

УДК 616.21:615.451.099

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1053-1064](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1053-1064)

Грицун Ярослав Петрович кандидат медичних наук, доцент кафедри ЛОР-хвороб, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, <https://orcid.org/0000-0002-3541-3636>.

Гребенюк Дмитро Ігорович кандидат медичних наук, доцент кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, <https://orcid.org/0000-0002-6760-7494>.

Нікульченко Олег Володимирович асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, <https://orcid.org/0000-0003-3477-0495>.

КЛІНІЧНА БЕЗПЕЧНІСТЬ КСИЛОМЕТАЗОЛІНУ ТА ОКСИМЕТАЗОЛІНУ: ПОРІВНЯЛЬНИЙ ОГЛЯД

Анотація. Ксилометазолін і оксиметазолін – два найбільш популярні та широко застосовувані назальні деконгестанти для тимчасового полегшення симптомів закладеності носа, спричиненої гострими респіраторними вірусними інфекціями, алергічним ринітом чи гострим синуситом. Механізм їх дії полягає у звуженні кровоносних судин слизової оболонки порожнини носа, що призводить до зменшення набряку, гіперемії та ринореї. Для аналізу даних наукової літератури щодо клінічної безпеки та ефективності цих препаратів було проведено ретроспективний пошук у базах даних Scopus, Web of Science, PubMed, ScienceDirect, UpToDate за останні 10 років. Використовувалися різні комбінації ключових слів: “topical decongestants”, “xylometazoline”, “oxymetazoline”, “safety”, “clinical safety”, “overdosing”, “contraindications”, “toxicology”, “reproductive toxicity”, “pregnancy”, “lactation”, “children”, “local tolerability”, “drug interactions”. Було відібрано 42 актуальні наукові публікації, проведено їх повнотекстовий аналіз. Дослідження свідчать, що за умови дотримання рекомендованих доз та тривалості лікування, ксилометазолін та оксиметазолін не чинять вираженої системної дії, добре переносяться, мають низький ризик місцевого подразнення слизових та розвитку побічних ефектів. Обидва препарати є безпечними при використанні під час вагітності, грудного вигодовування, а також у дітей. Особливістю застосування ксилометазоліну та оксиметазоліну є розвиток медикаментозного риніту, виникнення якого залежить від дозування, тривалості та кратності застосування даних препаратів.

Медикаментозний риніт викликає деякі морфологічні зміни у слизовій носовій порожнині, спричиняє суттєве погіршення якості життя пацієнтів та потребує окремої корекції. Враховуючи їх високу клінічну ефективність та безпеку, ці препарати є перспективною основою для створення нових комбінованих назальних засобів. Проведений нами аналіз даних літератури свідчить на користь доцільності подальших досліджень з оптимізації фармакотерапевтичних режимів та розширення показань для застосування ксилометазоліну та оксиметазоліну.

Ключові слова: топічні деконгестанти; ксилометазолін; оксиметазолін; безпека; клінічні дослідження; порівняльний огляд.

Hrytsun Yaroslav Petrovych PhD, Associate Professor of Department of Otorhinolaryngology, National Pirogov Memorial Medical University, Pyrohova St. 56, Vinnytsia, 21018, <https://orcid.org/0000-0002-3541-3636>.

Grebeniuk Dmytro Ihorovych PhD, Associate Professor of the Department of Endoscopic and Cardiovascular Surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Pyrohova St. 56, Vinnytsia, 21018, <https://orcid.org/0000-0002-6760-7494>.

Nikulchenko Oleg Volodymyrovych Assistant of the Department of Pediatric Infection Diseases, National Pirogov Memorial Medical University, Pyrohova St. 56, Vinnytsia, 21018, <https://orcid.org/0000-0003-3477-0495>.

CLINICAL SAFETY OF XYLOMETHAZOLINE AND OXYMETAZOLINE: A COMPARATIVE REVIEW

Abstract. Xylometazoline and oxymetazoline are the two most popular and widely used nasal decongestants for the temporary relief of nasal congestion symptoms caused by acute respiratory viral infections, allergic rhinitis or acute sinusitis. Their mechanism of action involves constricting the blood vessels in the nasal mucosa, which reduces edema, hyperemia and rhinorrhea. A retrospective search of Scopus, Web of Science, PubMed, ScienceDirect, UpToDate over the past 10 years was conducted to analyze scientific literature data on the clinical safety and efficacy of these drugs. Various combinations of keywords were used: “topical decongestants”, “xylometazoline”, “oxymetazoline”, “safety”, “clinical safety”, “overdosing”, “contraindications”, “toxicology”, “reproductive toxicity”, “pregnancy”, “lactation”, “children”, “local tolerability”, “drug interactions”. 42 relevant scientific publications were selected and analyzed in full text. Studies show that when following the recommended doses and treatment duration, xylometazoline and oxymetazoline do not have significant systemic effects, are well tolerated, and have a low risk of local mucosal irritation and side effects. Both drugs are safe to use during pregnancy, breastfeeding, and in children. A feature of the use of

