bước 4: Trích xuất dữ liệu

Hai nghiên cứu viên thực hiện trích xuất dữ liệu độc lập từ các nghiên cứu đủ điều kiện vào một file Excel. Các thông tin được trích xuất bao gồm: tiêu đề, tác giả, năm xuất bản, quốc gia, tạp chí, mục tiêu nghiên cứu, thiết kế nghiên cứu, đối tượng và cỡ mẫu, kết quả thành phần các chỉ điểm sinh học phơi nhiễm (nồng độ trung bình, độ lệch chuẩn, phương sai, giới hạn trên và giới hạn dưới nếu có của từng chất). Chất lượng và độ tin cậy của các nghiên cứu gốc được đánh giá bằng công cụ RoB-2 (Revised Cochrane risk-of-bias tool for

randomized trials version 2).¹³ Một nghiên cứu viên khác chịu trách nhiệm kiểm tra, xác minh và tổng hợp kết quả trích xuất từ hai nghiên cứu viên độc lập để tiến hành phân tích.

5. Một số khái niệm và biến số nghiên cứu

- Phân biệt các nhóm thuốc lá chính bao gồm: (i) TLTT (hay thuốc lá đốt cháy) với chủ yếu là lá thuốc lá được cuộn trong giấy, có thể chứa bộ lọc, phụ gia hóa học hoặc các thành phần khác; người sử dụng châm đầu điều thuốc để đốt thuốc và hít khói qua đầu kia; (ii) TLNN bao gồm nguồn nhiệt và thuốc lá, cũng có thể được gói trong giấy, tuy nhiên, thuốc lá không được đốt cháy mà chỉ được làm nóng đến nhiệt độ thấp hơn tạo ra khí dung được người dùng hít vào; (iii) Thuốc lá điện tử (TLĐT)

sử dụng chất lỏng điện tử có thể chứa nicotin (thường có nguồn gốc từ cây thuốc lá) cùng với hương liệu và một số thành phần khác, sử dụng một nguồn nhiệt điện làm nóng chất lỏng điện tử tạo ra khí dung mà người dùng hít vào.

- Chỉ điểm sinh học phơi nhiễm (Biomarkers of Exposure, BoE): Một trong những biện pháp phổ biến để đánh giá mức độ độc hại của thuốc lá là đo lường các chỉ điểm sinh học phơi nhiễm với khói thuốc trong nước tiểu hay máu của người sử dụng. Chỉ điểm sinh học phơi nhiễm là hóa chất, chất chuyển hóa hoặc sản phẩm tương tác giữa chúng với một số phân tử hoặc tế bào đích của một hệ cơ quan trong cơ thể để ghi lại mức độ phơi nhiễm thực tế của con người với các sản phẩm thuốc lá. Các chỉ điểm sinh học phơi nhiễm phổ biến thường được sử dụng trong các nghiên cứu về thuốc lá bao gồm nhưng không giới hạn ở Tổng giá trị tương đương Nicotine (TNeq), các Nitrosamine đặc hiệu cho thuốc lá (TSNA: NNN, NAB, NAT, NNAL), Carboxyhemoglobin (COHb); 4-aminobiphenyl (4-ABP), axit 3-hydroxypropylmercaptapuric (3-HPMA), axit 3-hydroxy-1-metylpropylmercaptapuric (3HMPMA), 4-(metylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL), Benzo[a]pyren (3-OH-BaP), axit S-phenylmercaptapuric (S-PMA), axit monohydroxybutenyl mercaptapuric (MHBMA), và axit Dihydroxybutyl mercaptapuric (DHBMA).^{10,11}

6. Phân tích dữ liệu

Dữ liệu trích xuất trên file Excel được chuyển qua phân tích bằng gói metan trên phần mềm Stata phiên bản 17.0, sử dụng mô hình ảnh hưởng biến thiên (random effects), tập trung vào các chỉ điểm sinh học phơi nhiễm quan trọng được sử dụng trong ít nhất một nửa các nghiên cứu gốc.^{10,11} Kết quả thống kê được thể hiện bằng sự khác biệt về giá trị trung bình chuẩn hoá cho từng chỉ số, với khoảng tin cậy 95%. Mức giảm tương đối của từng chỉ điểm

được tính bằng tỷ lệ % của mức chênh lệch giữa nồng độ trung bình của TLTT và TLNN so với nồng độ trung bình của TLTL. Tính không đồng nhất giữa các nghiên cứu gốc được đánh giá bằng chỉ số I^2 và được trình bày dưới dạng biểu đồ rừng “forest-plots” với các mức độ không đồng nhất lần lượt là cao (25 - 50%), trung bình (50 - 75%) và thấp (> 75%). Sai số xuất bản được đánh giá theo biểu đồ phễu (funnel plot) và kiểm định Edger với mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

