



Doustne beztytoniowe woreczki nikotynowe: obiecująca alternatywa czy rosnące zagrożenie? – przegląd literatury

Oral Tobacco-Free Nicotine Pouches: a promising alternative or growing threat? – literature review

Nicola Joanna Stencel^{1,A-F}, Magdalena Krala-Szkaradowska^{2,A-F},
Katarzyna Oktawia Skrzypczak^{1,A-B,E-F}, Sebastian Krzysztof Stuczyński^{3,A-B,E-F},
Jan Piotrowski^{4,B,E-F}, Izabela Hądzlik^{5,B,E-F}, Marcin Durowicz^{6,C,E-F}

¹ Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka – Centrum Medycyny Ratunkowej, Wrocław, Polska

² Miejskie Centrum Medyczne im. dr Karola Jonschera, Łódź, Polska

³ Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Sp. z o.o., Polska

⁴ Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, Polska

⁵ 4 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ, Wrocław, Polska

⁶ Dolnośląskie Centrum Onkologii Pulmonologii i Hematologii, Wrocław, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Stencel NJ, Krala-Szkaradowska M, Skrzypczak KO, Stuczyński SK, Piotrowski J, Hądzlik I, Durowicz M. Doustne beztytoniowe woreczki nikotynowe: obiecująca alternatywa czy rosnące zagrożenie? – przegląd literatury. *Med Srodow.* doi: 10.26444/ms/190034

■ Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Nikotynizm jest środowiskowym czynnikiem ryzyka wielu chorób. Negatywne skutki zdrowotne palenia papierosów doprowadziły do rozwoju strategii polegającej na stosowaniu przez palaczy mniej szkodliwych źródeł nikotyny. Doustne beztytoniowe woreczki nikotynowe (TFNP) są najnowszą innowacją na rynku, cieszącą się rosnącą popularnością. Łatwa dostępność saszetek może przynieść zarówno korzyści dla zdrowia publicznego, jak i negatywne konsekwencje, szczególnie u młodzieży. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie zagadnienia TFNP ze szczególnym uwzględnieniem wzrastającego rozpowszechnienia tych produktów, potencjalnych korzyści dla palaczy oraz możliwych skutków zdrowotnych ich stosowania, zwłaszcza wśród młodych osób.

Opis stanu wiedzy. TFNP mają postać torebek wypełnionych proszkowym, beztytoniowym podłożem zawierającym nikotynę i dodatki. Aplikowane są pomiędzy dziąsłem a górną wargą, gdzie uwolniona nikotyna wchłania się przez śluzówkę do ustroju. W latach 2016–2020 nastąpił znaczący wzrost ich sprzedaży, co sugeruje rosnące zainteresowanie tymi produktami. Prognozuje się, że wartość rynku TFNP wzrośnie do ok. 33 mld dolarów w 2026 roku. Wśród ich skutków ubocznych wyróżnia się reakcje lokalne, m.in. choroby przyzębia i jamy ustnej, podkreśla się również ryzyko schorzeń innych narządów wynikające z ogólnoustrojowego działania nikotyny.

Podsumowanie. Monitorowanie częstości stosowania TFNP i związane z nimi implikacje zdrowotne są kluczowe dla oceny ich wpływu na zdrowie publiczne. Choć mogą wspomagać palaczy w rezygnacji z nałogu, jednocześnie stwarzają zagrożenie wzrostu liczby konsumentów wyrobów nikotynowych. Ograniczona wiedza na temat ich wpływu na zdrowie budzi

obawy, podkreślając potrzebę regulacji dotyczących ich dystrybucji na rynku.

■ Słowa kluczowe

zdrowie publiczne, uzależnienie od nikotyny, nikotynowa terapia zastępcza, woreczki nikotynowe, snus, redukcja szkód spowodowanych paleniem tytoniu

■ Abstract

Introduction and Objective. Nicotine addiction is an environmental risk factor for many diseases. The adverse health effects of smoking have led to the development of a strategy encouraging smokers to use less harmful sources of nicotine. Oral tobacco-free nicotine pouches (TFNPs) represent the latest innovation on the market, gaining increasing popularity. Easy availability of pouches may bring benefits to public health and negative consequences, particularly among young people. The aim of this study is to present the issue of TFNPs, with particular emphasis on the increasing prevalence of these products, potential benefits for smokers, and possible health effects of their use, especially among young individuals.

Brief description of the state of knowledge. TFNPs have the form of pouches filled with non-tobacco powder containing nicotine and additives. They are applied between the gum and upper lip, where released nicotine is absorbed through the oral mucosa into the bloodstream. There has been a significant increase in their sales from 2016–2020, indicating an increasing interest in these products. It is projected that the TFNPs market value will reach approximately 33 billion dollars by 2026. Among their side effects, local reactions including periodontal and oral cavity diseases are distinguished, and the occurrence of risks of other organ disorders resulting from the systemic effect of nicotine has been noted.

Summary. Monitoring the frequency of TFNPs usage and its associated health issues is crucial for assessing their impact on public health. While they may assist smokers in quitting, they also bring a risk of increasing the number of nicotine

✉ Autor do korespondencji: Nicola Joanna Stencel, Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka – Centrum Medycyny Ratunkowej, Wrocław, Polska
E-mail: nicola.stencel95@gmail.com

product consumers. Limited knowledge about their health effects raises concerns, highlighting the need for regulations governing their distribution on the market.

WPROWADZENIE

Palenie tytoniu jest modyfikowalnym czynnikiem ryzyka wielu schorzeń, takich jak nowotwory, choroby układu krążenia i oddechowego, natomiast nałóg palenia jest uznawany za chorobę przewlekłą, która wynika z uzależnienia od nikotyny oraz utrwalonych wzorców zachowań [1]. Według doniesień Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) przyczynia się ono do śmierci ponad 8 mln osób rocznie na całym świecie, w tym ponad 7 mln zgonów jest spowodowanych aktywnym paleniem [2]. Powstający podczas palenia tytoniu dym jest wysoce toksyczny ze względu na obecność substancji kancerogennych indukujących mutacje DNA, które sprzyjają procesowi nowotworzenia i prowadzą do aktywacji licznych mechanizmów chorobowych [3]. Obserwowane negatywne skutki zdrowotne tego nałogu doprowadziły do rozwoju strategii redukcji szkód spowodowanych paleniem tytoniu (ang. *tobacco harm reduction*, THR), zgodnie z którą zachęca się palaczy do sięgania po mniej szkodliwe źródła nikotyny [4].

W ostatnich latach na rynku pojawiły się produkty nowej generacji, takie jak elektroniczne produkty parowe, podgrzewane wyroby tytoniowe oraz doustne beztyniowe woreczki nikotynowe (ang. *tobacco-free nicotine pouches*, TFNP), eliminujące proces spalania, dzięki czemu ilość szkodliwych substancji jest niższa niż w dymie papierosowym [5]. TFNP to najnowsza innowacja na rynku, która istotnie zyskuje na popularności, a przemysł tytoniowy promuje je jako substytut konwencjonalnych wyrobów tytoniowych, przy czym skutki ich stosowania dla zdrowia są nadal nieznane [4]. Rosnąca dostępność saszetek nikotynowych może nieść zarówno korzyści dla zdrowia publicznego, jak i negatywne konsekwencje – zwłaszcza dla młodych osób [6].

CEL PRACY

Poniższa praca poglądowa ma na celu przedstawienie zagadnienia doustnych beztyniowych woreczków nikotynowych ze szczególnym uwzględnieniem ich rosnącej popularności wśród młodzieży i potencjalnych korzyści dla dorosłych palaczy, a także zwrócenie uwagi na możliwe skutki zdrowotne ich stosowania. Autorzy dokonali przeglądu literatury dostępnej w serwisach PubMed i Google Scholar, wyszukując kombinacji następujących słów i wyrażeń w języku polskim i angielskim: „woreczki nikotynowe”, „snus”, „nikotyna”, „tytoń”, „nikotynowa terapia zastępcza”, „redukcja szkód spowodowanych paleniem tytoniu”, „marketing”, „regulacje”, „młodzież”, „zdrowie publiczne”, „skutki zdrowotne”.