xylometazoline and oxymetazoline is the development of rhinitis medicamentosa, the occurrence of which depends on the dosage, duration and frequency of use of these drugs. Rhinitis medicamentosa causes some morphological changes in the mucous membrane of the nasal cavity, causes a significant deterioration in the quality of life of patients and requires a separate correction. Given their high clinical efficacy and safety, these drugs are a promising basis for creating new combination nasal preparations. Our analysis of literature data supports the feasibility of further research to optimize pharmacotherapeutic regimens and expand the indications for the use of xylometazoline and oxymetazoline.

Keywords: topical decongestants; xylometazoline; oxymetazoline; safety; clinical studies; comparative review.

Постановка проблеми. Ксилометазолін та оксиметазолін є двома широко використовуваними назальними деконгестантами, які забезпечують тимчасове полегшення закладеності носа внаслідок застуди, алергії та синуситу [14]. Механізм дії обох препаратів полягає в звуженні кровоносних судин в носових ходах, зменшуючи набряк, ринорею та закладеність. Хоча вони мають певну схожість, між цими двома лікарськими засобами також є деякі ключові відмінності.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Ксилометазолін та оксиметазолін є похідними імідазоліну, які діють як альфа-адренергічні агоністи [14]. Вони стимулюють альфа-адренергічні рецептори в кровоносних судинах слизової оболонки носа, викликаючи звуження судин. Це звужує набряклі носові ходи та полегшує дихання [5, 19, 20, 23, 35].

Хоча їх механізм дії по суті однаковий, ксилометазолін є більш селективним щодо альфа-2 рецепторів, тоді як оксиметазолін є менш селективним і також стимулює альфа-1 рецептори [14]. Деякі дослідження демонструють, що оксиметазолін є більш потужним і має більш тривалу дію порівняно з ксилометазоліном [11].

Ксилометазолін починає діяти трохи швидше, деконгестантний ефект починається через 5-10 хвилин після застосування [16, 29]. Початок дії оксиметазоліну настає через 10 хвилин [4, 7, 30, 33].

В той же час, оксиметазолін має більшу тривалість дії, забезпечуючи полегшення до 10-12 годин, порівняно з 6-8 годинами для ксилометазоліну [4, 7, 16, 29, 30, 33]. Це дозволяє досягти меншої частоти прийому оксиметазоліну.

Проте, крім клінічної ефективності, вкрай важливим моментом є і безпечність даних препаратів.

Мета статті – на основі аналізу літературних даних оцінити клінічну безпечність ксилометазоліну та оксиметазоліну.

Виклад основного матеріалу. Ретроспективний аналіз літературних даних було проведено на основі даних із баз Scopus, Web of science, PubMed,

ScienceDirect, UpToDate. Під час пошуку інформації по досліджуваній проблемі було застосовано різні комбінації ключових слів: “topical decongestants”, “xylometazoline”, “oxymetazoline”, “safety”, “clinical safety”, “overdosing”, “contraindications”, “toxicology”, “reproductive toxicity”, “pregnancy”, “lactation”, “children”, “local tolerability”, “drug interactions”. В ході опрацювання результатів пошуку, обиралися або найновіші публікації (за останні 10 років), або останні публікації з даної проблематики (незалежно від давності). Вивчивши дані анотацій статей та ознайомившись з їх повнотекстовими версіями, було відібрано 42 наукових джерел, що відповідали умовам запиту. Нижче наведено огляд та детальний аналіз наукових публікацій із досліджуваної проблеми.

Дія топічних деконгестантів ксилометазоліну та оксиметазоліну переважно зосереджена в місці їх нанесення. При цьому системний їх вплив, а отже і системні побічні реакції є досить нечастим явищем. Така дія даних препаратів не лише впливає із їх фармакокінетичних та фармакодинамічних особливостей [6, 21, 29, 30, 31], а й підтверджується даними досліджень [2, 10]. Так, серед місцевих побічних реакцій слід відмітити сухість і відчуття печіння у місці нанесення, а серед системних – втому, головний біль, неспокій, нудоту, збудження, пальпітацію, тахікардію, підвищення артеріального тиску, порушення сну.

Окремо слід відмітити медикаментозний риніт, який досить часто розвивається при тривалому застосуванні топічних деконгестантів.