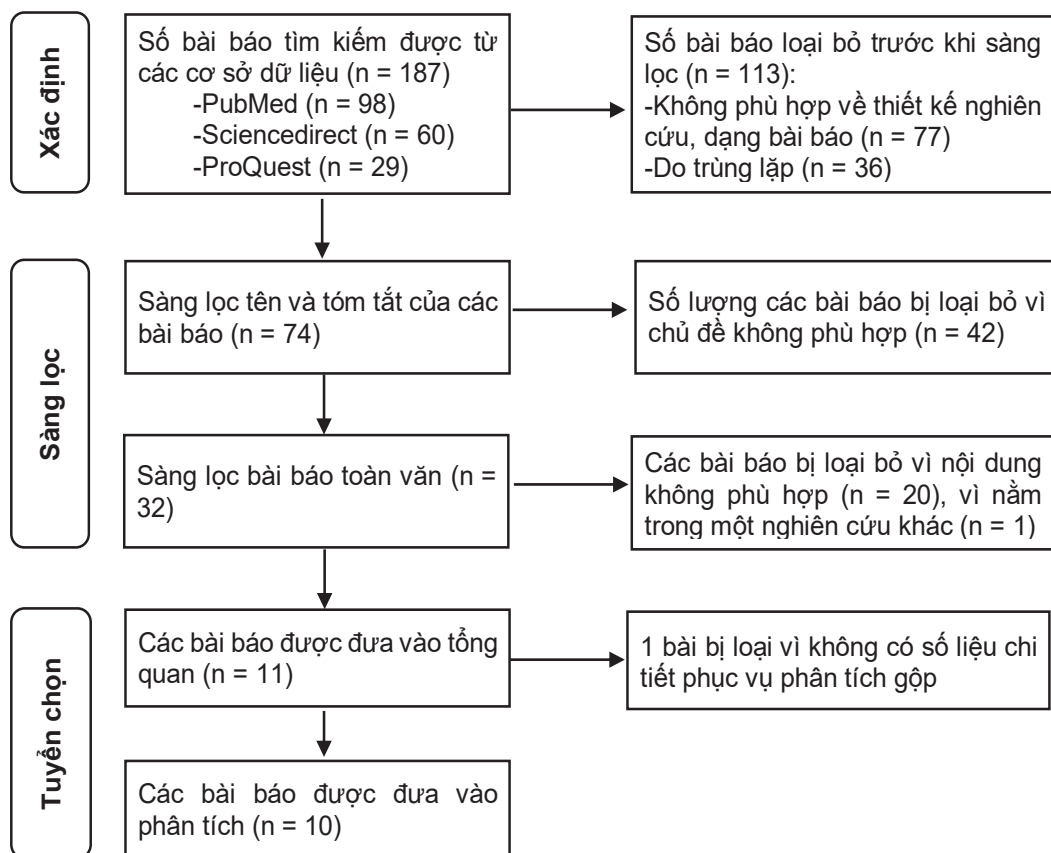
1. Kết quả tìm kiếm và trích xuất dữ liệu

Sơ đồ 1 cho thấy tổng cộng có 187 bài báo nghiên cứu được tìm thấy từ 3 cơ sở dữ liệu, sau khi loại bỏ các bài trùng lặp và không phù hợp với tiêu chí tuyển chọn, có 74 bài được sàng lọc tiêu đề và tóm tắt để tìm ra 32 bài sàng lọc toàn văn. Trong số 11 nghiên cứu phù hợp với các tiêu chí tuyển chọn được đưa vào tổng quan, 10 nghiên cứu được đưa vào phân tích gộp này (1 nghiên cứu bị loại vì bài báo toàn văn không cung cấp đủ số liệu chi tiết cho phân tích gộp).¹⁴

2. Đặc điểm của các nghiên cứu gốc

Tổng cộng có 1.415 người trưởng thành cả nam và nữ tham gia vào 10 nghiên cứu được thực hiện ở Nhật Bản (5), Ba Lan (2) và Mỹ, Anh, Hàn Quốc (mỗi nước 1) nhằm chứng minh giả thuyết TLNN có độc tính thấp hơn so với TLTT thể hiện qua các chỉ số sinh học phơi nhiễm với khói thuốc (biomarkers of exposure). Bảng 2 trình bày chi tiết một số đặc điểm chính của các nghiên cứu gốc, là các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT). Ngoài hai nhóm chính là người hút thuốc lá thông thường (nhóm chứng) và người chuyển từ TLTT sang TLNN (nhóm can thiệp), hầu hết (8/10) các nghiên cứu đều có thêm ít nhất một nhóm chứng nữa là người cai thuốc, người hút

Xác định các nghiên cứu phù hợp từ các cơ sở dữ liệu



Sơ đồ 1. Sơ đồ tìm kiếm và tuyển chọn các nghiên cứu

Bảng 2. Tóm tắt thông tin của các nghiên cứu gốc được đưa vào phân tích gộp

| Tác giả (năm) | Quốc gia | Nhà tài trợ | Đối tượng | Thời điểm đánh giá | Chỉ điểm sinh học phơi nhiễm (BoEs) |
|-----------------------------|----------|-------------|--|--------------------|--|
| Haziza (2020) ¹⁵ | Mỹ | PMI | Nam và nữ ≥ 22 tuổi (3 nhóm, n = 160) | Ngày 90 | 1-OHP, 1-NA, 2-NA, 3-HPMA, 3-HMPMA, 3-OH-BaP, 4-ABP, CEMA, COHb, HEMA, MHBMA, NNN, NNAL, O-Toluidine, S-PMA (15) |
| Gale (2022) ¹⁶ | Anh | BAT | Nam và nữ 23 - 55 tuổi (4 nhóm, n = 301) | Ngày 360 | 1-OHP, 2-NA, 3-HPMA, 3-HMPMA, 4-ABP, CEMA, HEMA, MHBMA, NNN, NNAL, O-Toluidine, S-PMA, TNeq (13) |

