

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(3)-27

УДК: 616.21:615.451.099

ПОРІВНЯЛЬНИЙ ОГЛЯД ДОКЛІНІЧНОЇ БЕЗПЕЧНОСТІ ТОПІЧНИХ ДЕКОНГЕСТАНТІВ КСИЛОМЕТАЗОЛІНУ ТА ОКСИМЕТАЗОЛІНУ

Грицун Я. П., Гребенюк Д. І., Нікульченко О. В., Іваниця А. О.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: Doctor.Svo@gmail.com

Статтю отримано 01 червня 2023 р.; прийнято до друку 04 липня 2023 р.

Анотація. Ксилометазолін та оксиметазолін є двома широко використовуваними назальними деконгестантами, які забезпечують тимчасове полегшення закладеності носа внаслідок застуди, алергії й синуситу. Механізм дії обох препаратів полягає в звуженні кровоносних судин в носових ходах, зменшуючи набряк, ринорею та закладеність. Метою дослідження було проаналізувати літературні дані та оцінити доклінічну безпечність ксилометазоліну та оксиметазоліну. З баз даних Scopus, Web of science, PubMed, ScienceDirect було обрано й розглянуто 32 наукових джерела. У ході опрацювання результатів пошуку обирали або найновіші публікації (за останні 10 років), або останні публікації з цієї проблематики (незалежно від давності). Проведений нами аналіз даних наукової літератури дозволяє стверджувати, що ні ксилометазолін, ні оксиметазолін не демонструють у тварин ніяких ефектів, які мали б можливе токсикологічне значення для пацієнтів. Оскільки дози, що використовувалися в експериментальних дослідженнях на тваринах були досить високими та вводилися протягом тривалого періоду часу для визначення можливих несприятливих явищ, можна зробити висновок, що доклінічних причин вважати ці препарати небезпечними для застосування у людини при рекомендованих дозах і показах немає.

Ключові слова: топічні деконгестанти; ксилометазолін; оксиметазолін; безпечність; доклінічні дослідження; огляд.

Вступ

Ксилометазолін та оксиметазолін є двома широко використовуваними назальними деконгестантами, які забезпечують тимчасове полегшення закладеності носа внаслідок застуди, алергії й 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.

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 [6, 18, 19, 22, 30].

Хоча механізм їхньої 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, має більш тривалу дію порівняно з ксилометазоліном [11].

Ксилометазолін починає діяти трохи швидше, деконгестантний ефект починається через 5-10 хвилин після застосування [16, 26]. Початок дії оксиметазоліну настає через 10 хвилин [3, 8, 27, 29].

Водночас оксиметазолін має більшу тривалість дії, забезпечуючи полегшення до 10-12 годин, порівняно з 6-8 годинами для ксилометазоліну [3, 8, 16, 26, 27, 29]. Це дозволяє досягти меншої частоти прийому оксиметазоліну.

Проте крім клінічної ефективності вкрай важливим

моментом є і безпечність цих препаратів.

Мета дослідження - на основі аналізу літературних даних оцінити доклінічну безпечність ксилометазоліну та оксиметазоліну.

Матеріали та методи

Ретроспективний аналіз літературних даних було проведено на основі даних із баз Scopus, Web of science, PubMed, ScienceDirect. Під час пошуку інформації з досліджуваної проблеми було застосовано різні комбінації ключових слів: "topical decongestants", "xylometazoline", "oxymetazoline", "safety", "toxicology", "single dose toxicity", "toxicity of multiple doses", "mutagenicity", "carcinogenicity", "reproductive toxicity", "toxicity during lactation", "local tolerability". У ході опрацювання результатів пошуку обирали або найновіші публікації (за останні 10 років), або останні публікації з цієї проблематики (незалежно від давності). Вивчивши дані анотацій статей та ознайомившись з їх повнотекстовими версіями, було відібрано 32 наукових джерела, що відповідали умовам запиту. Нижче наведено огляд та детальний аналіз наукових публікацій з досліджуваної проблеми.

Результати. Обговорення

Дослідження токсичності при однократному введенні

Результати досліджень гострої токсичності ксилометазоліну [25] та оксиметазоліну [4] наведені в таблиці 1.

Дослідження токсичності при багаторазовому введенні

Після 28-ми денного інтраназального застосування

Таблиця 1. Результати досліджень гострої токсичності ксилометазоліну [25] та оксиметазоліну [4].