Деякі дослідження, присвячені безпеці ксилометазоліну, повідомляють про можливість виникнення медикаментозного риніту при його тривалому (більше 3 днів) використанні [34]. Однак, клінічні дослідження тривалого використання ксилометазоліну мали не однозначні результати. Так, дослідження, на здорових добровольцях, продемонструвало, що шеститижневе використання ксилометазоліну в дозі 0,15 мл (1 мг/мл) 3 рази на добу не призводить до виражених функціональних та структурних змін у слизовій оболонці носа за даними електронної мікроскопії [32].

В іншому дослідженні [1] вивчали вплив довготривалого лікування ксилометазоліном на вираженість носової обструкції у 12 пацієнтів з вазомоторним ринітом та у 10 здорових осіб. Аналізували показники сумарної назальної резистентності, вимірюваної при виконанні передньої риноманометрії до та після 3-тижневого лікування назальними краплями, що містили ксилометазолін. Сумарна назальна резистентність в стані спокою була значно вищою в групі пацієнтів із вазомоторним ринітом, ніж в контрольній групі при першому вимірюванні. Після проведеного лікування відмінності між групами збільшувалися. В контрольній групі зміни не були виявлені. Толерантність до ксилометазоліну, за даними дослідження, не розвивалася. У пацієнтів з вазомоторним ринітом ксилометазолін не викликав повної деконгестації. Ці дані свідчать про те, що медикаментозний риніт при використанні

ксилометазоліну, розвивається у схильних осіб, а інтерстиціальний набряк слизової оболонки носа є можливим його патофізіологічним механізмом.

При дослідженні ефективності оксиметазоліну протягом 4 тижнів застосування 1 раз на добу не було відмічено явищ медикаментозного риніту або інших побічних реакцій пов'язаних із лікуванням [2].

У іншому дослідженні оксиметазолін не викликав медикаментозного риніту при 10-денному застосуванні у пацієнтів із вазомоторним ринітом [13].

У дослідженні проведеному на здорових добровольцях [12], які приймали оксиметазолін протягом 30 днів в дозі 0,1 мл (0,5 мг/мл) у кожний носовий хід тричі на добу, явища медикаментозного риніту не виникали після 10 днів застосування, проте на 30 добу спостерігалися у всіх учасників. В зв'язку з цим, автори зробили висновок, що оксиметазолін не слід використовувати протягом більше ніж 10 днів.

Внаслідок системного передозування як ксилометазоліном, так і оксиметазоліном може виникнути картина чергування періодів пригнічення та стимуляції центральної нервової системи, в залежності від того, стимуляція яких α -адренорецепторів (центральної чи периферичної) переважає. Ефекти, викликані стимуляцією периферичних α -адренорецепторів, зазвичай, нівелюються ефектами викликаними стимуляцією центральної α -адренорецепторів, тому частіше всього при системному передозуванні на передній план виходить центральна, симпатолітична клініка [25]. Через швидке всмоктування препаратів, симптоми розвиваються протягом години, досягають піку через 6-8 годин та зникають приблизно через 12-36 годин [25].

Необхідно також відмітити, що надмірне застосування імідазолінових похідних може призвести до виникнення вираженого запаморочення, підвищеного потовиділення, значного зниження температури тіла, головного болю, брадикардії, артеріальної гіпертензії, пригнічення дихання, коми та судом [3, 40].

Випадки передозування імідазоліновими деконгестантами описані у дітей та пов'язані з заковтуванням ксилометазоліну, всмоктуванням його через шлунково-кишковий тракт та його системною дією [25]. На сьогодні існує лише декілька повідомлень про отруєння дітей ксилометазоліном. Так, наприклад, у двох немовлят віком 2-4 тижні виникла гіпотонія, задишка та приглушеність після прийому надмірних доз препарату, стан обох нормалізувався протягом 24 годин [28].

Протипоказанням до застосування ксилометазоліну є підвищена чутливість до нього, сухий риніт, закритокутова глаукома, трансфеноїдальна гіпофізектомія або наявність в анамнезі трансназальних або трансоральних хірургічних втручань з оголенням твердої мозкової оболонки, супутнє лікування інгібіторами моноаміноксидази та протягом 2 тижнів після припинення їх застосування [3, 22, 26, 39].

Ксилометазолін необхідно з обережністю призначати пацієнтам з серцево-судинними захворюваннями, синдромом подовженого інтервала QT, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, гіпертиреозом, гіпертрофією передміхурової залози, а також пацієнтам, у яких при застосуванні адренергічних препаратів виникають яскраво виражені реакції [3, 22, 26, 39].