| Tác giả (năm) | Quốc gia | Nhà tài trợ | Đối tượng | Thời điểm đánh giá | Chỉ điểm sinh học phơi nhiễm (BoEs) |
|--------------------------------|----------|-------------|---|--------------------|--|
| Leroy (2012) ¹⁷ | Ba Lan | PMI | Nam và nữ da trắng 30 - 60 tuổi (2 nhóm, n = 316) | Ngày 30 | 1-OHP, 2-NA, 3-HPMA, 4-ABP, COHb, MHBMA, NNAL, O-Toluidine, S-PMA, TNeq (10) |
| Ludicke (2018) ¹⁸ | Nhật Bản | PMI | Nam và nữ 23 - 65 tuổi (3 nhóm, n = 160) | Ngày 90 | 1-OHP, 1-NA, 2-NA, 3-HPMA, 3-HMPMA, 3-OH-BaP, 4-ABP, CEMA, COHb, HEMA, MHBMA, NNN, NNAL, O-Toluidine, S-PMA, TNeq (16) |
| Miura (2015) ¹⁹ | Nhật Bản | JTI | Nam giới, 21 - 49 tuổi, (4 nhóm, n = 80) | Ngày 29 | 1-OHP, 3-HPMA, 3-HMPMA, 4-ABP, COHb, DHBMA, MHBMA, NNN, NNAL, SCN, S-PMA, TMA, TNeq (13) |
| Sakaguchi (2014) ²⁰ | Nhật Bản | JTI | Nam giới 21 - 49 tuổi (2 nhóm, n = 70) | Ngày 28 | 1-OHP, 3-HPMA, 3-HMPMA, 4-ABP, COHb, MHBMA, NNAL, SCN, S-PMA, TMA, TNeq (11) |
| Tran (2020) ²¹ | Ba Lan | PMI | Nam và nữ da trắng ≥ 21 tuổi (2 nhóm, n = 80) | Ngày 5 | 1-OHP, 1-NA, 2-NA, 3-HPMA, 3-HMPMA, 3-OH-BaP, 4-ABP, COHb, CEMA, HEMA, MHBMA, NNN, NNAL, O-Toluidine, S-PMA (15) |
| Tricker (2012) ²² | Hàn Quốc | PMI | Nam và nữ 20 - 50 tuổi, (n = 99) | Ngày 8 | 1-OHP, 2-NA, 3-HPMA, 3-HMPMA, 4-ABP, AMA, COHb, COT-P, GAMA, MHBMA, NNAL, NIC-P, O-Toluidine, S-PMA, TTNeq (15) |
| Yuki (2018) ²³ | Nhật Bản | JTI | Nam và nữ 21 - 65 tuổi (3 nhóm, n = 60) | Ngày 5 | 1-OHP, 1-NA, 2-NA, 3-HPMA, 3-OH-BaP, 4-ABP, CEMA, HEMA, HBMA, MHBMA, NNN, NNAL, O-Toluidine, S-PMA, eCO (15) |
| Yuki (2022) ²⁴ | Nhật Bản | JTI | Nam và nữ 21 - 65 tuổi (6 nhóm, n = 89) | Ngày 5 | 1-OHP, 1-NA, 2-NA, 3-HPMA, 3-HMPMA, 3-OH-BaP, 4-ABP, CEMA, HEMA, MHBMA, NNN, NNAL, O-Toluidine, S-PMA, eCO (15) |

Các chỉ điểm sinh học in nghiêng được sử dụng trong phân tích gộp

thuốc lá điện tử hoặc người chưa bao giờ hút thuốc. Kết quả thử nghiệm được phân tích theo quy trình nghiên cứu (per protocol). Tất cả các nghiên cứu này đều có hầu hết hoặc toàn bộ các tác giả làm việc cho một công ty thuốc lá và đều được các công ty này tài trợ.

Có 22 chỉ điểm sinh học về phơi nhiễm khác nhau, đa số từ mẫu nước tiểu trong 24 giờ (trừ chỉ số nồng độ CO trong không khí thở ra và COHb trong máu), được sử dụng để đánh giá độc tính của TLNN so với TLTT. Số chỉ điểm

sinh học được sử dụng trong một nghiên cứu dao động từ 10-16, trong đó một nửa số nghiên cứu sử dụng 15 chỉ điểm. Sự khác biệt về độc tính của thuốc lá nung nóng và thuốc lá thông thường được đánh giá ở cả giai đoạn tức thời sau 5-8 ngày (3 nghiên cứu); ngắn hạn sau 1-6 tháng (6 nghiên cứu) và dài hạn sau 1 năm (1 nghiên cứu).

3. Nồng độ của các chất chỉ điểm sinh học phơi nhiễm của TLNN so với TLTT

Bảng 3. Tổng hợp kết quả so sánh nồng độ các chỉ điểm sinh học khi chuyển từ TLTT sang TLNN

| Chỉ điểm sinh học | Số nghiên cứu | Kết quả TLNN so với TLTT | Kết quả phân tích gộp | Mức độ không đồng nhất |
|-------------------|---------------|--|---|------------------------------------|
| 1-OHP | 10 | Nồng độ 1-OHP giảm trong cả 10 nghiên cứu, có ý nghĩa thống kê trong 9/10 nghiên cứu. | Giảm 0,88 (0,74 - 1,02) ng/24h; 57,2%; p < 0,001 | Lớn: I ² = 88,0% |
| 2-AN | 6 | Cả 6 nghiên cứu đều cho thấy nồng độ 2-AN giảm có ý nghĩa thống kê. | Giảm 1,92 (1,75 - 2,10) ng/24h; 20,1%; p < 0,001 | Lớn: I ² = 86,8% |
| 3-HMPMA | 8 | Nồng độ 3-HMPMA giảm trong cả 8 nghiên cứu, có ý nghĩa thống kê trong 7 nghiên cứu. | Giảm 1,48 (1,30 - 1,67) mg/24h; 45,6%; p < 0,001 | Lớn: I ² = 83,7% |
| 3-HPMA | 10 | Nồng độ 3-HPMA giảm có ý nghĩa thống kê trong 9 nghiên cứu và tăng không có ý nghĩa thống kê trong nghiên cứu còn lại. | Giảm 0,99 (0,85 - 1,13) mg/24h; 53,3%; p < 0,001. | Lớn: I ² = 87,4% |
| 4-ABP | 10 | Cả 10 nghiên cứu đều cho thấy nồng độ 4-ABP giảm có ý nghĩa thống kê. | Giảm 1,64 (1,49 - 1,80) ng/24h; 26,5%; p < 0,001 | Lớn: I ² = 89,2% |
| CEMA | 6 | Cả 6 nghiên cứu đều cho thấy nồng độ CEMA giảm có ý nghĩa thống kê. | Giảm 2,27 (2,04 - 2,50) µg/24h; 13,4%; p < 0,001 | Trung bình: I ² = 25,7% |
| COHb | 7 | Nồng độ COHb giảm có ý nghĩa thống kê trong 6 nghiên cứu và tăng trong nghiên cứu còn lại | Giảm 1,92 (1,73 - 2,11) điểm %; 53,8%; p < 0,001 | Lớn: I ² = 95,3% |