OPIS STANU WIEDZY

Snus Doustne systemy dostarczania nikotyny (ang. *oral nicotine delivery systems*, ONDS) należą do wspólnej kategorii bezdymnych produktów umożliwiających pozyskanie tej substancji bez spalania tytoniu i charakteryzują się mniejszą

Key words

public health, nicotine addiction, snus, nicotine replacement therapy, tobacco harm reduction, nicotine pouches

szkodliwością w porównaniu do papierosów [5]. Jednym z nich jest stosowany doustnie snus, będący formą wilgotnego, mielonego lub ciętego tytoniu, poddawanego procesowi suszenia, mieszania z wodą i solą, następnie obróbce termicznej, którą można porównać do pasteryzacji [7–9]. Skutkiem tej procedury jest zmniejszenie stężeń substancji rakotwórczych, m.in. nitrozoamin specyficznych dla tytoniu (ang. *tobacco-specific nitrosamines*, TSNA), które występują we wszystkich wyrobach tytoniowych. Poziom narażenia na nikotynę poprzez snus jest porównywalny do ekspozycji podczas palenia, jednak czas jej wchłaniania do ustroju jest wydłużony, a zmniejszone zagrożenie dla zdrowia wynika głównie z uniknięcia bezpośredniego narażenia płuc na produkty spalania [9–11].

Snus występuje w postaci luźnego wyrobu lub – częściej – jako porcjowane woreczki, które umieszcza się w przedsionku jamy ustnej pod górną wargą w sąsiedztwie dziąsła, skąd uwolniona nikotyna jest wchłaniana przez błonę śluzową do krwiobiegu [8, 9]. Używany jest on powszechnie w Skandynawii od ponad 100 lat, a krajem o szczególnie długiej tradycji jego stosowania jest Szwecja, gdzie jest popularny od XVII wieku [8, 11, 12]. Od początku lat 70. XX wieku snus w znacznym stopniu zastąpił papierosy, szczególnie wśród mężczyzn, i obecnie jest najpopularniejszym wyrobem tytoniowym na szwedzkim rynku. Zgodnie z dyrektywą Unii Europejskiej (UE) zakazano wprowadzenia doustnych wyrobów tytoniowych (w tym snusu) na rynek UE, przy czym wyjątkiem jest Szwecja [13, 14].

Beztyniowe doustne woreczki nikotynowe

Beztyniowe doustne woreczki nikotynowe są najnowszą kategorią ONDS, pochodzą one ze Skandynawii i szybko rozprzestrzeniły się na wiele krajów, w tym na państwa UE, Wielką Brytanię (GB), Stany Zjednoczone (USA) i Japonię. Wprowadzono je do sprzedaży w 2010 roku, w USA dostępne są od roku 2016, a na rynek europejski trafiły dwa lata później [5, 9, 15]. Swoim wyglądem i sposobem użytkowania przypominają snus, jednak w przeciwieństwie do niego nie zawierają liści tytoniu, dzięki czemu są uznawane za mniej szkodliwy wyrób [10, 12]. Do niedawna woreczki zawierały oczyszczoną nikotynę, która pierwotnie ekstrahowana była z tytoniu, jednak obecnie najczęściej jest pochodzenia syntetycznego [6].

TFNP mają postać małych torebek wykonanych z włókien wiskozowych o przepuszczalnej strukturze, które wypełnione są proszkowym podłożem beztyniowym, zawierającym nikotynę i dodatki. Matryca stanowi ok. 80–90% składu, zawiera głównie wodę i celulozę mikrokrystaliczną, do których dodane są nikotyna, aromaty, bufor pH, sól, środki wypełniające i słodziki [9, 16]. Podobnie jak tradycyjny snus, TFNP są aplikowane pomiędzy dziąsłem a górną wargą, a nikotyna wchłania się przez śluzówkę do ustroju przez 30–60 min podczas jednorazowego użycia [12, 16]. Wizualnie są podobne do snusu, ale zazwyczaj mają bardziej białą niż brązową barwę z uwagi na brak tytoniu. Nanocząsteczki TFNP są produkowane w wielu wariantach smakowych, a składniki za nie odpowiadające są uznawane za bezpieczne

i dopuszczone do stosowania przez Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) oraz UE [9]. Z uwagi na prosty skład, czyli syntetyczną nikotynę dodaną do matrycy celulozowej zamiast tytoniowej, nanocząsteczki zawierają mniej związków toksycznych w porównaniu do snusu, co może skutkować podobnym lub mniejszym ryzykiem dla zdrowia [12].

Rosnąca popularność TFNP

Obecnie większość firm tytoniowych prowadzi dystrybucję TFNP, w tym popularne marki takie jak Zyn, Velo i Nordic Spirit [17]. Według statystyk firmy Nielsen Company w USA od 2016 do 2020 roku nastąpił wzrost jednostkowy sprzedaży doustnych beztyniowych woreczków nikotynowych, a mianowicie ich sprzedaż, sięgająca w 2016 roku 163 178 jednostek (o wartości ok. 0,7 mln dolarów), w 2020 roku wynosiła już 45 965 455 jednostek (ok. 200 mln dolarów), przy czym jedną jednostkę zdefiniowano jako opakowanie zawierające zwykle 15–20 saszetek [18]. Pod względem finansowym sprzedaż TFNP na amerykańskim rynku wzrosła z 642 tys. dolarów w 2016 roku do 13,9 mln dolarów w 2017 roku, a następnie do 52 mln dolarów w roku 2018. W kolejnych latach sprzedaż jednostkowa w dalszym ciągu rosła i w okresie od sierpnia do grudnia 2019 roku wyniosła 126 mln jednostek, a od stycznia do marca 2022 roku sprzedano ponad 808 mln opakowań, co wskazuje na szybko rosnącą popularność tych produktów [19, 20].

Na rynku brytyjskim pojawiły się w 2019 roku, a w okresie od listopada 2020 do października 2021 roku odnotowano dwukrotny wzrost częstości korzystania z TFNP wśród dorosłych – z poziomu 0,14% do 0,32% (współczynnik rozpoznań PR 2,22; 95% CI 1,33–3,70), przy czym mężczyźni czterokrotnie częściej niż kobiety stosowali woreczki (częstość występowania 0,42% vs 0,09%), rzadsze użycie zaobserwowano w starszych grupach wiekowych ($p < 0,001$). W porównaniu do osób nigdy niepalących (0,06%) po saszetki częściej sięgali obecni palacze (0,87%; PR 13,60; 95% CI 5,46–33,89), byli palacze z krótkim okresem abstynencji (0,97%; PR 15,21; 95% CI 4,03–57,42) oraz z długoterminową (> 1 rok) abstynencją (0,24%; PR 3,71; 95% CI 1,36–10,15), ponadto były one częściej stosowane przez użytkowników e-papierosów (1,64% vs 0,15%; PR 10,59; 95% CI 5,74–19,52) i nikotynowej terapii zastępczej (NTZ) (2,02% vs 0,21%; PR 9,75; 95% CI 4,64–20,49) niż przez osoby nieużywające tych produktów [17, 21]. Warto zwrócić uwagę, że ok. 26,9% dystrybutorów TFNP znajduje się w USA, 69,23% w Europie, a 3,84% w USA/Europie [15]. Według jednego z wiodących producentów dostawy tych produktów do USA zwiększyły się o ponad 50% w okresie między 2020 a 2021 rokiem [22].