Протипоказаннями до застосування оксиметазоліну є підвищена чутливість до нього, атрофічний риніт, одночасне застосуванні інгібіторів моноаміноксидази та інших препаратів, що сприяють підвищенню артеріального тиску [3, 16]. Крім того, препарат протипоказаний при підвищеному внутрішньоочному тиску, особливо у пацієнтів із закритокутовою глаукомою, тяжкі серцево судинні захворювання (ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія), метаболічні порушення (гіпертиреоз, цукровий діабет, порфірія), гіпертрофія простати, феохромоцитома. Окремим протипоказанням виділяють дитячий вік – до 1 року для 0,025% назальних форм та до 6 років для 0,05% назальних форм.

Описані протипоказання як для ксилометазоліну, так і для оксиметазоліну впливають із фармакокінетичних та фармакодинамічних особливостей препаратів [9, 15, 24, 38, 41]. І хоча механізми дії обох препаратів є практично однаковими, звертає на себе увагу, відсутність серед протипоказань до застосування оксиметазоліну «трансфеноїдальна гіпофізектомія або наявність в анамнезі трансназальних або трансоральних хірургічних втручань з оголенням твердої мозкової оболонки», що є протипоказанням до застосування ксилометазоліну.

При огляді літератури не було знайдено великих та строго контрольованих клінічних досліджень використання ксилометазоліну та оксиметазоліну у вагітних жінок.

В базі даних про безпеку ліків в період лактації LactMed відсутні будь-які доклінічні, а також клінічні дані про виникнення негативних ефектів з боку дитини при застосуванні місцевих деконгестантів [8]. Враховуючи фармакокінетичні дані ксилометазоліну та оксиметазоліну [9, 15, 24, 38, 41], експерти вважають, що, як і при вагітності, виникнення токсичних ефектів під час лактації, при клінічному застосуванні даних препаратів практично виключено, і як наслідок обидва препарати пропонуються в якості першої лінії фармакотерапії [8, 27].

Згідно з рекомендаціями Miller et al. [27], в випадку необхідності призначення деконгестантів під час вагітності, необхідно надавати перевагу оксиметазоліну та ксилометазоліну, так як результати їх застосування вагітними, навіть при перевищенні тривалості курсу лікування не призводило до яких-небудь негативних ефектів з боку плоду.

У дослідженні Jick et al. [17], в ході якого вивчався вплив ксилометазоліну, який застосовувався в першому триместрі вагітності 254 жінками, було встановлено, що не існує причинно-наслідкового зв'язку між

застосуванням ксилометазоліну та виникненням вроджених вад розвитку у дітей.

У ретроспективному дослідженні, присвяченому вивченню впливу ліків від астми на частоту виникнення вроджених аномалій у плода, 321 жінка приймала деконгестанти, зокрема 197 – оксиметазолін. При цьому, не спостерігалось зростання частоти мальформацій у плодів порівняно з 1175 жінками, які не приймали деконгестанти [36].

В іншому дослідженні, в якому вивчався вплив оральних та назальних деконгестантів на ризик виникнення вроджених аномалій у плода, прийом оксиметазоліну в першому триместрі вагітності не був асоційований із збільшенням ризику виникнення дефекту міжшлуночкової перетинки, пілоростенозу, ущелиною піднебіння [42].

Щодо досліджень безпечності ксилометазоліну та оксиметазоліну із залученням дітей, то в літературі нами знайдені лише окремі роботи, що проводилися в цьому напрямку.

Так, van Velzen et al. [40] досліджували використання ксилометазоліну у 63 дітей молодших 6 років. Дослідниками не було виявлено суттєвих симптомів після застосування ксилометазоліну в дозуванні нижче 0,4 мг/кг.

В іншому дослідженні, 29 дітям віком від 1 до 6 років виконували оперативні втручання на слъзовій залозі під загальною анестезією з передопераційним застосуванням інтраназального ксилометазоліну. Під час операцій всім пацієнтам був застосований інтраназальний 1:10000 адреналін. Було встановлено, що використання 0,05% ксилометазоліну інтраназально перед операцією є ефективним та безпечним [18].

FDA повідомляло про декілька випадків серйозних побічних реакцій викликаних ковтанням оксиметазоліну дітьми 5 років і менше. Клінічно реакції виявлялися уповільненням серцебиття, частоти дихання, пригніченням центральної нервової системи та навіть комою [37].

Також у науковій літературі не було описано ні одного випадка смерті в наслідок передозування ксилометазоліном або оксиметазоліном.

Висновки. Проведений нами аналіз даних наукової літератури дозволяє стверджувати, що ні ксилометазолін, ні оксиметазолін не демонструють суттєвих негативних ефектів при клінічному їх застосуванні. На нашу думку, враховуючи високу клінічну ефективність та низьку токсичність топічних деконгестантів, дана група препаратів є перспективною в плані розробки комбінованих лікарських засобів на їх основі.