| Chỉ điểm sinh học | Số nghiên cứu | Kết quả TLNN so với TLTT | Kết quả phân tích gộp | Mức độ không đồng nhất |
|-------------------|---------------|--|---|----------------------------|
| HEMA | 6 | Cả 6 nghiên cứu đều cho thấy nồng độ HEMA giảm có ý nghĩa thống kê. | Giảm 1,92 (1,73 - 2,11) $\mu\text{g}/24\text{h}$; 38,6%; $p < 0,001$ | Nhỏ: $I^2 = 0,0\%$ |
| MHBMA | 10 | Cả 10 nghiên cứu gốc đều cho kết quả nồng độ MHBMA giảm có ý nghĩa thống kê. | Giảm 1,16 (1,01 - 1,30) $\mu\text{g}/24\text{h}$; 22,2%; $p < 0,001$ | Nhỏ: $I^2 = 9,7\%$ |
| NNAL | 10 | Nồng độ CNNAL giảm có ý nghĩa thống kê trong 9 nghiên cứu, tăng không có ý nghĩa thống kê trong nghiên cứu còn lại. | Giảm 1,12 (0,98 - 1,27) $\text{ng}/24\text{h}$; 48,9%; $p < 0,001$ | Lớn: $I^2 = 82,7\%$ |
| NNN | 6 | Nồng độ NNN giảm có ý nghĩa thống kê trong 5 nghiên cứu, tăng không có ý nghĩa trong nghiên cứu còn lại. | Giảm 0,87 (0,68 - 1,06) $\text{ng}/24\text{h}$; 51,2%; $p < 0,001$ | Lớn: $I^2 = 84,1\%$ |
| S-PMA | 10 | Cả 10 nghiên cứu gốc đều cho kết quả nồng độ S-PMA giảm có ý nghĩa thống kê | Giảm 0,87 (0,68 - 1,06) $\mu\text{g}/24\text{h}$; 25,0%; $p < 0,001$ | Trung bình: $I^2 = 44,9\%$ |
| TNeq | 9 | Nồng độ TNeq giảm trong 7 nghiên cứu (5 nghiên cứu có ý nghĩa thống kê), tăng không có ý nghĩa thống kê trong 2 nghiên cứu còn lại | Giảm 0,48 (0,34 - 0,62) $\text{mg}/24\text{h}$; 68,6%; $p < 0,001$ | Lớn: $I^2 = 89,7\%$ |
| O-Tol | 8 | Nồng độ O-Tol giảm trong cả 8 nghiên cứu với 7 nghiên cứu có ý nghĩa thống kê. | Giảm 1,30 (1,15 - 1,44) $\text{ng}/24\text{h}$; 43,3%; $p < 0,001$ | Lớn: $I^2 = 90,0\%$ |

Trong số 22 chỉ điểm sinh học phơi nhiễm được sử dụng trong các nghiên cứu gốc, có 14 chỉ điểm quan trọng được sử dụng trong ít nhất 6/10 nghiên cứu trở lên được đưa vào phân tích gộp này, bao gồm: 1-OHP (1-hydroxypyrene), 2-AN (2-aminoaphthalene), 3-HMPMA (3-hydroxy-1-methylpropylmercapturic acid), 3-HPMA (3-hydroxypropylmercapturic acid), 4-ABP (4-aminobiphenyl), CEMA (3-cyanoethylmercapturic acid),

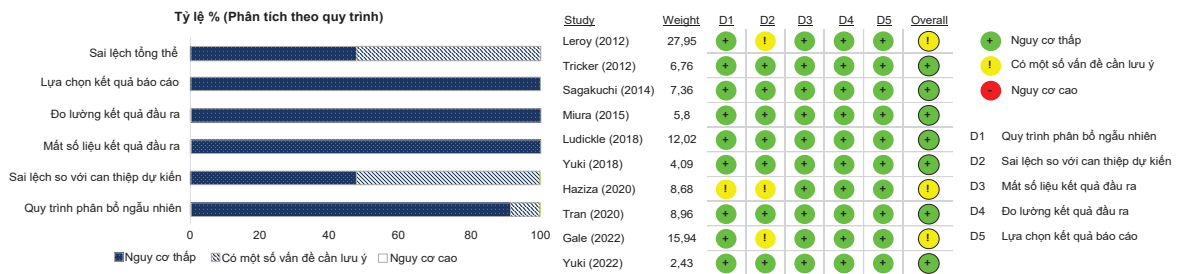
COHb (carboxyhemoglobin), HEMA (2-hydroxyethylmercapturic acid), MHBMA (monohydroxybutenyl-mercapturic acid), NNAL (4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol), NNN (N-nitrosornicotine), S-PMA (s-phenylmercapturic acid), TNeq (Total Nicotine equivalents), O-Tol (O-Toluidine).