TFNP reklamowane są jako nowatorska i bezpieczna alternatywa dla klasycznego palenia lub snusu, przy czym podkreśla się, że – w odróżnieniu od tradycyjnych wyrobów tytoniowych – mogą dostarczyć zastrzyk nikotyny bez ryzyka negatywnych skutków zdrowotnych. Dostępne są w różnych smakach (np. owocowe, cytrusowe, miętowe, kawowe) oraz umieszczone w atrakcyjnych opakowaniach z barwnym logo, co sprawia, iż wzbudzają zainteresowanie konsumentów [15]. Producenci woreczków wdrażają różne formy reklamy, korzystając m.in. z mediów społecznościowych, i często zaznaczają, że wyroby są „beztyniowe” lub są „samodzielną syntetyczną nikotyną” oraz iż są one bardziej dyskretne i wygodniejsze w użytkowaniu niż tradycyjne

papierosy lub e-papierosy. Jak podkreślają, do zażywania TFNP nie są potrzebne specjalne urządzenia, a z produktu można korzystać niemal w każdym miejscu [23]. Zastosowane zabiegi mają za zadanie przykuć uwagę młodych ludzi oraz doprowadzić do pozyskania nowych klientów, którzy nie są zainteresowani wyrobami wziwymi lub nie stosowali dotychczas produktów nikotynowych [15]. W badaniu przeprowadzonym w 2019 roku wśród nastolatków z USA w wieku 16–19 lat 1,5% zgłosiło używanie saszetek w ciągu ostatniego miesiąca, natomiast w 2020 roku odsetek osób w wieku 15–24 lat stosujących TFNP w ciągu ostatnich 30 dni wyniósł już 13%. Z uwagi na stały wzrost sprzedaży woreczków konieczne będzie monitorowanie rozpowszechnienia używania nikotyny wśród młodzieży [22].

Głównym miejscem dystrybucji saszetek w USA były sklepy ogólnospożywcze, jednak w czasie pandemii COVID-19 konsumenci zostali przekierowani na rynek internetowy, co zaowocowało znacznym wzrostem sprzedaży, np. od stycznia do czerwca 2020 roku jedna z witryn internetowych odnotowała aż 250% skok popytu na TFNP [18]. Oszacowano, że sprzedaż w dolarach woreczków w latach 2016–2020 wzrosła o 305%, a sześć największych firm TFNP wydało w 2019 roku łącznie 11,2 mln dolarów na reklamę, co przejawia się w odnotowanym wzroście ich popularności w krajobrazie produktów nikotynowych. Biorąc pod uwagę obserwowane trendy, przewiduje się, że do 2026 roku wartość rynku tych wyrobów wzrośnie do prawie 33 mld dolarów [24].

TFNP jako lepsza alternatywa dla papierosów

Pierwsza NTZ została opisana jako używanie gum do żucia jako krótkoterminowa interwencja pomagająca porzucić nałóg palenia. Nikotynowa terapia zastępcza pozwala zastąpić nikotynę dostarczaną podczas spalania tytoniu a tym samym zmniejsza częstość występowania objawów abstynencyjnych. Niektórzy palacze uważają NTZ za nieskuteczną, dlatego poszukują bardziej zadowalającego źródła nikotyny [25]. Pojawienie się TFNP stało się obiecującą możliwością, a stosowanie ich może być postrzegane jako pierwszy krok do rezygnacji z palenia [15]. Azzopardi i wsp. w przeprowadzonym badaniu porównali farmakokinetykę nikotyny w trzech produktach (TFNP, gumie i pastylce nikotynowej) o wadze 4 mg oraz ocenili satysfakcję użytkowników ze stosowania każdego z nich. Na podstawie wyników badania stwierdzili, że wszystkie wyroby wykazywały podobny profil stężenia tej substancji, przy czym maksymalny poziom w surowicy występował w ciągu pierwszej godziny po podaniu i był istotnie niższy podczas używania gumy niż saszetki lub pastylki. Porównano czas potrzebny do osiągnięcia szczytowego stężenia (T_{max}) nikotyny z użyciem TFNP i obydwu produktów NTZ – był on podobny, natomiast średnie wartości najwyższych stężeń (C_{max}) nikotyny wykazywały podobieństwo w przypadku TFNP i pastylki, a istotnie różniły się od tych wartości cechujących gumę. Ponadto stwierdzono, że okresy półtrwania ($T_{1/2}$) nikotyny w osoczu są podobne we wszystkich badanych produktach, a jej biodostępność (oceniona na podstawie pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu początkowego do ostatniego pomiaru – AUC_{0-T}) jest zbliżona w przypadku saszetki i pastylki oraz w przypadku obu tych produktów większa od gumy. Wyniki pomiarów przedstawiono w tab. 1. Uczestnicy badania podali, że większą satysfakcję przynosi im użytkowanie TFNP niż pastylki, ponadto saszetki podobały im się najbardziej w zestawieniu z pozostałymi wyrobami. Wszystkie oceniane produkty

były dobrze tolerowane przez uczestników, a częstość występowania skutków ubocznych była niższa w przypadku TFNP (18,2%) niż w przypadku pastylki (33,3%) i gumy (18,8%). Przedstawione wyniki wskazują, że saszetki mogą stanowić kolejną opcję dla osób szukających alternatywy dla palenia, co może wspomóc w procesie porzucania nałogu, chociaż długoterminowe skutki ich użytkowania pozostają nieznanne [21, 25].

Tabela 1. Parametry farmakokinetyczne nikotyny w osoczu zmierzone wśród dorosłych palaczy po pojedynczym doustnym zastosowaniu wybranych produktów nikotynowych na czczo

Parametr	Miara tendencji centralnej	Saszetka nikotynowa	Guma nikotynowa	Pastylka nikotynowa
C_{max} (ng/mL)	Średnia	8,5	4,4	8,3
AUC_{0-T} (ng*h/mL)	Średnia	30,6	14,3	31,5
T_{max} (min)	Mediana	60	50	60
$T_{1/2}$ (h)	Średnia	2,7	3,0	2,7

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania Azzopardi i wsp. [25].

Legenda:

C_{max} – maksymalne zaobserwowane stężenie nikotyny w surowicy AUC_{0-T} – pole pod krzywą zależności stężenia nikotyny w surowicy od czasu początkowego do ostatniego pomiaru T_{max} – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia nikotyny w surowicy $T_{1/2}$ – czas półtrwania nikotyny w surowicy

W celu dotarcia do szerszej grupy konsumentów oraz zmniejszenia ich obaw wielu producentów przedstawia korzyści związane ze stosowaniem TFNP, prezentując je jako alternatywę dla palenia. Zaznaczają, że ich używanie pozwala uniknąć nieprzyjemnego zapachu dymu pozostającego na ubraniach i w otoczeniu oraz eliminuje ryzyko żółtawego zabarwienia paznokci, będącego nieestetycznym skutkiem wypalanych papierosów, a ograniczenie ekspozycji na dym może poprawić ogólne samopoczucie i zmniejszyć ryzyko chorób z nim związanych. Z uwagi na dyskrecję stosowania można z nich korzystać w miejscach, gdzie używanie papierosów jest zakazane, dzięki czemu aktywni palacze mogą uniknąć objawów abstynencyjnych. Sugeruje się także, aby produkty te były sporadycznie używane przez byłych palaczy zmagających się z nawrotowym pragnieniem sięgania po klasyczne wyroby, gdyż może to pozwolić na utrzymanie trwałej abstynencji od nałogu [23, 26].

Globalne wprowadzenie TFNP na międzynarodowy rynek oraz pojawienie się możliwości zastąpienia nimi konwencjonalnych wyrobów tytoniowych może przełożyć się na korzystne zmiany w obszarze zdrowia publicznego. Należy zauważyć, iż w Szwecji wskaźnik dziennego spożycia doustnego tytoniu wynosi 20%, natomiast palenia papierosów 5%, a tym samym większość szwedzkiej populacji używa snusu jako głównego źródła nikotyny i w dużej mierze zastąpił on tradycyjne papierosy. Skutkiem tego jest wystąpienie zjawiska opisywanego jako „doświadczenie szwedzkie”, polegającego na tym, iż Szwedzi pomimo porównywalnego poziomu konsumpcji tytoniu względem innych krajów Europy charakteryzują się jednym z najniższych wskaźników zachorowalności na schorzenia związane z paleniem oraz najniższą umieralnością mężczyzn na choroby odtytoniowe [7, 13, 25]. Tę wyjątkową sytuację potwierdzają liczne badania epidemiologiczne, które wskazują m.in., że Szwecja posiada najniższy spośród krajów UE standaryzowany według wieku współczynnik zapadalności na raka płuca (ASR World 17,4/100 tys.), którego najważniejszym czynnikiem ryzyka jest palenie tytoniu [3, 7, 27].