Вид тварин	Шлях введення	Напівлетальна доза (LD50), мг/кг	
		Ксилометазолін	Оксиметазолін
Миші	Внутрішньовенний	12,5	48
	Пероральний	75	4,7
	Підшкірний	53	34
Щури	Інтраперитонеальний	43	-
	Пероральний	230	0,68
	Підшкірний	90	1,63

ксилометазоліну у собак в дозі 0,082 мг/кг на добу, єдиним клінічним ефектом, що спостерігався, була запальна інфільтрація слизової носа [21]. Схожий результат було продемонстровано в дослідженні на свинях. Так, при інтраназальному введенні ксилометазоліну (0,1%) двічі в день протягом 4 тижнів було виявлено гістологічні ознаки запалення (7-й день дослідження), фіброзу (28-й день дослідження) та епітеліальної метаплазії (5-й день дослідження) [28].

Результатом 6-ти тижневого дослідження токсичності при внутрішньом'язовому введенні щурам ксилометазоліну в дозі 1080 мг/кг були: гіперплазія кори наднирників, пігментація і наявність ядерних еритроцитів у крові. Водночас результатом 26-ти тижневого дослідження токсичності при внутрішньом'язовому введенні щурам ксилометазоліну в дозі 2340 мг/кг були: гіперплазія кори наднирників, втрата маси тіла та смерть [5].

У дослідженні, проведеному на щурах, оксиметазолін або плацебо (сольовий розчин) вводили протягом 4 тижнів, по 2 краплі в кожний носовий хід 3 рази на добу. Після завершення експерименту зразки з нижньої щелепи, привушної залози та хвоста щурів були направлені на патоморфологічне дослідження. У групі оксиметазоліну достовірно частіше спостерігалися ішемічні зміни, застійні явища в судинах, накопичення поліморфноядерних лейкоцитів, некроз та виразкування. Порівняно з контрольною групою не спостерігали значного збільшення осередкового запалення, артеріального тромбозу та агрегації лімфоцитів [7].

Дослідження мутагенності

При проведенні стандартних генетичних тестів *in vitro* (тест Еймса, аналіз хромосомних аберацій у лімфоцитах людини) та *in vivo* (мікроядерний тест) було продемонстровано, що як ксилометазолін [13], так і оксиметазолін [2] не мають мутагенної дії.

Дослідження канцерогенності

У базах EPA, IARC, NTP, OSHA та ACGIH на сьогодні відсутні будь-які дані щодо канцерогенних властивостей як ксилометазоліну, так і оксиметазоліну. Крім того, введення оксиметазоліну не було пов'язано зі збільшенням числа неопластичних або проліферативних змін у трансгенних мишей при використанні пероральних доз 0,5, 1,0 або 2,5 мг/кг/день протягом 6 місяців [2].

Репродуктивна токсичність та токсичний вплив

на розвиток потомства

Нами не було знайдено доклінічних досліджень щодо вивчення репродуктивної токсичності та порушень фертильності. Однак у дослідженні, у ході якого вивчали 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 [17]. Оскільки системна експозиція ксилометазоліну дуже низька [31, 32], можна з впевненістю стверджувати, що імовірність впливу на фертильність дуже низька.

Вплив оксиметазоліну на фертильність та ранній ембріональний розвиток оцінювали у щурів після перорального введення 0,05, 0,1 або 0,2 мг/кг/день препарату до, під час спарювання та в ранній ембріональний період. Зниження кількості жовтих тіл та збільшення кількості випадків переривання вагітності після імплантації мало місце при застосуванні дози 0,2 мг/кг/день. Однак така доза не впливала на фертильність або параметри парування [2, 12].

Вплив оксиметазоліну на ембріофетальний розвиток оцінювали у щурів та кролів після перорального введення протягом періоду органогенезу. Оксиметазолін не викликав несприятливих ефектів у плода при пероральному введенні у дозах до 0,2 мг/кг/день у щурів та до 1 мг/кг/добу у кролів у період органогенезу. Материнська токсичність, а саме зниження маси тіла, спостерігалася при дозі 1 мг/кг/день у вагітних кролів і була пов'язана з відстроченою скелетною осифікацією [2, 12].