Thông tin chi tiết về kết quả phân tích gộp cùng với biểu đồ rừng (forest-plots) cho từng chỉ số được tổng hợp trong Bảng 3 và

trình bày trong Phụ lục 1. Theo đó, đa số các nghiên cứu gốc đều cho kết quả nồng độ của hầu hết các chỉ điểm sinh học phơi nhiễm này đều giảm sau khi chuyển từ TLTT sang TLNN. Kết quả phân tích gộp cũng cho thấy nồng độ của toàn bộ 14 chỉ điểm sinh học này đều giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) khi chuyển qua sử dụng TLNN. Mức giảm tương đối thấp nhất với CEMA (13,4%) và cao nhất với TNeq (68,6%). Trong số 14 chỉ điểm sinh học phơi

nh nhiễm được đưa vào phân tích gộp, có đến 10 chỉ điểm có sự khác biệt lớn giữa các nghiên cứu với chỉ số I^2 phần lớn trên 80%, cá biệt lên tới 95,3% trong trường hợp của COHb. Chỉ có 2 chỉ điểm sinh học (HEMA và MHBMA) có sự khác biệt nhỏ giữa các nghiên cứu ($I^2 < 25%$) và 2 chỉ điểm sinh học khác (S-PMA và CEMA) có sự khác biệt trung bình ($25% < I^2 < 75%$).

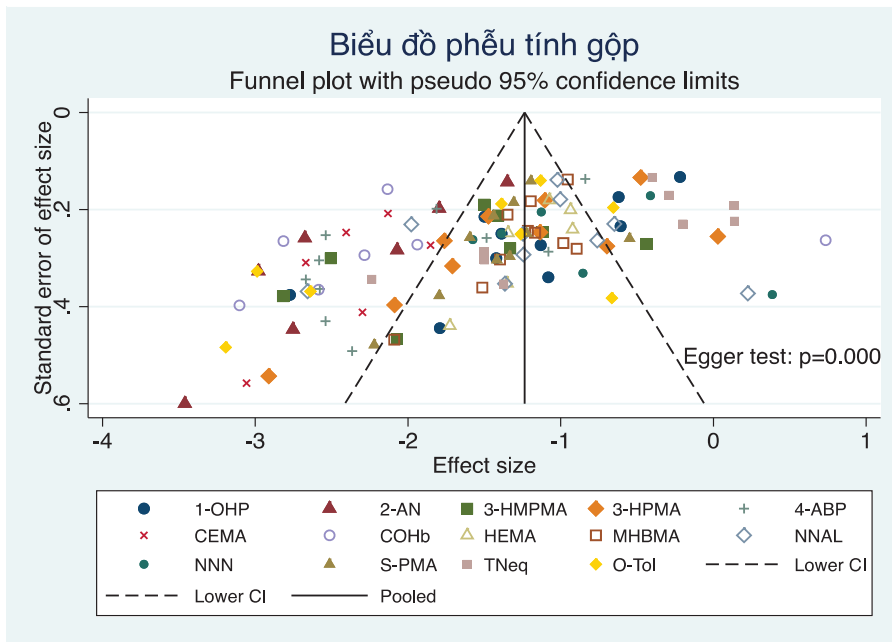
4. Đánh giá chất lượng các nghiên cứu và sai lệch xuất bản



Biểu đồ 1. Đánh giá chất lượng các nghiên cứu theo công cụ RoB-2

Biểu đồ 1 cho thấy các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng gốc trong phân tích gộp này đều có nguy cơ sai lệch thấp ở hầu hết các lĩnh vực. Chỉ có 3 nghiên cứu gốc có các vấn

đề cần quan tâm về mặt tổng thể, chủ yếu do một số sai lệch so với can thiệp dự kiến sau khi có một số trường hợp không tuân thủ đúng quy trình.



Biểu đồ 2. Biểu đồ phễu tính gộp cho 14 chỉ điểm sinh học phơi nhiễm

Biểu đồ 2 cho thấy kết quả phân tích bằng biểu đồ phễu và kiểm định Egger tính gộp cho toàn bộ 14 chỉ điểm sinh học phơi nhiễm được trình bày cho từng chỉ điểm sinh học phơi nhiễm được trình bày chi tiết ở Phụ lục 2. Theo đó, sai lệch xuất bản (với $p < 0,05$ trong kiểm định Egger) đã được ghi nhận với các nghiên cứu đánh giá 6 chỉ điểm sinh học gồm 1-OHPOHP, 2-AN, 3-HPMA, 4-ABP, MHBMA, và TNeq.

IV. BÀN LUẬN

Trong những năm gần đây, đã có nhiều nghiên cứu đánh giá về thành phần và độc tính của TLNN thông qua các chỉ điểm sinh học phơi nhiễm với thuốc lá nhằm thuyết phục người dùng về khả năng giảm tác hại của sản phẩm. Mặc dù, các chỉ điểm sinh học phơi nhiễm riêng lẻ thấp không đảm bảo chắc chắn về tính an toàn của một sản phẩm thuốc lá nhưng nó cho phép đánh giá gián tiếp độc tính như khả năng gây hại của TLNN.²⁵ Phân tích gộp này tổng hợp kết quả từ 10 thử nghiệm lâm sàng được thực hiện từ 2010 đến 2023 đánh giá sự thay đổi nồng độ các chỉ điểm sinh học của phơi nhiễm ở những người hút TLNN so với người hút TLTT.