Zważając na podobieństwo TFNP do snusu oraz udokumentowaną mniejszą jego toksyczność, można przypuszczać, że zastąpienie papierosów doustnymi woreczkami pozwoli obniżyć globalną zachorowalność i umieralność na najczęstsze na świecie raka płuca oraz zminimalizować zapadalność na inne choroby tytoniozależne. Dlatego istotne jest zwiększenie świadomości społecznej i zachęcanie ludzi do rezygnacji z nałogu palenia lub zastępowania go potencjalnie mniej szkodliwymi produktami alternatywnymi [3, 12, 21, 27].

Zagrożenie dla młodych użytkowników

Wprowadzenie TFNP i strategii ich dystrybucji wzbudziły obawy w wielu państwach. Zwrócono uwagę, że ze względu na połączenie nikotyny, przyjemnego smaku i zachęcającego opakowania mogą być one atrakcyjne dla młodych ludzi oraz osób wcześniej niepalących [21]. Ponieważ marketing doustnych beztytoniowych woreczków nikotynowych jest stosunkowo nowy, a ich użytkowanie może być na niskim poziomie, istotne jest zrozumienie, jak osoby niemające dotychczas z nimi styczności postrzegają tę nową kategorię produktów oraz jakie mogą wykazywać skłonności do ich wypróbowania [22].

Obecnie brakuje dostatecznych dowodów umożliwiających ustalenie powszechności korzystania z saszetek wśród młodzieży. Zgodnie z badaniem International Tobacco Control Youth 2021 tylko 4% osób w wieku 16–19 lat z USA, Kanady i Anglii przyznało, że kiedykolwiek je stosowało [28]. Postrzeganie TFNP oraz ich aspekty społeczno-behawioralne poskutkowało wzrostem ich popularności wśród nastolatków i młodych dorosłych. Z raportów wynika, że młodzież wykazuje znaczne zainteresowanie najnowszymi produktami bezdymnymi i beztytoniowymi, ponieważ przypominają one znane produkty spożywcze, takie jak gumy do żucia, oraz są dostępne w różnych, atrakcyjnych smakach. Badanie uczniów szkół średnich w Kalifornii wykazało, że doustne produkty nikotynowe są drugim po e-papierosach najczęściej stosowanym źródłem tej substancji [29].

Według Bergera i Luckmanna rozumienie rzeczywistości jest społecznie konstruowane poprzez interakcje międzyludzkie, a te obejmują powtarzające się ekspozycje i spotkania z innymi osobami wykazującymi ten sam lub podobny nawyk. W efekcie wzorzec zachowań zostaje potwierdzony, co rozpoczyna proces habitualizacji, czyli przekształcania regularnie powtarzanych działań w automatyczne nawyki. Wskutek tego pewne zachowania stają się normą społeczną oraz zaczynają być postrzegane jako naturalne i oczekiwane. W społeczeństwie proces ten ma kluczowe znaczenie dla utrwalania wzorców i praktyk, które następnie są trudne do zmiany. Socjologicznym skutkiem wprowadzenia TFNP oraz powszechnego ich stosowania będącego wynikiem przyzwyczajania, komercjalizacji i normalizacji jest powstanie społecznie akceptowanej iluzji. Wówczas wiedza o prawdopodobnych szkodliwych reakcjach związanych z używaniem produktu trafia w ograniczonym stopniu do obywateli, a zwłaszcza do młodzieży [15, 30].

Dla młodych osób smak jest istotnym walorem, a zatem efektem tworzenia przez producentów nowych aromatów TFNP może być rozpoczęcie stosowania tych wyrobów przez nowych użytkowników i dalsze ich używanie przez dotychczasowych. Dowd i wsp. przeprowadzili badanie ankietowe wśród 118 osób, które zadeklarowały używanie saszetek w ciągu ostatnich 30 dni. Na podstawie wyników stwierdzili,

że najczęściej zgłaszaną (31%) motywacją do sięgania po TFNP była dostępność smaków [31].

Należy zauważyć, że saszetki zawierają silnie uzależniającą nikotynę, a zatem osoby dotychczas niekorzystające z tych produktów poprzez rozpoczęcie ich używania mogą popaść w nałóg palenia papierosów. W związku z tym należy unikać ekspozycji ludzi wolnych od używek na uzależniające substancje – pozwoli to obniżyć ryzyko dla zdrowia na poziomie indywidualnym i zmniejszy ogólny wpływ produktów nikotynowych na zdrowie publiczne [32]. Warto podkreślić, że używanie skrótów TFN (ang. *tobacco free nicotine*) może zwiększyć atrakcyjność produktu, ponieważ termin ten zmniejsza postrzeganie ryzyka przez młode osoby [6]. Niepokoim fakt, że wielu palaczy, zwłaszcza wśród młodzieży, używa tych produktów jednocześnie. Dotychczas nie ustalono, jakie są główne cele podwójnego ich stosowania oraz skutki tego w przyszłości, przypuszcza się, że wielu użytkowników wypróbować oba produkty w tym samym czasie i ostatecznie decyduje się na jeden z nich. Problemy powstałe na skutek społecznie akceptowanej iluzji maskującej szkodliwość produktów nikotynowych wymagają uwzględnienia w przyszłych badaniach nad dylematami etycznymi, kwestiami regulacyjnymi, odpowiedzialnością decydentów oraz problemami zdrowotnymi użytkowników [15, 33].