У дослідженнях перинатального та постнатального розвитку оксиметазолін вводили перорально вагітним щурам 1 раз на добу з 6-ї доби вагітності до 20-ї доби лактації з інтервалом через день. Материнська токсичність спостерігалася при дозі 0,2 мг/кг/день і була пов'язана зі збільшенням смертності та зменшенням ваги щурів. Затримка статевого дозрівання була відзначена при дозуванні 0,1 та 0,2 мг/кг/день. Також оксиметазолін не чинив негативного впливу на розвиток плода в дозі 0,05 мг/кг/день [2, 12].

Згідно з рекомендаціями R. K. Miller et al. (2011) у випадку необхідності призначення деконгестантів під час вагітності варто надавати перевагу оксиметазоліну та ксилометазоліну, оскільки результати їх застосування вагітними, навіть при перевищенні тривалості курсу лікування, не призводили до будь-яких негативних ефектів з боку плода [24].

Дослідження токсичності в період лактації

У базі даних про безпеку ліків в період лактації LactMed відсутні будь-які доклінічні, а також клінічні дані про виникнення негативних ефектів у дитини при застосуванні місцевих деконгестантів. Враховуючи фармакокінетичні дані ксилометазоліну та оксиметазоліну [10, 15, 23, 31, 32], експерти вважають, що, як і при вагітності, виникнення токсичних ефектів під час лактації при клінічному застосуванні цих препаратів практично вик-

лючено, і як наслідок обидва препарати запропоновані як перша лінія фармакотерапії [9, 24].

Дослідження місцевої переносимості

Місцеву переносимість (вплив на слизову носа) ксилометазоліну вивчали в експериментальному дослідженні на кролях [1]. Ксилометазолін вводили по 2 впорскування в дозі 0,5 мг/мл 2 рази на добу. Через два тижні були отримані такі гістологічні зміни: підвищена запальна інфільтрація в клітинах, набряк, застій, дегенерація епітелію та нервових закінчень. Ці мікроскопічні зміни об'єктивно проявлялися місцево-подразнювальним ефектом.

Місцеву переносимість 0,05% оксиметазоліну вивчали на щурах протягом 9 днів [20]. При фарбуванні препаратів слизової носа піддослідних тварин гематоксиліном та еозином спостерігали втрату війок війчастого епітелію та зменшення кількості бокаловидних клітин.

Інші дослідження токсичності

При аналізі літературних джерел нами не було знайдено жодних доклінічних досліджень щодо вивчення імуноотоксичності, ендокринотоксичності та антигенної активності ксилометазоліну та оксиметазоліну.

Проведений нами аналіз даних наукової літератури

дозволяє стверджувати, що ні ксилометазолін, ні оксиметазолін не демонструють у тварин ніяких ефектів, які мали б можливе токсикологічне значення для пацієнтів. Оскільки дози, що використовувалися в експериментальних дослідженнях на тваринах, були досить високими та вводилися протягом тривалого періоду часу для визначення можливих несприятливих явищ, можна зробити висновок, що доклінічних причин вважати ці препарати небезпечними для застосування у людини при рекомендованих дозах і показках немає.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Дані літератури свідчать, що як ксилометазолін, так і оксиметазолін в доклінічних дослідженнях демонструють низьку токсичність при однократному та багаторазовому введенні, низьку репродуктивну токсичність та відсутність мутагенного та канцерогенного ефектів.

На нашу думку, враховуючи низьку токсичність топічних деконгестантів, така група препаратів є перспективною в розробці комбінованих лікарських засобів на їх основі.