Theo những gì chúng tôi được biết, trước đây cũng đã có hai nghiên cứu tổng quan và phân tích gộp về độc tính của TLNN so với TLTT thông qua các thử nghiệm lâm sàng nhằm định lượng và so sánh các chỉ điểm sinh học về phơi nhiễm. Trong đó, nghiên cứu của Drovandi (2020) bao gồm 10 nghiên cứu gốc (cả các nghiên cứu về TLĐT) đánh giá 12 chỉ điểm sinh học phơi nhiễm với thuốc lá, trong khi nghiên cứu của Reano (2020) bao gồm 8 nghiên cứu gốc, đánh giá về 8 chỉ điểm sinh học.^{10,11} Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã cập nhật thêm hai nghiên cứu gốc năm 2022 và 2023, bổ sung số lượng chỉ điểm sinh học được phân tích (2-AN, 3-HPMA, CEMA, HEMA, O-Tol) và đánh giá cả mức giảm phơi nhiễm tương đối

(%) giữa TLNN so với TLTT.

Mặc dù, có sự khác biệt về loại sản phẩm TLNN sử dụng, thời gian và tần suất sử dụng, thời gian theo dõi trong các nghiên cứu gốc, nhưng cũng tương tự như phân tích gộp trước đây, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ của toàn bộ 14 chỉ điểm sinh học của phơi nhiễm được đánh giá đều giảm ở người hút TLNN so với người hút TLTT. Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy mức giảm tương đối về nồng độ của các chỉ điểm sinh học so với những người hút TLTT thay đổi từ 13,4% với CEMA đến 68,6% với TNeq.

Độc tính và nguy cơ sức khỏe của thuốc lá thường được liên kết giữa các chỉ điểm sinh học phơi nhiễm riêng lẻ với các hậu quả sức khỏe cụ thể do phơi nhiễm. Chẳng hạn, COHb vốn tăng cao ở những người hút thuốc, không chỉ được biết đến từ lâu như một hợp chất ngăn cản vai trò mang Oxy của huyết sắc tố dẫn đến đau đầu, chóng mặt và đau ngực, mà còn làm tăng nguy cơ xơ vữa động mạch, tăng huyết áp.²⁶ Tương tự, 2-AN và 4-ABP được coi là những chất gây ung thư, có liên quan đến ung thư bàng quang;²⁷ trong khi NNN và NNAL có liên quan đến ung thư đường hô hấp và ung thư tuyến tụy.²⁸ Mức giảm đáng kể về các chỉ điểm sinh học phơi nhiễm ở người sử dụng TLNN so với TLTT gợi ý rằng, về mặt lý thuyết việc thay thế TLTT bằng TLNN có thể góp phần giảm thiểu ở mức độ nhất định những hậu quả sức khỏe gây ra do hút TLTT.

Các nghiên cứu trước đây đã cho thấy những người hút TLNN có thể cải thiện độ an toàn so với hút TLTT nhưng vẫn có nhiều chỉ điểm sinh học phơi nhiễm ở mức cao hơn so với những người cai thuốc lá và do đó không thể đảm bảo an toàn hoàn toàn khi sử dụng TLNN.^{11,29} Bên cạnh đó, tiềm năng giảm nguy cơ sức khỏe cộng đồng của TLNN có thể mất đi khi sử dụng kèm với TLTT hay TLĐT.³⁰ Đây

cũng là một vấn đề quan ngại của các nhà quản lý trong bối cảnh có sự gia tăng tỷ lệ sử dụng TLNN nói riêng và các sản phẩm thuốc lá mới nói chung, đặc biệt trong giới trẻ. Bởi vậy, bên cạnh việc đánh giá đầy đủ về hậu quả sức khỏe của TLNN, cần có hình thức tuyên truyền phù hợp, đúng mức về khả năng giảm hại của sản phẩm này và chỉ nên tập trung hướng đến đối tượng người trưởng thành, nghiện thuốc lá nhiều năm, không có khả năng cai thuốc.

Do đặc thù của chủ đề nghiên cứu, hầu hết các nghiên cứu gốc đều được thiết kế dưới dạng nhãn mờ. Kết quả phân tích cũng cho thấy có sự không đồng nhất lớn giữa các nghiên cứu gốc khi đánh giá 10 trong số 14 chỉ điểm sinh học phơi nhiễm. Nguyên nhân của tình trạng này có thể là sự khác biệt về cỡ mẫu, độ tuổi, chủng tộc của đối tượng nghiên cứu, thời gian theo dõi và đơn vị đo lường giữa các nghiên cứu. Bên cạnh đó tình trạng sai lệch xuất bản cũng được ghi nhận khi phân tích gộp cả 14 chỉ điểm sinh học phơi nhiễm cũng như phân tích riêng rẽ ở 6/14 chỉ điểm.

Trong bối cảnh chưa có nhiều lựa chọn giảm tác hại của thuốc lá đốt cháy thông thường và những bàn cãi xoay quanh vai trò thực sự của TLNN, kết quả phân tích gộp này cho thấy mức độ các chỉ số sinh học phơi nhiễm trong TLNN thấp hơn so với TLTT, gợi ý rằng đây có thể được coi là một biện pháp can thiệp tiềm năng nhằm giảm nguy cơ gây hại ở những người hút TLTT, nhất là những người nghiện thuốc lá lâu năm. Tuy nhiên, kết quả từ nghiên cứu này vẫn có những hạn chế nhất định cần được xem xét khi diễn giải và áp dụng các kết quả. Trước hết, tính không đồng nhất trong việc lựa chọn các chỉ điểm sinh học của phơi nhiễm trong các thử nghiệm đã làm hạn chế khả năng đưa ra ước tính đầy đủ hơn về độc tính giữa TLNN và TLTT, nhất là với các độc tính lâu dài khi đa số các thử nghiệm chỉ được đánh giá trong ngắn