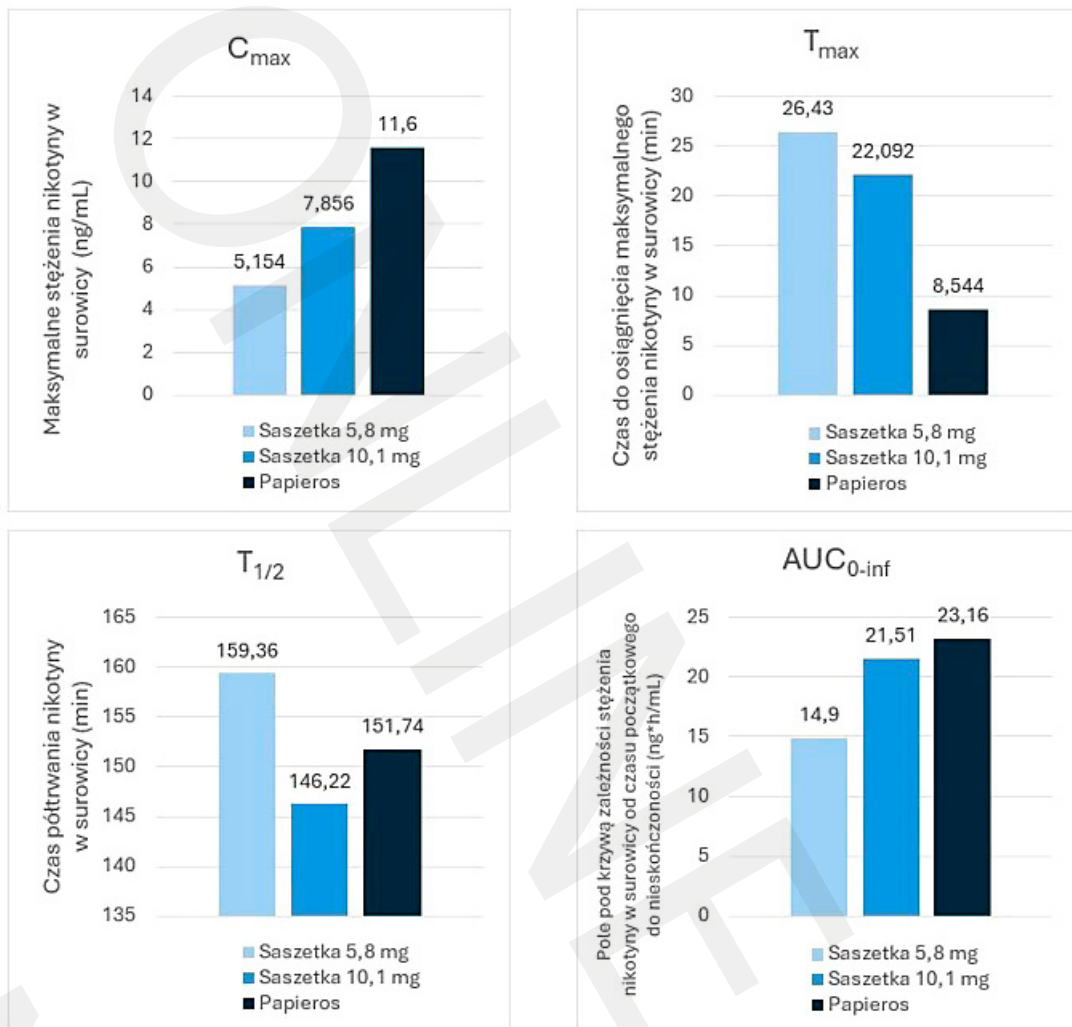
Nikotyna

Nikotyna jest głównym uzależniającym składnikiem produktów tytoniowych i choć w ostatnich latach wskaźnik palenia papierosów obniżył się, to wzrost popularności użytkowania e-papierosów i innych wyrobów – szczególnie wśród młodzieży – przyczynił się do zwiększenia obaw w zakresie szkodliwych konsekwencji ich stosowania. Pod względem chemicznym nikotyna jest aminą trzeciorzędową i naturalnie występuje jako alkaloid w wielu roślinach, pełniąc funkcję owadobójczą. Obecna w tytoniu aktywna jej forma wiąże się z różnymi podtypami nikotynowych receptorów acetylocholiny (nAChR) w ośrodkowym (OUN) i obwodowym układzie nerwowym [34]. Wywołuje zarówno efekt nagradzania, jak i skutki awersyjne (m.in. nudności, zawroty głowy), a ostateczny wynik jest zależny od dawki, tolerancji i wrażliwości osobniczej. Wspomniany wpływ nagradzającego działania przypisuje się szlakowi mezolimbicznemu, który tworzą neurony dopaminergiczne [35]. Podczas zażywania nikotyna wchłania się do ustroju i selektywnie wiąże się z nAChR obszarów mózgowych, powodując uwolnienie głównie dopaminy (DA), ale także noradrenaliny, acetylocholiny, serotoniny, kwasu γ -aminomasłowego, glutamianu i endorfin, które wywołują uczucie przyjemności, stymulacji i modulują nastroj. Wykazano, że zaprzestanie jej dostarczania doprowadza do spadku aktywności układu nagrody, zmniejszając poziom DA i innych neuroprzekazników, czemu towarzyszą objawy odstawiennne, w tym głód substancji, co istotnie potwierdza jej działanie uzależniające [21, 36]. Wskutek neuroadaptacji i procesów psychologicznych wynikających z powtarzającej się ekspozycji na nikotynę odstawiennie jej może prowadzić do wystąpienia zespołu abstynencyjnego manifestującego się drażliwością, niepokojem, obniżonym nastrojem, trudnością koncentracji, zwiększonym apetytem, bezsennością. Te negatywne symptomy emocjonalne i poznawcze zwiększają chęć ponownego zażycia tej substancji, co prowadzi do nasilenia pragnienia i nawrotu jej użytkowania [35].

Mimo wielu dostępnych danych na temat wpływu na ludzki organizm nikotyny jako substancji psychotropowej

jej rola w kancerogenezie wciąż jest niejasna. Dostępność informacji dotyczących jej genotoksycznego działania na komórki ssaków jest ograniczona, jednakże dobrze udokumentowano jej wpływ na proliferację komórek nowotworowych. Ponadto zaobserwowano, że stymuluje ona angiogenezę w stanach patologicznych, w tym chorobach onkologicznych, co podkreśla jej potencjalną rolę jako czynnika sprzyjającego onkogenezie [36]. Lista nowotworów, które podejrzewa się o związek z nikotyną, rozszerza się i aktualnie obejmuje raka płuca, nowotwory głowy i szyi, żołądka, trzustki, pęcherzyka żółciowego, wątroby, jelita grubego, piersi, szyjki macicy, pęcherza moczowego i nerek [37]. Aspektem, na który należy zwrócić uwagę, jest zawartość nikotyny w TFNP. Jej ilość jest różna w różnych woreczkach i waha się od 3 do 32 mg [15]. Dla porównania standardowy papieros zawiera ok. 15–20 mg nikotyny, a wypalenie go zapewnia podaż 1–3 mg tego alkaloidu. Należy zauważyć, że ilość zaabsorbowana przez użytkownika jest mniejsza niż dawka pierwotna, a żaden z produktów NTZ nie dostarcza jednorazowo tak dużych jej stężeń jak palenie tytoniu [38, 39].

Chapmann i wsp. porównali profile farmakokinetyczne dwóch TFNP o zawartości 5,8 mg oraz 10,1 mg nikotyny w saszetce oraz jednego papierosa. Wynioskowali, że paląc, uzyskuje się wyższe C_{max} nikotyny w surowicy oraz zostaje ono osiągnięte w krótszym czasie niż wtedy, gdy używa się woreczków, ponadto wartość AUC również największa była dla papierosów [4]. Dla kontrastu warto przytoczyć badanie McEwan i wsp., którzy oceniając farmakokinetykę TFNP, stwierdzili, że wartości C_{max} i AUC są wyższe lub równe dla saszetek niż dla papierosów, natomiast odnotowali również, że T_{max} jest krótszy w przypadku palenia. Ponadto wykazali, że biodostępność nikotyny nie koreluje z jej zawartością w saszetce, co sugeruje, że aspekty fizyczne inne niż jej ilość (np. pH) mogą wpływać na farmakokinetykę tej substancji [40]. Wyniki wymienionych badań zaprezentowano na ryc. 1 i 2. Mallock i wsp. przeanalizowali 44 TFNP i 2 wyroby nie zawierające nikotyny. Jej ilość wahała się w zakresie 1,79–47,5 mg/saszetkę (mediana 9,48 mg) – badacze zaznaczyli, że taka zawartość powinna budzić niepokój ze względu na możliwe powikłania zdrowotne. Autorzy zwrócili uwagę na potencjalne szybsze wchłanianie się nikotyny w zasadowym odczynie powodowanym przez substancje ekstrahowane z woreczków, co dodatkowo może zwiększać ryzyko uzależnienia [14]. Ostra dawka referencyjna (ARfD) to ilość substancji w żywności lub w wodzie wyrażona w mg na kg masy ciała, która może być przyjęta do 24 h bez istotnego ryzyka dla zdrowia [41]. Europejska Agencja Bezpieczeństwa Żywności określiła ARfD oraz dopuszczalne dzienne spożycie (ADI) nikotyny na poziomie 0,0008 mg/kg, co oznacza, że bezpieczna dawka tej substancji dla osoby ważącej 60 kg wynosi 0,048 mg na dzień [42]. W badaniu przeprowadzonym przez Lunell i wsp. przeanalizowano ilość nikotyny pozostałą w saszetkach po 60 min stosowania. Wyekstrahowana frakcja mieściła się w przedziale 50–59%. Na podstawie wyników określono, że w przypadku przybliżonej absorpcji tej substancji na poziomie wynoszącym 60% dla osoby o masie 60 kg ADI jest przekroczone niemal 22-krotnie w przypadku użycia woreczka o najniższej badanej ilości nikotyny (1,79 mg) [43]. Dane te wskazują, że dostępne TFNP nie są zgodne z obowiązującymi przepisami europejskimi dotyczącymi środków spożywczych [14].