Список посилань - References

- [1] Akpınar, M. E., Yigit, O., Akakin, D., Sarioz, O., Ozkan, N., Yildiz, S. D., ... & Sehirli, U. S. (2012). Topical glucocorticoid reduces the topical decongestant-induced histologic changes in an animal model nasal mucosa. *The Laryngoscope*, 122(4), 741-746. <https://doi.org/10.1002/lary.23207>
- [2] Allergan. (2017). Highlights of prescribing information - RHOFADÉ™ (oxymetazoline hydrochloride) cream, for topical use (1964). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208552s000lbl.pdf
- [3] Bylund, D. (2016). Xylometazoline. *Reference Module in Biomedical Sciences*, 1-3. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.98854-8>
- [4] Cayman Chemical Co. (2022). Safety Data Sheet acc. to OSHA HCS (23826). URL: <https://cdn.caymanchem.com/cdn/msds/23826m.pdf>
- [5] Cayman Chemical Co. (2023). Safety Data Sheet acc. to OSHA HCS (27797). <https://cdn.caymanchem.com/cdn/msds/27797m.pdf>
- [6] 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>
- [7] Dokuyucu, R., Gokce, H., Sahan, M., Sefil, F., Tas, Z. A., Tutuk, O., ... & Cevik, C. (2015). Systemic side effects of locally used oxymetazoline. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(2), 2674-2678.
- [8] 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>
- [9] Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. (2021). Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development. *Oxymetazoline*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501364/>
- [10] 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>
- [11] Eskiizmir, G., Hircin, Z., Ozyurt, B., & Unlu, 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] Food and drug administration. (2016). Summary review for regulatory action. Kovanaze nasal spray (Tetracaine HCl and Oxymetazoline HCl) (208032). URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208032Orig1s000SumR.pdf
- [13] GlaxoSmithKline. (2016). Safety Data Sheet - Otrivin Nasal Spray 0.05% and 0.1% (136873). URL: <https://www.msds-gsk.com/GetSdsFile.ashx?fileId=21556>
- [14] Haenisch, B., Walstab, J., Herberhold, S., Bootz, F., Tschaikin, M., Ramseger, R., & B?nisch, 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] 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>
- [19] 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>
- [20] Khan, M. A. (2006). Effects of phenol, benzalkonium chloride, oxymetazoline, tobacco and formalin on nasal mucosa of Albino

- rat. *Journal of Anatomical Society of India*, 55, 1-7.
- [21] Lakemedelsverket. (2008). Public Assessment Report - Otrivin Comp (Xylometazoline hydrochloride 0.5 mg/ml + Ipratropium bromide 0.6 mg/ml) (SE/H/848/01/MR). URL: <https://db.cbg-meb.nl/Pars/h102338.pdf>
- [22] 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>
- [23] 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>
- [24] Miller, R. K., Schaefer, C., & Peters, P. W. J. (2011). *Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment*. Elsevier Science & Technology Books.
- [25] National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 5282386, Xylometazoline hydrochloride. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Xylometazoline-hydrochloride>.
- [26] National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 5709, Oxymetazoline. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oxymetazoline>.
- [27] National Center for Biotechnology Information. (2021). PubChem Compound Summary for CID 4636, Oxymetazoline. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oxymetazoline>.
- [28] Nikolaidis, E., Eleftheriadou, A., Yiதாகის, I., Lazaris, A. C., Agrogianis, G., Ferekidou, E., ... & Kandiloros, D. (2010). Influence of intranasal sterile isotonic sea water applications on xylometazoline administration: an experimental study in pigs. *Auris, nasus, larynx*, 37(1), 71-76. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2009.03.006>
- [29] 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>
- [30] 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>
- [31] Springhouse. (2008). *Clinical Pharmacology Made Incredibly Easy! (Incredibly Easy! Series)* (3rd Edition). Lippincott Williams & Wilkins.
- [32] Wible, J. M. (2005). *Pharmacology for massage therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.

COMPARATIVE REVIEW OF THE PRECLINICAL SAFETY OF TOPICAL DECONGESTANTS XYLOMETAZOLINE AND OXYMETAZOLINE

Hrytsun Y. P., Grebeniuk D. I., Nikulchenko O. V., Ivanitsa A. O.

Annotation. Xylometazoline and oxymetazoline are two commonly used nasal decongestants that provide temporary relief from nasal congestion caused by colds, allergies, and sinusitis. The mechanism of action of both drugs consists in the narrowing of blood vessels in the nasal passages, reducing oedema, rhinorrhoea and congestion. The aim of the study was to analyse literature data and assess the preclinical safety of xylometazoline and oxymetazoline. 32 scientific sources were selected and reviewed from the Scopus, Web of science, PubMed, and ScienceDirect databases. In the process of processing the search results, either the most recent publications (for the last 10 years) or the latest publications on this issue (regardless of the age) were selected. Our analysis of scientific literature data allows us to state that neither xylometazoline nor oxymetazoline show any effects in animals that would have possible toxicological significance for patients. Since the doses used in experimental studies on animals were quite high and administered over a long period of time to determine possible adverse events, it can be concluded that there are no preclinical reasons to consider these drugs dangerous for human use at the recommended doses and indications.

Keywords: topical decongestants; xylometazoline; oxymetazoline; safety; preclinical studies; review.