Література:

1. Åkerlund, A., Bende, M. (1991). Sustained Use of Xylometazoline Nose Drops Aggravates Vasomotor Rhinitis. *American Journal of Rhinology*, 5(4), 157–160. <https://doi.org/10.2500/105065891781874983>
2. Baroody, F. M., Brown, D., Gavanescu, L., DeTineo, M., & Naclerio, R. M. (2011). Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 127(4), 927–934. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.037>

3. Brayfield, A. (2020). *Martindale: The Complete Drug Reference*, 4800.
4. Bylund, D. (2016). Xylometazoline. *Reference Module in Biomedical Sciences*, 1-3. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.98854-8>
5. Deckx, L., De Sutter, A. I., Guo, L., Mir, N. A., & van Driel, M. L. (2016). Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), CD009612. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009612.pub2>
6. Dowty, M. E., & Dietsch, C. R. (1997). Improved prediction of in vivo peroral absorption from in vitro intestinal permeability using an internal standard to control for intra- and inter-rat variability. *Pharmaceutical research*, 14(12), 1792–1797. <https://doi.org/10.1023/a:1012148300807>
7. Druce, H. M., Ramsey, D. L., Karnati, S., & Carr, A. N. (2018). Topical nasal decongestant oxymetazoline (0.05%) provides relief of nasal symptoms for 12 hours. *Rhinology*, 56(4), 343-350. <https://doi.org/10.4193/Rhin17.150>
8. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. (2021). Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development. Oxymetazoline. [Updated 2021 Mar 17]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501364/>
9. Duzman, E., Anderson, J., Vita, J. B., Lue, J. C., Chen, C. C., & Leopold, I. H. (1983). Topically applied oxymetazoline. Ocular vasoconstrictive activity, pharmacokinetics, and metabolism. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 101(7), 1122-1126. <https://doi.org/10.1001/archophth.1983.01040020124022>
10. Eccles, R., Eriksson, M., Garreffa, S., & Chen, S. C. (2008). The nasal decongestant effect of xylometazoline in the common cold. *American journal of rhinology*, 22(5), 491–496. <https://doi.org/10.2500/ajr.2008.22.3202>
11. Eskiizmir, G., Hirçin, Z., Ozyurt, B., & Unlü, H. (2011). A comparative analysis of the decongestive effect of oxymetazoline and xylometazoline in healthy subjects. *European journal of clinical pharmacology*, 67(1), 19-23. <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0941-z>
12. Graf, P., & Juto, J. E. (1994). Decongestion effect and rebound swelling of the nasal mucosa during 4-week use of oxymetazoline. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*, 56(3), 157–160. <https://doi.org/10.1159/000276633>
13. Graf, P., Enerdal, J., & Hallén, H. (1999). Ten days' use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 125(10), 1128–1132. <https://doi.org/10.1001/archotol.125.10.1128>
14. Haenisch, B., Walstab, J., Herberhold, S., Bootz, F., Tschaikein, M., Ramseger, R., & Bönisch, H. (2010). Alpha-adrenoceptor agonistic activity of oxymetazoline and xylometazoline. *Fundamental & clinical pharmacology*, 24(6), 729-739. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00805.x>
15. Hayes, F. J., Baker, T. R., Dobson, R. L., & Tsueda, M. S. (1995). Rapid liquid chromatographic-mass spectrometric assay for oxymetazoline in whole rat blood. *Journal of chromatography. A*, 692(1-2), 73-81. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(94\)00630-r](https://doi.org/10.1016/0021-9673(94)00630-r)
16. Hillier, K., & Jewell, R. (2007). Oxymetazoline. *XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1-6. <https://doi.org/10.1016/b978-008055232-3.62349-9>
17. Jick, H., Holmes, L. B., Hunter, J. R. (1981). First-trimester drug use and congenital disorders. *JAMA*, 246(4), 343-346.
18. Joganathan, V., & Beigi, B. (2018). Safety of the use of xylometazoline nasal spray in young children undergoing lacrimal surgery: an observational study. *European journal of ophthalmology*, 28(3), 279–281. <https://doi.org/10.5301/ejo.5001054>
19. Jones, R. S. (2021). Conceptual Model for Using Imidazoline Derivative Solutions in Pulpal Management. *Journal of clinical medicine*, 10(6), 1212. <https://doi.org/10.3390/jcm10061212>