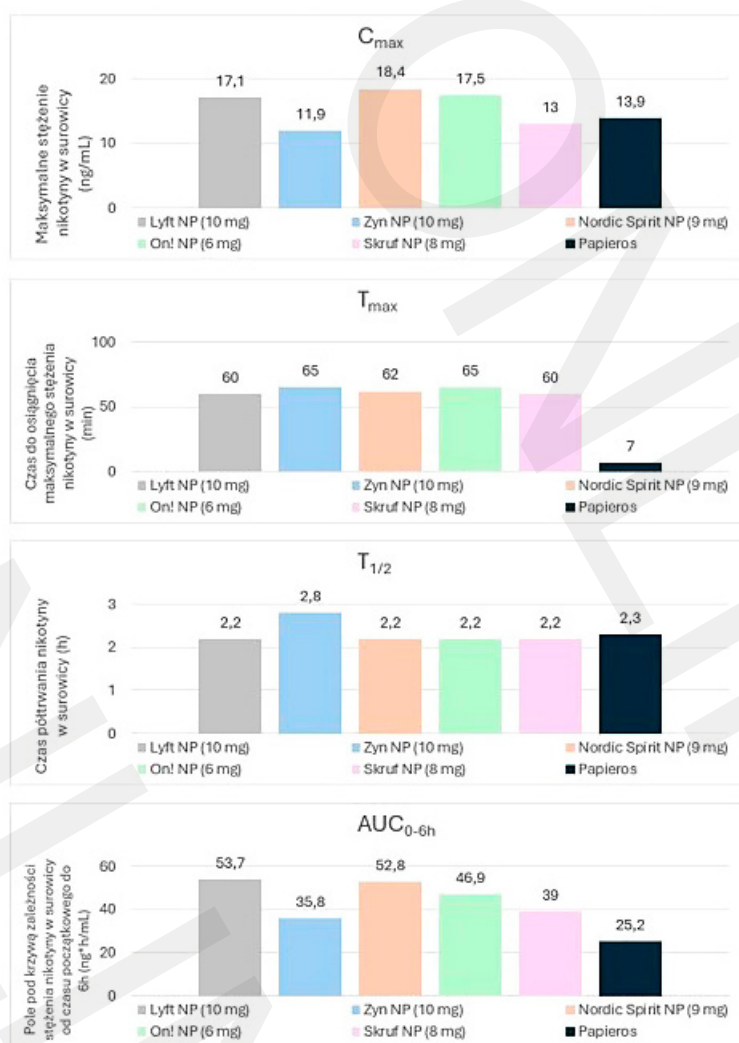
Rycina 1. Porównanie parametrów kinetycznych TFNP zawierających 5,8 mg oraz 10,1 mg nikotyny względem papierosa. Źródło: Opracowanie własne na podstawie badania Chapman i wsp. [4]

Skutki zdrowotne TFNP

Wzrost popularności ONDS nieustannie budzi obawy dotyczące jego potencjalnych negatywnych skutków zdrowotnych [15]. Producenci TFNP podkreślają niższe ryzyko ich stosowania względem papierosów, które jest związane z uniknięciem procesu spalania oraz tym, iż nie zawierają liści tytoniu, jednak obecnie brak wystarczających dowodów pozwalających ocenić ich bezwzględny wpływ na zdrowie [21]. Aktualnie nikotyna nie jest zakwalifikowana jako substancja rakotwórcza i od kilkudziesięciu lat jest podstawowym składnikiem NTZ. Dotychczas udokumentowano jej niekorzystny wpływ na układ krążenia, jednak dane wskazują, że ryzyko rozwoju powikłań kardiologicznych w przypadku stosowania nikotyny bez wytworzenia dymu papierosowego jest niskie [44]. Wśród działań niepożądanych TFNP wyróżnia się reakcje lokalne związane ze sposobem ich aplikacji, takie jak choroby przyzębia i jamy ustnej, podkreśla się także ryzyko schorzeń innych organów wynikające z ogólnoustrojowego działania nikotyny i pozostałych składników saszetki [15, 45].

W przypadku oceny możliwych miejscowych skutków ubocznych warto wziąć pod uwagę dotychczasową wiedzę o produktach cechujących się podobnym składem stosowanych w ramach NTZ. Wiadomo, że mogą być one przyczyną

m.in. bólu jamy ustnej lub gardła (OR: 1,87; 95% CI: 1,36–2,57) oraz owrzodzeń śluzówki (OR: 1,49; 95% CI: 1,05–2,20). Nie stwierdzono natomiast silnych dowodów na częstsze występowanie takich schorzeń jak próchnica, choroby przyzębia, nowotwory. Ważnym czynnikiem wpływającym na ryzyko rozwinięcia się działań niepożądanych ONDS jest czas ich stosowania. Tradycyjną NTZ stosuje się zwykle średnioterminowo – standardowo przez 3 miesiące. Niepokój budzi fakt, że użytkownicy TFNP mogą korzystać z tego typu produktu znacznie dłużej, co może zwiększyć ryzyko pojawienia się skutków ubocznych, jednak aby to potwierdzić, wymagana jest dalsza obserwacja [21, 46]. Analizując możliwe powikłania wynikające z formy stosowania, warto zwrócić uwagę na snus. Dobrze udokumentowanym skutkiem miejscowym jego używania jest lokalna recesja dziąseł w obrębie miejsca aplikacji, co może sugerować, że podobne powikłanie wystąpi w przypadku TFNP [47]. Należy także brać pod uwagę ryzyko rozwinięcia się próchnicy. Wstępnie prognozuje się, że będzie ono dość niskie z uwagi na użycie substancji słodzących zamiast cukrów, jednakże stosowanie TFNP może prowadzić do miejscowego nawarstwiania się płytki nazębnej na powierzchni zębów w pobliżu miejsca trzymania saszetki, co jest czynnikiem ryzyka zmian próchnicznych [21].



Rycina 2. Porównanie parametrów kinetycznych TFNP pięciu marek o różnej zawartości nikotyny i papierosa. Źródło: Opracowanie własne na podstawie badania McEwan i wsp. [40]

Ponieważ substancje ekstrahowane z woreczka przenikają do krwi i rozprowadzane są wraz z nią po całym organizmie, jako potencjalne konsekwencje brane są pod uwagę ogólnoustrojowe oddziaływania nikotyny [15]. Jednym z nich jest zmniejszenie przepływu krwi w mikrokrążeniu, co może prowadzić do zaburzeń gojenia się ran, zwyrodnienia płamki żółtej, chorób nerek oraz dysfunkcji łożyska u kobiety ciężarnej. Poprzez swoje działanie na receptory mięśni gładkich naczyń wieńcowych oraz mięśnia sercowego nikotyna może powodować zaburzenia równowagi w przepływie wieńcowym, ponadto wywołana przez nią trwała stymulacja układu współczulnego może przyczynić się do przebudowy i zwiększać ryzyko niewydolności serca. Pobudzenie układu adrenergicznego zwiększa szansę wystąpienia groźnych dla życia arytmii, szczególnie u palaczy. Warto zauważyć, że powyższy mechanizm prowadzi do wzrostu wydzielania hormonów antagonistycznych wobec insuliny, czyli katecholamin, kortyzolu i hormonu wzrostu, a tym samym może odgrywać rolę w rozwoju insulinooporności [44].

Analizując możliwe skutki uboczne TFNP, podkreśla się wpływ innych niż nikotyna składników szetek. Najczęściej są to słodziki, substancje zapachowe, wypełniacze i regulatory kwasowości. Mallock i wsp. zidentyfikowali łącznie 186 takich substancji, z których część może

budzić obawy toksykologiczne. TFNP oceniano również pod kątem obecności TSNA: N-nitrozonornikotyny (NNN) i 4-(metylnitroamino)-1-(3-pirydylo)-1-butanonu (NNK), które mają udowodnione działanie kancerogenne. Narażenie na NNN zostało powiązane z rozwojem raka przełyku, co ma szczególne znaczenie w przypadku woreczków stosowanych w jamie ustnej. Należy zauważyć, że śladowe ilości TSNA były wykrywane w szetkach, przy czym ich stężenia były znacznie niższe niż w przypadku snusu i papierosów [14, 32].

