

# Dorithricin

tyrothricinum, benzalkonii chloridum, benzocainum

## ZLOŽENIE

Každá 1 pastilka obsahuje 0,5 mg tyrotricitínu, 1 mg benzalkónia a 1,5 mg benzokaínu.

## CHARAKTERISTIKA

Ide o liečivý prípravok určený na liečbu zápalu v ústnej dutine. Jeho účinok je založený na synergickom pôsobení polypeptidového antibiotika (tyrothricin) s antisepticky pôsobiacou kvartérnou amónnou bázou (benzalkónium) a lokálnym anestetikom (benzokaín).

## FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Tyrotricitín je antibioticky pôsobiaca peptidová zmes zložená z tyrocidínov (80 %) a gramicidínov (20 %) pochádzajúcich od *Bacillus brevis*. Kým tyrocidíny narušajú prísun živín cez bakteriálnu membránu, gramicidíny narušajú ich zloženie, v dôsledku čoho dochádza k narušeniu procesu oxidatívnej fosforylácie (= prerušenie energetického metabolizmu baktérií) pri súčasne osmotickej destabilizácii bunky. Vzhľadom na uvedené, nešpecifické, pôsobenie tyrotricitínu na bunkové membrány, nedochádza ku skříženej rezistencii s ostatnými antibiotikami. Pôsobí predovšetkým na G+ baktérie, na čele so streptokokmi a stafylokokmi<sup>1,2</sup>, vrátane methicilín-rezistentného *Staphylococcus aureus* (MRSA)<sup>3,4</sup>: Literárne sa však poukazuje aj na pôsobenie proti pseudomonádám, kvasinkám<sup>5,6</sup> a na antivírusové účinky<sup>7</sup>. Benzalkónium je kvartérnou amónnou bázou, ktorá navodí osmotickú destabilizáciu G+ i G- baktérií, pričom dochádza k inhibícii ich rastu a bunkovej lýze. Benzokaín je esterové lokálne anestetikum (ide o etylester kyseliny para-aminobenzoovej) vyznačujúcej sa rýchlym nástupom pôsobenia. Jeho mechanizmus pôsobenia je rovnaký ako pri ostatných lokálnych anestetikách – spočíva v blokáde sodíkových kanálov a následnom zabránení depolarizácie bunkovej membrány, a tak šíreniu akčného potenciálu.

Rozsah absorpcie všetkých uvedených látok sa vzhľadom na ich chemickú povahu a užitú množstvo považuje za klinicky irelevantnú.

## INDIKÁCIE

Pri zápaloch a bolestiach hrdla s bolestivým prehĺtaním, pri zápaloch hltana a hrtana, pri zápaloch sliznice ústnej dutiny a ďasien.

## KLINICKÉ SKÚŠENOSTI

Na antibakteriálny účinok tyrotricitínu sa poukazyvalo už od polovice minulého storočia. Odtedy sa vykonalo množstvo preklinických i klinických štúdií sledujúcich jeho účinnosť i bezpečnosť v tejto i v iných indikáciách (v stomatológii, ORL, urológii, gynekológii, dermatológii – v liečbe popálenín a kožných infekcií – a pod.).

Klinické skúsenosti s týmto konkrétnym prípravkom v liečbe akútnej faryngitídy, t.j. schválenou liečebnou indikáciou, sú publikované najmä v nemeckom písomníctve. Uvedme, že akútna faryngitída celosvetovo patrí k najčastejšie sa vyskytujúcim ochoreniam vyznačujúcim sa predovšetkým bolesťami v hrdle so zdurením a začervenaním krčných mandlí a problémami s prehĺtaním. Prídružiť sa môžu i celkové príznaky charakterizované predovšetkým únavou a zvýšenou telesnou teplotou, až horúčkou. Zväčša ide o ochorenie s vírusovou etiológiou (koronavírusy, adenovírusy, pikornavírusy a i.), jednako však sekundárne môže dôjsť k bakteriálnej superinfekcii. Stanovenie diagnózy sa opiera predovšetkým o klinický nález v rámci diferenciálnej diagnostiky doplnený prípadne o výter z mandlí alebo stanovenie hladiny markerov zápalu (najmä C-reaktívny proteín). Liečba je tak predovšetkým symptomatická spočívajúca v snahe o elimináciu klinických ťažkostí.

Eberhardt et al. vo svojej práci porovnával podiel uzdravených po troch dňoch užívania Dorithricínu v porovnaní s placebom u chorých s akútnou faryngitídou (n=118) vo veku 18–70 rokov. Placebo i liek sa podávali 6-krát denne v dvojhodinových intervaloch. Primárne sledovaný cieľ, t.j. dosiahnutie zníženia bolesti v hrdle a obmedzenie ťažkostí s prehĺtaním, sa dosiahol častejšie u aktívne liečených osôb – 75 % vs. 58 % (p = 0,04) – obrázok 1. Hodnotenie účinnosti bolo porovnateľné zo strany chorých s hodnotením lekárov na základe klinického nálezu, pričom v oboch prípadoch cca 4/5 opýtaných opísali aktívnu liečbu ako veľmi dobrú alebo dobrú. Liečbu pritom chorí veľmi dobre znášali a v tomto smere sa významne nelíšila od placeba<sup>8</sup>.