20. Joshi, K. S., Ho, V. W. Q., Smith, M. E., & Tysome, J. R. (2020). The effect of topical xylometazoline on Eustachian tube function. *The Journal of laryngology and otology*, 134(1), 29-33. <https://doi.org/10.1017/S0022215120000158>
21. Klas, J., Kluz, N., Piwowar, K. (2021). Xylometazoline and oxymetazoline – unusual effects of everyday drugs (literature review). *Journal of Education, Health and Sport*, 11(9), 272–281. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.09.033>
22. Lakemedelsverket. (2008). *Public Assessment Report – Otrivin Comp (Xylometazoline hydrochloride 0.5 mg/ml + Ipratropium bromide 0.6 mg/ml) (SE/H/848/01/MR)*. <https://db.cbgmeb.nl/Pars/h102338.pdf>
23. Macmillan, A. J., Phoon, K. M., & Edafe, O. (2022). Safety of topical administration of nasal decongestants and vasoconstrictors in paediatric nasal surgery – A systematic review. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 153, 111010. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.111010>
24. Mahajan, M. K., Uttamsingh, V., Daniels, J. S., Gan, L. S., LeDuc, B. W., & Williams, D. A. (2011). In vitro metabolism of oxymetazoline: evidence for bioactivation to a reactive metabolite. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 39(4), 693-702. <https://doi.org/10.1124/dmd.110.036004>
25. Mahieu, L. M., Rومان, R. P., & Goossens, E. (1993). Imidazoline intoxication in children. *European journal of pediatrics*, 152(11), 944–946. <https://doi.org/10.1007/BF01957538>
26. Meltzer, E. O., & Hamilos, D. L. (2011). Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clinic proceedings*, 86(5), 427–443. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0392>
27. Miller, R. K., Schaefer, C., & Peters, P. W. J. (2011). *Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment*. Elsevier Science & Technology Books.
28. Musshoff, F., Madea, B., Woelfle, J., & Vlanic, D. (2014). Xylometazoline poisoning: A 40-fold nasal overdose caused by a compounding error in 3 children. *Forensic science international*, 238, e3–e5. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.02.011>
29. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 5709, Xylometazoline. Revised September 17, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Xylometazoline>.
30. National Center for Biotechnology Information. (2021). PubChem Compound Summary for CID 4636, Oxymetazoline. Revised September 17, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oxymetazoline>.
31. Patel, P., & Singla, J. (2023). *Xylometazoline*. Medical News, Health News Latest, Medical News Today - Medical Dialogues |. <https://medicaldialogues.in/generics/xylometazoline-2723804>
32. Petruson, B., & Hansson, H. A. (1982). Function and structure of the nasal mucosa after 6 weeks' use of nose-drops. *Acta oto-laryngologica*, 94(5-6), 563–569. <https://doi.org/10.3109/00016488209128948>
33. Pritchard, S., Glover, M., Guthrie, G., Brum, J., Ramsey, D., Kappler, G., ... & Gowland, P. (2014). Effectiveness of 0.05% oxymetazoline (Vicks Sinex Micromist®) nasal spray in the treatment of objective nasal congestion demonstrated to 12 h post-administration by magnetic resonance imaging. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 27(1), 121-126. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.08.002>
34. Ramey, J. T., Bailen, E., & Lockey, R. F. (2006). Rhinitis medicamentosa. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 16(3), 148–155.
35. Reid, J. W., Rotenberg, B. W., & Sowerby, L. J. (2019). Contemporary decongestant practices of Canadian otolaryngologists for endoscopic sinus surgery. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*, 48(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s40463-019-0337-8>

36. Schatz, M., Zeiger, R. S., Harden, K., Hoffman, C. C., Chilingar, L., & Petitti, D. (1997). The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 100(3), 301–306. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)70241-0](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70241-0)
37. *Serious adverse events from accidental ingestion by children of OTC*. (2016, February 11). U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-serious-adverse-events-accidental-ingestion-children-over-counter-eye>
38. Springhouse. (2008). *Clinical Pharmacology Made Incredibly Easy! (Incredibly Easy! Series)* (3rd Edition). Lippincott Williams & Wilkins.
39. Tripathi, K. (2018). *Essentials of medical Pharmacology*. Jaypee Brothers Medical Publishers, 1020.
40. van Velzen, A. G., van Riel, A. J., Hunault, C., van Riemsdijk, T. E., de Vries, I., & Meulenbelt, J. (2007). A case series of xylometazoline overdose in children. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 45(3), 290–294. <https://doi.org/10.1080/15563650601033326>
41. Wible, J. M. (2005). *Pharmacology for massage therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
42. Yau, W. P., Mitchell, A. A., Lin, K. J., Werler, M. M., & Hernández-Díaz, S. (2013). Use of decongestants during pregnancy and the risk of birth defects. *American journal of epidemiology*, 178(2), 198–208. <https://doi.org/10.1093/aje/kws427>