Istnieją podejrzenia, że nikotyna wpływa niekorzystnie na rozwijający się mózg, stwierdzono również związek między używaniem innych zawierających ją produktów, takich jak e-papierosy, a późniejszym paleniem tradycyjnych wyrobów, marihuany, nadużywaniem alkoholu i stosowaniem amfetaminy oraz zachowaniami agresywnymi, ryzykownymi kontaktami seksualnymi, niekorzystnymi postawami związanymi ze szkołą (wagarowanie, gorsze wyniki w nauce) [48]. Badania wśród młodzieży wykazały, że ekspozycja na nikotynę w czasie dojrzewania prowadzi do poważnych konsekwencji w dorosłości, takich jak zaburzenia emocjonalne i pogorszenie funkcji poznawczych [49].

Podsumowując, mimo niższej szkodliwości w porównaniu z innymi wyrobami, TFNP wciąż wywołują niepokój w związku z ich potencjalną toksycznością, ponadto

stwarzają szczególne ryzyko dla zdrowia młodzieży z uwagi na liczne i nie w pełni poznane następstwa ich stosowania w zakresie zdrowia somatycznego, jak i psychicznego.

Regulacje prawne dotyczące TFNP

W USA regulacje prawne dotyczące woreczków nikotynowych wprowadzane były etapami. W 2016 roku FDA opublikowała zasadę uznawania w zakresie uprawnień regulacyjnych nad wszystkimi wyrobami tytoniowymi, w tym zawierającymi nikotynę pochodzącą z tytoniu w ONDS. Celem uniknięcia regulacji, które wprowadziły ograniczenia, producenci woreczków zaczęli stosować nikotynę syntetyczną. Dzięki temu mogli utrzymać produkty na rynku. Jednakże w 2022 roku dokonano zmiany definicji wyrobu tytoniowego, na podstawie której do wyrobów tytoniowych – poza wytworzonymi lub pochodzącymi z tytoniu – zaliczono także artykuły zawierające nikotynę z dowolnego źródła – tym samym zakres uprawnień FDA został rozszerzony o TFNP wykorzystujące chemicznie pozyskaną nikotynę. W efekcie podmioty prowadzące produkcję i sprzedaż woreczków zobowiązane są zapewnić zgodność swoich produktów z aktualnymi wymogami [16, 45].

Obecnie TFNP obecnie nie podlegają w UE regulacjom dotyczącym wyrobów tytoniowych, np. w Niemczech sklasyfikowane są jako środki spożywcze [14]. W Polsce aktualnie brakuje przepisów umożliwiających kontrolę dystrybucji, oznakowania i reklamy woreczków, gdyż nie są one objęte specjalnymi uregulowaniami, nie podlegają zatem Ustawie o ochronie zdrowia przed następstwami używania tytoniu i wyrobów tytoniowych. We wrześniu 2023 roku cztery przedsiębiorstwa związane z branżą tytoniową przyjęły kodeks dotyczący TFNP, który ustala dobrowolne normy sprzedaży tych produktów na terenie Polski. Zgodnie z zawartymi w nim zapisami saszetki nie powinny zawierać więcej niż 20 mg nikotyny (na 1 woreczek) oraz nie mogą być oferowane ani sprzedawane osobom niepełnoletnim. Zobowiązano się również do umieszczenia na produktach odpowiedniej sygnatury zawierającej m.in. informacje o składzie i zawartości nikotyny. Etykieta powinna ostrzegać o możliwym uzależnieniu oraz uświadamiać, że są one przeznaczone dla osób powyżej 18 roku życia. Opakowania nie powinny sugerować, że saszetki mają właściwości prozdrowotne, stanowią produkt spożywczy lub kosmetyczny, nie mogą także nawiązywać do kultury młodzieżowej (np. przedstawiać postaci z komiksów, kreskówek) ani sugerować, że są korzystne dla środowiska [50].

PODSUMOWANIE

Zrozumienie, jak wiele osób korzysta z TFNP, monitorowanie częstości ich stosowania oraz ich implikacje zdrowotne są kluczowe dla oceny wpływu tych produktów na zdrowie publiczne. Używanie nikotyny i wyrobów tytoniowych przez młode osoby niesie ryzyko dla ich zdrowia, dlatego konieczna jest wzmożona czujność rodzicielska oraz świadomość i wiedza lekarzy sprawujących opiekę zdrowotną nad młodzieżą. Warto podkreślić, że chociaż doustne beztynoniowe woreczki nikotynowe mogą wspierać osoby palące w porzuceniu nałogu, to jednocześnie istnieje ryzyko zwiększenia populacji konsumentów produktów nikotynowych, szczególnie wśród osób młodych. Z uwagi na ograniczoną wiedzę na temat ich wpływu na zdrowie wzbudzają dodatkowe obawy. Konieczne

jest również wprowadzenie przepisów regulujących dystrybucję tych wyrobów na rynku.

PIŚMIENICTWO

1. Rigotti NA, Kruse GR, Livingstone-Banks J, et al. Treatment of Tobacco Smoking: A Review. *JAMA*. 2022;327(6):566–577. doi:10.1001/jama.2022.0395
2. World Health Organization (WHO). Tobacco. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco> (access: 2024.05.08).
3. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, et al. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2021;25(1):45–52. doi:10.5114/wo.2021.103829
4. Chapman F, McDermott S, Rudd K, et al. A randomised, open-label, cross-over clinical study to evaluate the pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety and tolerability profiles of tobacco-free oral nicotine pouches relative to cigarettes. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(9):2931–2943. doi:10.1007/s00213-022-06178-6
5. Grandolfo E, Ogden H, Fearon IM, et al. Tobacco-Free Nicotine Pouches and Their Potential Contribution to Tobacco Harm Reduction: A Scoping Review. *Cureus*. 2024;16(2):e54228. doi:10.7759/cureus.54228
6. Morean ME, Bold KW, Davis DR, et al. “Tobacco-free” Nicotine Pouches: Risk Perceptions, Awareness, Susceptibility, and Use Among Young Adults in the United States. *Nicotine Tob Res*. 2023;25(1):143–150. doi:10.1093/ntr/ntac204
7. Clarke E, Thompson K, Weaver S, et al. Snus: a compelling harm reduction alternative to cigarettes. *Harm Reduct J*. 2019;16:62. doi:10.1186/s12954-019-0335-1
8. Idris AM, Ibrahim SO, Vasstrand EN, et al. The Swedish snus and the Sudanese toombak: are they different? *Oral Oncol*. 1998;34(6):558–66. doi:10.1016/s1368-8375(98)00047-5
9. Azzopardi D, Liu C, Murphy J. Chemical characterization of tobacco-free “modern” oral nicotine pouches and their position on the toxicant and risk continuums. *Drug Chem Toxicol*. 2022;45(5):2246–2254. doi:10.1080/01480545.2021.1925691
10. Rinaldi S, Pieper E, Schulz T, et al. Oral nicotine pouches with an aftertaste? Part 2: in vitro toxicity in human gingival fibroblasts. *Arch Toxicol*. 2023;97:2343–2356. doi:10.1007/s00204-023-03554-9
11. Valen H, Becher R, Vist GE, et al. A systematic review of cancer risk among users of smokeless tobacco (Swedish snus) exclusively, compared with no use of tobacco. *Int J Cancer*. 2023;153(12):1942–1953. doi:10.1002/ijc.34643
12. Azzopardi D, Haswell LE, Frosina J, et al. Biomarkers of Exposure and Potential Harm in Exclusive Users of Nicotine Pouches and Current, Former, and Never Smokers: Protocol for a Cross-sectional Clinical Study. *JMIR Res Protoc*. 2022;11(10):e39785. doi:10.2196/39785
13. Back S, Masser AE, Rutqvist LE, et al. Harmful and potentially harmful constituents (HPHCs) in two novel nicotine pouch products in comparison with regular smokeless tobacco products and pharmaceutical nicotine replacement therapy products (NRTs). *BMC Chem*. 2023;17(1):9. doi:10.1186/s13065-023-00918-1
14. Mallock N, Schulz T, Malke S, et al. Levels of nicotine and tobacco-specific nitrosamines in oral nicotine pouches. *Tob Control*. 2024;33:193–199. doi:10.1136/tc-2022-057280
15. Shaikh SB, Newton C, Tung WC, et al. Classification, Perception, and Toxicity of Emerging Flavored Oral Nicotine Pouches. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(5):4526. doi:10.3390/ijerph20054526
16. Ye D, Rahman I. Emerging Oral Nicotine Products and Periodontal Diseases. *Int J Dent*. 2023;2023:1–7. doi:10.1155/2023/9437475
17. Tattan-Birch H, Jackson SE, Dockrell M, et al. Tobacco-free Nicotine Pouch Use in Great Britain: A Representative Population Survey 2020–2021. *Nicotine Tob Res*. 2022;24(9):1509–1512. doi:10.1093/ntr/ntac099
18. Marynak KL, Wang X, Borowiecki M, et al. Nicotine Pouch Unit Sales in the US, 2016–2020. *JAMA*. 2021;326(6):566–568. doi:10.1001/jama.2021.10366
19. Stanfill S, Tran H, Tyx R, et al. Characterization of Total and Unprotonated (Free) Nicotine Content of Nicotine Pouch Products. *Nicotine Tob Res*. 2021;23(9):1590–1596. doi:10.1093/ntr/ntab030
20. Keller-Hamilton B, Alalwan MA, Curran H, et al. Evaluating the effects of nicotine concentration on the appeal and nicotine delivery of oral nicotine pouches among rural and Appalachian adults who smoke cigarettes: A randomized cross-over study. *Addiction*. 2024;119(3):464–475. doi:10.1111/add.16355
21. Jackson JM, Weke A, Holliday R. Nicotine pouches: a review for the dental team. *Br Dent J*. 2023;235(8):643–646. doi:10.1038/s41415-023-6383-7