hạn. Toàn bộ các thử nghiệm đều được thực hiện ở các nước có thu nhập cao, đặc biệt Nhật Bản, đất nước vốn cởi mở với các loại thuốc lá mới, chiếm đến một nửa số thử nghiệm gốc. Điều này có thể dẫn đến sai lệch kết quả do sự khác biệt về thể chất, hành vi và mô hình sử dụng thuốc lá ở các nước, nhất là các nước có thu nhập thấp và trung bình. Một số thử nghiệm sử dụng “tiền sản phẩm” TLNN chưa có trên thị trường có thể có mức phơi nhiễm thấp hơn dẫn đến đánh giá thấp mức độ an toàn tổng thể của TLNN khi so với TLTT. Điểm cuối cùng nhưng không kém phần quan trọng là sự tham gia của ngành công nghiệp thuốc lá trong toàn bộ 10 thử nghiệm lâm sàng dẫn đến những lo ngại về các xung đột lợi ích tiềm tàng và tình trạng sai lệch xuất bản với các nghiên cứu gốc.³¹

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy độc tính của TLNN, giảm đi đáng kể so với TLTT khi đánh giá thông qua các chỉ điểm sinh học phơi nhiễm. Tuy nhiên do số lượng nghiên cứu gốc chưa nhiều và số lượng các chỉ điểm sinh học phơi nhiễm được đánh giá còn hạn chế đòi hỏi phải có thêm nhiều nghiên cứu độc lập, toàn diện hơn nữa về tính an toàn của TLNN so với TLTT. **Xung đột lợi ích:** Các tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO. *WHO report on the global tobacco epidemic, 2023*. 2023. *Protect people from tobacco smoke*. WHO, Geneva. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240077164>
2. Warren GW, Alberg AJ, Kraft AS, et al. The 2014 Surgeon General's report: "The health consequences of smoking-50 years of progress": a paradigm shift in cancer care. *Cancer*. Jul 1 2014;120(13):1914-6. doi:10.1002/cncr.28695.

3. Jankowski M, Brozek GM, Lawson J, et al. New ideas, old problems? Heated tobacco products - a systematic review. *Int J Occup Med Environ Health*. Oct 16 2019;32(5):595-634. doi:10.13075/ijomeh.1896.01433.
4. Taylor M, Thorne D, Carr T, et al. Assessment of novel tobacco heating product THP1.0. Part 6: A comparative in vitro study using contemporary screening approaches. *Regul Toxicol Pharmacol*. Mar 2018;93:62-70. doi:10.1016/j.yrtph.2017.08.016.
5. Vukas J, Mallock-Ohnesorg N, R  ther T, et al. Two Different Heated Tobacco Products vs. Cigarettes: Comparison of Nicotine Delivery and Subjective Effects in Experienced Users. *Toxics*. Jun 11 2023;11(6). doi:10.3390/toxics11060525.
6. Mallock N, Pieper E, Hutzler C, et al. Heated Tobacco Products: A Review of Current Knowledge and Initial Assessments. *Front Public Health*. 2019;7:287. doi:10.3389/fpubh.2019.00287.
7. Jaccard G, Tafin Djoko D, Moennikes O, et al. Comparative assessment of HPHC yields in the Tobacco Heating System THS2.2 and commercial cigarettes. *Regul Toxicol Pharmacol*. Nov 2017;90:1-8. doi:10.1016/j.yrtph.2017.08.006.
8. Lempert LK, Bialous S, Glantz S. FDA's reduced exposure marketing order for IQOS: why it is not a reliable global model. *Tob Control*. Aug 2022;31(e1):e83-e87. doi:10.1136/tobaccocontrol-2020-056316.
9. Sun T, Anandan A, Lim CCW, et al. Global prevalence of heated tobacco product use, 2015-22: A systematic review and meta-analysis. *Addiction*. Aug 2023;118(8):1430-1444. doi:10.1111/add.16199.
10. Joan Dymphna P Rea  o, Marie Barrientos-Regala, Reginald P Arimado, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on Human Biomarkers of Exposure from Heated Tobacco Products Compared to Conventional Cigarettes among Adult Smokers. *Jour Clin Med Res*. 2022;3(2):1-17.
11. Drovandi A, Salem S, Barker D, et al. Human Biomarker Exposure From Cigarettes Versus Novel Heat-Not-Burn Devices: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nicotine Tob Res*. Jun 12 2020;22(7):1077-1085. doi:10.1093/ntr/ntz200.
12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. Jun 2021;134:178-189. doi:10.1016/j.jclinepi.2021.03.001.
13. Cochrane Methods Network. Risk of Bias 2 (RoB 2) tool. Available at <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>. Cochrane. Accessed 24/02/2024, 2024. <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>
14. Shepperd CJ, Newland N, Eldridge A, et al. A single-blinded, single-centre, controlled study in healthy adult smokers to identify the effects of a reduced toxicant prototype cigarette on biomarkers of exposure and of biological effect versus commercial cigarettes. *BMC Public Health*. 2013;13:690. doi:https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-690.
15. 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*. Apr 17 2020;22(4):539-548. doi:10.1093/ntr/ntz013.
16. Gale N, McEwan M, Hardie G, et al. Changes in biomarkers of exposure and biomarkers of potential harm after 360 days in smokers who either continue to smoke, switch to a tobacco heating product or quit