References:

- Åkerlund, A., Bende, M. (1991). Sustained Use of Xylometazoline Nose Drops Aggravates Vasomotor Rhinitis. *American Journal of Rhinology*, 5(4), 157–160. <https://doi.org/10.2500/105065891781874983>
- Baroody, F. M., Brown, D., Gavanescu, L., DeTineo, M., & Naclerio, R. M. (2011). Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 127(4), 927–934. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.037>
- Brayfield, A. (2020). *Martindale: The Complete Drug Reference*, 4800.
- Bylund, D. (2016). Xylometazoline. *Reference Module in Biomedical Sciences*, 1-3. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.98854-8>
- Deckx, L., De Sutter, A. I., Guo, L., Mir, N. A., & van Driel, M. L. (2016). Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), CD009612. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009612.pub2>
- Dowty, M. E., & Dietsch, C. R. (1997). Improved prediction of in vivo peroral absorption from in vitro intestinal permeability using an internal standard to control for intra- and inter-rat variability. *Pharmaceutical research*, 14(12), 1792–1797. <https://doi.org/10.1023/a:1012148300807>
- Druce, H. M., Ramsey, D. L., Karnati, S., & Carr, A. N. (2018). Topical nasal decongestant oxymetazoline (0.05%) provides relief of nasal symptoms for 12 hours. *Rhinology*, 56(4), 343-350. <https://doi.org/10.4193/Rhin17.150>
- Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. (2021). Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development. Oxymetazoline. [Updated 2021 Mar 17]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501364/>
- Duzman, E., Anderson, J., Vita, J. B., Lue, J. C., Chen, C. C., & Leopold, I. H. (1983). Topically applied oxymetazoline. Ocular vasoconstrictive activity, pharmacokinetics, and metabolism. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 101(7), 1122-1126. <https://doi.org/10.1001/archophth.1983.01040020124022>
- Eccles, R., Eriksson, M., Garreffa, S., & Chen, S. C. (2008). The nasal decongestant effect of xylometazoline in the common cold. *American journal of rhinology*, 22(5), 491–496. <https://doi.org/10.2500/ajr.2008.22.3202>
- Eskiizmir, G., Hırçın, Z., Ozyurt, B., & Unlü, H. (2011). A comparative analysis of the decongestive effect of oxymetazoline and xylometazoline in healthy subjects. *European journal of clinical pharmacology*, 67(1), 19-23. <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0941-z>

12. Graf, P., & Juto, J. E. (1994). Decongestion effect and rebound swelling of the nasal mucosa during 4-week use of oxymetazoline. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*, 56(3), 157–160. <https://doi.org/10.1159/000276633>
13. Graf, P., Enerdal, J., & Hallén, H. (1999). Ten days' use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 125(10), 1128–1132. <https://doi.org/10.1001/archotol.125.10.1128>
14. Haenisch, B., Walstab, J., Herberhold, S., Bootz, F., Tschaikin, M., Ramseger, R., & Bönisch, H. (2010). Alpha-adrenoceptor agonistic activity of oxymetazoline and xylometazoline. *Fundamental & clinical pharmacology*, 24(6), 729-739. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00805.x>
15. Hayes, F. J., Baker, T. R., Dobson, R. L., & Tsueda, M. S. (1995). Rapid liquid chromatographic-mass spectrometric assay for oxymetazoline in whole rat blood. *Journal of chromatography. A*, 692(1-2), 73-81. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(94\)00630-r](https://doi.org/10.1016/0021-9673(94)00630-r)
16. Hillier, K., & Jewell, R. (2007). Oxymetazoline. *XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1-6. <https://doi.org/10.1016/b978-008055232-3.62349-9>
17. Jick, H., Holmes, L. B., Hunter, J. R. (1981). First-trimester drug use and congenital disorders. *JAMA*, 246(4), 343-346.
18. Joganathan, V., & Beigi, B. (2018). Safety of the use of xylometazoline nasal spray in young children undergoing lacrimal surgery: an observational study. *European journal of ophthalmology*, 28(3), 279–281. <https://doi.org/10.5301/ejo.5001054>
19. Jones, R. S. (2021). Conceptual Model for Using Imidazoline Derivative Solutions in Pulpal Management. *Journal of clinical medicine*, 10(6), 1212. <https://doi.org/10.3390/jcm10061212>
20. Joshi, K. S., Ho, V. W. Q., Smith, M. E., & Tysome, J. R. (2020). The effect of topical xylometazoline on Eustachian tube function. *The Journal of laryngology and otology*, 134(1), 29-33. <https://doi.org/10.1017/S0022215120000158>
21. Klas, J., Kluz, N., Piwowar, K. (2021). Xylometazoline and oxymetazoline – unusual effects of everyday drugs (literature review). *Journal of Education, Health and Sport*, 11(9), 272–281. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.09.033>
22. Lakemedelsverket. (2008). *Public Assessment Report – Otrivin Comp (Xylometazoline hydrochloride 0.5 mg/ml + Ipratropium bromide 0.6 mg/ml)* (SE/H/848/01/MR). <https://db.cbg-meb.nl/Pars/h102338.pdf>
23. Macmillan, A. J., Phoon, K. M., & Edafe, O. (2022). Safety of topical administration of nasal decongestants and vasoconstrictors in paediatric nasal surgery – A systematic review. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 153, 111010. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.111010>
24. Mahajan, M. K., Uttamsingh, V., Daniels, J. S., Gan, L. S., LeDuc, B. W., & Williams, D. A. (2011). In vitro metabolism of oxymetazoline: evidence for bioactivation to a reactive metabolite. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 39(4), 693-702. <https://doi.org/10.1124/dmd.110.036004>
25. Mahieu, L. M., Rooman, R. P., & Goossens, E. (1993). Imidazoline intoxication in children. *European journal of pediatrics*, 152(11), 944–946. <https://doi.org/10.1007/BF01957538>
26. Meltzer, E. O., & Hamilos, D. L. (2011). Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clinic proceedings*, 86(5), 427–443. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0392>
27. Miller, R. K., Schaefer, C., & Peters, P. W. J. (2011). *Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment*. Elsevier Science & Technology Books.
28. Musshoff, F., Madea, B., Woelfle, J., & Vlanic, D. (2014). Xylometazoline poisoning: A 40-fold nasal overdose caused by a compounding error in 3 children. *Forensic science international*, 238, e3–e5. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.02.011>

29. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 5709, Xylometazoline. Revised September 17, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Xylometazoline>.
30. National Center for Biotechnology Information. (2021). PubChem Compound Summary for CID 4636, Oxymetazoline. Revised September 17, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oxymetazoline>.
31. Patel, P., & Singla, J. (2023). *Xylometazoline*. Medical News, Health News Latest, Medical News Today - Medical Dialogues | <https://medicaldialogues.in/generics/xylometazoline-2723804>
32. Petruson, B., & Hansson, H. A. (1982). Function and structure of the nasal mucosa after 6 weeks' use of nose-drops. *Acta oto-laryngologica*, 94(5-6), 563–569. <https://doi.org/10.3109/00016488209128948>
33. Pritchard, S., Glover, M., Guthrie, G., Brum, J., Ramsey, D., Kappler, G., ... & Gowland, P. (2014). Effectiveness of 0.05% oxymetazoline (Vicks Sinex Micromist®) nasal spray in the treatment of objective nasal congestion demonstrated to 12 h post-administration by magnetic resonance imaging. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 27(1), 121-126. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.08.002>
34. Ramey, J. T., Bailen, E., & Lockey, R. F. (2006). Rhinitis medicamentosa. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 16(3), 148–155.
35. Reid, J. W., Rotenberg, B. W., & Sowerby, L. J. (2019). Contemporary decongestant practices of Canadian otolaryngologists for endoscopic sinus surgery. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*, 48(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s40463-019-0337-8>
36. Schatz, M., Zeiger, R. S., Harden, K., Hoffman, C. C., Chilingar, L., & Petitti, D. (1997). The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 100(3), 301–306. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)70241-0](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70241-0)
37. *Serious adverse events from accidental ingestion by children of OTC*. (2016, February 11). U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-serious-adverse-events-accidental-ingestion-children-over-counter-eye>
38. Springhouse. (2008). *Clinical Pharmacology Made Incredibly Easy! (Incredibly Easy! Series)* (3rd Edition). Lippincott Williams & Wilkins.
39. Tripathi, K. (2018). *Essentials of medical Pharmacology*. Jaypee Brothers Medical Publishers, 1020.
40. van Velzen, A. G., van Riel, A. J., Hunault, C., van Riemsdijk, T. E., de Vries, I., & Meulenbelt, J. (2007). A case series of xylometazoline overdose in children. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 45(3), 290–294. <https://doi.org/10.1080/15563650601033326>
41. Wible, J. M. (2005). *Pharmacology for massage therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
42. Yau, W. P., Mitchell, A. A., Lin, K. J., Werler, M. M., & Hernández-Díaz, S. (2013). Use of decongestants during pregnancy and the risk of birth defects. *American journal of epidemiology*, 178(2), 198–208. <https://doi.org/10.1093/aje/kws427>