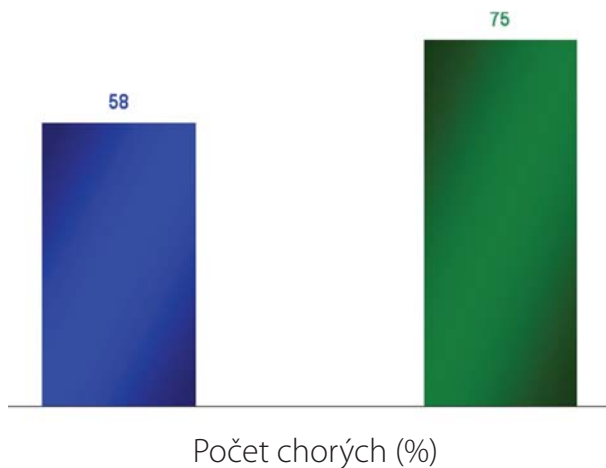




## Súčasný pohľad na racionálne užívanie ATB pri infekciách horných dýchacích ciest



**Obrázok 1.** Podiel pacientov bez ťažkostí po troch dňoch liečby (upravené podľa Eberhardt et al.)<sup>8</sup>



O rok neskôr bola publikovaná práca s podobným designom, t.j. randomizovaná a dvojito zaslepená štúdia s dávkovaním 6-krát denne v dvojhodinových intervaloch. Aj tu bola zaznamenaná vyššia účinnosť Dorithricínu v porovnaní s placebom, a to prostredníctvom hodnotenia PCAS (Pharyngitis Clinical Assessment Score), pričom sa dosiahli podobné výsledky (n = 178). Ani v tejto štúdii sa bezpečnostný profil oboch prístupov významne nelíšil, všeobecne sa liečba veľmi dobre znášala<sup>9</sup>.

### KONTRAINDIKÁCIE

Prípravok sa nesmie podávať pri známej precitlivenosti na ktorúkoľvek z látok, ktoré prípravok obsahuje. Nakoľko jednou z pomocných látok je sorbitol, nesmie sa podávať ani pri známej precitlivenosti na túto látku alebo na fruktózu. U diabetikov treba pamätať na jeho energetický obsah. Pastilky sa nesmú užívať pri rozsiahlejších a/alebo čerstvých poraneniach ústnej dutiny.

### BEZPEČNOSŤ A ZNÁŠANLIVOSŤ

Pacienti prípravok zvyčajne veľmi dobre znášajú. Prípadné nežiaduce účinky sa vyskytujú zriedka a majú len prechodný charakter. Benzokaín, ako esterové lokálne anestetikum, môže vyvolať alergickú reakciu.

### LIEKOVÉ INTERAKCIE

Pri užívaní prípravku neboli zaznamenané žiadne klinicky významné farmakokinetické a ani farmakodynamické liekové interakcie, ani významné interakcie s jedlom. Táto skutočnosť je daná jednak chemickou podstatou látok, ktoré sa tu nachádzajú, jednak lokálnou cestou podávania.

### TEHOTENSTVO A LAKTÁCIA

Nakoľko sa žiadny negatívny vplyv na embryo/plod nepozoroval pri užívaní tohto prípravku, jeho aplikácia tehotným sa musí vopred starostlivo zvážiť. To isté platí aj pri užívaní u dojčiacich žien.

### DÁVKOVANIE

Prípravok sa užíva v závislosti od prítomných ťažkostí niekoľkokrát denne s odstupom 2-3 hodín medzi jednotlivými dávkami (1-2 cps.), pričom sa nechá voľne rozpustiť v ústnej dutine. Prípravok sa odporúča podávať ešte ďalších 24 hodín po odznení klinických prejavov ochorenia. Vzhľadom na užívanú liekovú formu a spôsob aplikácie nie je jeho podávanie vhodné pre novorodencov, dojčatá a batolatá.

### BALENIE

Registrované sú balenia s obsahom 20 a 40 tvrdých pastiliek.

### DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Medice Pharma GmbH & Co. KG, Iserlohn, Nemecko.

### LITERATÚRA

1. FONG J, KRUEGER AP. The lytic action of tyrothricin and its derivatives on *Staphylococcus aureus*. *J Gen.Physiol* 1950; 33: 311-313.
2. Ruckdeschel G, Beaufort F, Nahler G, Belzer O. In vitro antibacterial activity of gramicidin and tyrothricin. *Arzneimittelforschung*. 1983; 33: 1620-1622.
3. Chen YH, Liu CY, Ko WC et al. Trends in the susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to nine antimicrobial agents, including ceftobiprole, nemonoxacin, and tyrothricin: results from the Tigecycline In Vitro Surveillance in Taiwan (TIST) study, 2006-2010. *Eur J Clin Microbiol.Infect.Dis.* 2014; 33: 233-239.
4. Kretschmar M, Witte W, Hof H. Bactericidal activity of tyrothricin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to mupirocin. *Eur J Clin Microbiol.Infect.Dis.* 1996; 15: 261-263.
5. Knothe H, Beckmann I, Kiesel K, Oelschlager H. [The antibacterial activity of a gel for burns and wounds containing tyrothricin, fomocaine, diphenhydramine and 8-hydroxyquinoline (author's transl)]. *Arzneimittelforschung*. 1980; 30: 667-670.
6. Kretschmar M, Nichterlein T, Nebe CT, Hof H, Burger KJ. Fungicidal effect of tyrothricin on *Candida albicans*. *Mycoses* 1996; 39: 45-50.
7. Grossgebauer K, Hartmann D. [Antiviral activity of tyrothricin against Sendai virus in suspension tests (author's transl)]. *Zentralbl.Bakteriol.Orig.B* 1978; 166: 434-442.
8. Eberhardt R. Dorithricin: novinka v liečbe akútnej faryngitidy. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2004; 144.
9. Scholten T. Dorithricin u akútnej faryngitidy. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2005; 145.