22. Vogel EA, Barrington-Trimis JL, Kechter A, et al. Differences in Young Adults' Perceptions of and Willingness to Use Nicotine Pouches by Tobacco Use Status. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):2685. doi:10.3390/ijerph19052685
23. Robichaud MO, Seidenberg AB, Byron MJ. Tobacco companies introduce 'tobacco-free' nicotine pouches. *Tob Control*. 2019;29(e1):e145–e146. doi:10.1136/tobaccocontrol-2019-055321
24. Patel M, Kierstead EC, Kreslake J, et al. Patterns of oral nicotine pouch use among U.S. adolescents and young adults. *Prev Med Rep*. 2023;34:102239. doi:10.1016/j.pmedr.2023.102239
25. Azzopardi D, Ebajemito J, McEwan M, et al. A randomised study to assess the nicotine pharmacokinetics of an oral nicotine pouch and two nicotine replacement therapy products. *Sci Rep*. 2022;12(1):6949. doi:10.1038/s41598-022-10544-x
26. Snuzzer Poland. https://snuzzer.pl/?gad_source (access: 2024.05.08).
27. WHO. Global Cancer Observatory. *Cancer Today*. <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=population&cancers=15&populationns=0> (access: 2024.05.08).
28. UK Government. Nicotine vaping in England: 2022 evidence update summary. <https://www.gov.uk/government/publications/nicotine-vaping-in-england-2022-evidence-update/nicotine-vaping-in-england-2022-evidence-update-summary#authors-and-citation> (access: 2024.05.08).
29. Kramer RD, Park-Lee E, Marynak KL, et al. Nicotine Pouch Awareness and Use Among Youth, National Youth Tobacco Survey, 2021. *Nicotine Tob Res*. 2023;25(9):1610–1613. doi:10.1093/ntr/ntad080
30. Berger P, Luckmann T. The social construction of reality. In: Longhofer W, Winchester D, editor. *Social theory re-wired*. Routledge; 2016. p. 110–122.
31. Dowd AN, Thrul J, Czaplicki L, et al. A Cross-Sectional Survey on Oral Nicotine Pouches: Characterizing Use-Motives, Topography, Dependence Levels, and Adverse Events. *Nicotine Tob Res*. 2024;26(2):245–249. doi:10.1093/ntr/ntad179
32. Mallock-Ohnesorg N, Rinaldi S, Malke S, et al. Oral nicotine pouches with an aftertaste? Part 1: screening and initial toxicological assessment of flavorings and other ingredients. *Arch Toxicol*. 2023;97:2357–2369. doi:10.1007/s00204-023-03538-9
33. Lee PN. Health risks related to dual use of cigarettes and snus – a systematic review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2014;69(1):125–34. doi:10.1016/j.yrtph.2013.10.007
34. Wittenberg RE, Wolfman SL, De Biasi M, et al. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotine addiction: A brief introduction. *Neuropharmacology*. 2020;177:108256. doi:10.1016/j.neuropharm.2020.108256
35. Le Foll B, Piper ME, Fowler CD, et al. Tobacco and nicotine use. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):19. doi:10.1038/s41572-022-00346-w
36. Sansone L, Milani F, Fabrizi R, et al. Nicotine: From Discovery to Biological Effects. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19): 14570. doi:10.3390/ijms241914570
37. Grando SA. Connections of nicotine to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(6): 419–29. doi:10.1038/nrc3725
38. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD000146. doi:10.1002/14651858.CD000146.pub5
39. Szymańska JA, Frydrych B, Bruchajzer E. Nikotyna. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy*. 2007;2(52):121–154.
40. McEwan M, Azzopardi D, Gale N, et al. A Randomised Study to Investigate the Nicotine Pharmacokinetics of Oral Nicotine Pouches and a Combustible Cigarette. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2022;47(2):211–221. doi:10.1007/s13318-021-00742-9
41. Struciński P, Góralczyk K, Czaja K, et al. Ocena ryzyka związana z narażeniem na pozostałości pestycydów w żywności pochodzenia roślinnego na etapie rejestracji środka ochrony roślin. *Rocz Panstw Zakł Hig*. 2006;57(4):303–315.
42. European Food Safety Authority. Potential risks for public health due to the presence of nicotine in wild mushrooms. *EFSA Journal*. 2009;7(5):RN-286. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.286r>
43. Lunell E, Fagerström K, Hughes J, et al. Pharmacokinetic Comparison of a Novel Non-tobacco-Based Nicotine Pouch (ZYN) With Conventional, Tobacco-Based Swedish Snus and American Moist Snuff. *Nicotine Tob Res*. 2020;22(10):1757–1763. doi:10.1093/ntr/ntaa068
44. Benowitz NL, Burbank AD. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(6):515–23. doi:10.1016/j.tcm.2016.03.001
45. Shaikh SB, Tung WC, Pang C, et al. Flavor Classification/Categorization and Differential Toxicity of Oral Nicotine Pouches (ONPs) in Oral Gingival Epithelial Cells and Bronchial Epithelial Cells. *Toxics*. 2022;10(11):660. doi:10.3390/toxics10110660
46. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, et al. Adverse events associated with nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. A systematic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 177,390 individuals. *Tob Induc Dis*. 2010;8(1):8. doi:10.1186/1617-9625-8-8
47. Chaffee BW, Couch ET, Vora MV, et al. Oral and periodontal implications of tobacco and nicotine products. *Periodontol 2000*. 2021;87(1): 241–253. doi:10.1111/prd.12395
48. Deery C. What are the health impacts of nicotine and tobacco products on young people? *Evid Based Dent*. 2023;24(4):159–160. doi:10.1038/s41432-023-00945-w
49. Leslie FM. Unique, long-term effects of nicotine on adolescent brain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2020;197:173010. doi:10.1016/j.pbb.2020.173010
50. Myszkó J, Woike-Reguła E. Kancelaria prawna SK&S. Legal Alert. Kodeks branżowy woreczków nikotynowych opublikowany. <https://skslegal.pl/legal-alert-kodeks-branzowy-woreczkow-nikotynowych-opublikowany-pl/> (access: 2024.05.08).