- smoking. *Internal and Emergency Medicine*. 2022;17(7):2017-2030. doi:https://doi.org/10.1007/s11739-022-03062-1.
17. Martin Leroy C, Jarus-Dziedzic K, Ancerewicz J, et al. Reduced exposure evaluation of an Electrically Heated Cigarette Smoking System. Part 7: A one-month, randomized, ambulatory, controlled clinical study in Poland. *Regul Toxicol Pharmacol*. Nov 1 2012;64(2 Suppl):S74-84. doi:10.1016/j.yrtph.2012.08.006.
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*. Jan 5 2018;20(2):161-172. doi:10.1093/ntr/ntw287.
19. Miura N, Yuki D, Minami N, et al. A study to investigate changes in the levels of biomarkers of exposure to selected cigarette smoke constituents in Japanese adult male smokers who switched to a non-combustion inhaler type of tobacco product. *Regul Toxicol Pharmacol*. Apr 2015;71(3):498-506. doi:10.1016/j.yrtph.2015.02.007.
20. Sakaguchi C, Kakehi A, Minami N, et al. Exposure evaluation of adult male Japanese smokers switched to a heated cigarette in a controlled clinical setting. *Regul Toxicol Pharmacol*. Aug 2014;69(3):338-47. doi:10.1016/j.yrtph.2014.04.016.
21. Tran CT, Bosilkovska M, de La Bourdonnaye G, et al. Reduced levels of biomarkers of exposure in smokers switching to the Carbon-Heated Tobacco Product 1.0: a controlled, randomized, open-label 5-day exposure trial. *Sci Rep*. Nov 5 2020;10(1):19227. doi:10.1038/s41598-020-76222-y.
22. Tricker AR, Jang IJ, Martin Leroy C, et al. Reduced exposure evaluation of an Electrically Heated Cigarette Smoking System. Part 4: Eight-day randomized clinical trial in Korea. *Regul Toxicol Pharmacol*. Nov 1 2012;64(2 Suppl):S45-53. doi:10.1016/j.yrtph.2012.08.013.
23. Yuki D, Takeshige Y, Nakaya K, et al. Assessment of the exposure to harmful and potentially harmful constituents in healthy Japanese smokers using a novel tobacco vapor product compared with conventional cigarettes and smoking abstinence. *Regul Toxicol Pharmacol*. Jul 2018;96:127-134. doi:10.1016/j.yrtph.2018.05.001.
24. Yuki D, Kikuchi A, Suzuki T, et al. Assessment of the exposure to selected smoke constituents in adult smokers using in-market heated tobacco products: a randomized, controlled study. *Sci Rep*. Oct 28 2022;12(1):18167. doi:10.1038/s41598-022-22997-1.
25. Chang CM, Edwards SH, Arab A, et al. Biomarkers of Tobacco Exposure: Summary of an FDA-Sponsored Public Workshop. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Mar 2017;26(3):291-302. doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0675.
26. Nemukula M, Mogale MA, Mkhondo HB, et al. Association of Carboxyhemoglobin Levels with Peripheral Arterial Disease in Chronic Smokers Managed at Dr George Mukhari Academic Hospital. *Int J Environ Res Public Health*. Aug 2 2020;17(15)doi:10.3390/ijerph17155581.
27. Bellamri M, Yao L, Bonala R, et al. Bioactivation of the tobacco carcinogens 4-aminobiphenyl (4-ABP) and 2-amino-9H-pyrido[2,3-b]indole (AalphaC) in human bladder RT4 cells. *Arch Toxicol*. Jul 2019;93(7):1893-1902. doi:10.1007/s00204-019-02486-7.

28. Lochan R, Reeves HL, Daly AK, et al. The role of tobacco-derived carcinogens in pancreas cancer. *ISRN Oncol.* 2011;2011:249235. doi:10.5402/2011/249235.
29. Simonavicius E, McNeill A, Shahab L, et al. Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review. *Tob Control.* Sep 2019;28(5):582-594. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054419.
30. Hartmann-Boyce J, Butler AR, Theodoulou A, et al. Biomarkers of potential harm in people switching from smoking tobacco to exclusive e-cigarette use, dual use or abstinence: secondary analysis of Cochrane systematic review of trials of e-cigarettes for smoking cessation. *Addiction.* Mar 2023;118(3):539-545. doi:10.1111/add.16063.
31. Hendlin YH, Vora M, Elias J, et al. Financial Conflicts of Interest and Stance on Tobacco Harm Reduction: A Systematic Review. *Am J Public Health.* Jul 2019;109(7):e1-e8. doi:10.2105/AJPH.2019.305106.

Summary

A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF THE TOXICITY OF HEATED TOBACCO PRODUCTS COMPARED TO CONVENTIONAL CIGARETTES

The toxicity of heated tobacco products (HTPs) has recently garnered intense focus. This systematic review and meta-analysis aimed to synthesize the findings of randomized controlled trials (RCTs) evaluating the toxicity of HTPs compared to conventional cigarettes (CCs) using biomarkers of exposure (BoEs) endpoints. Ten original articles were selected from 187 eligible articles across three electronic databases: PubMed, Sciencedirect, and ProQuest (2010-2023), following PRISMA 2020 guidelines. The results revealed significantly lower levels of 14 important BoEs (1-OH, 2-AN, 3-HMPMA, 3-HPMA, 4-ABP, CEMA, CoHb, HEMA, MHBMA, NNAL, NNN, S-PMA, TNeq, and O-Tol) in HTP users compared to CC users, with the highest reduction observed in TNeq (68.6%) and the lowest in CEMA (13.4%). The toxicity of HTPs, as assessed through BoEs, is substantially reduced compared to CCs. Nonetheless, further independent and comprehensive studies are needed to evaluate the safety of HTPs more thoroughly.

Keywords: Heated tobacco products (HTPs), conventional cigarettes (CCs), toxicity, biomarkers of exposure, meta-analysis.