

Nové léčivé látky v magistraliter receptuře I – Nystatin

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D.¹, PharmDr. Jan Hašek²

¹Vyšší odborná škola zdravotnická, Plzeň

²Lékárna U Matky Boží, Doksy

Nystatin je známým a dlouhodobě používaným antimykotikem, v České republice však byl dosud k dispozici pouze ve formě hromadně vyráběných léčivých přípravků, nikoliv jako substance pro magistraliter přípravu. Jelikož se jedná o léčivo, které nachází uplatnění především u kandidózních infekcí kůže a dutiny ústní, je na místě zajistit tuto surovinu i pro individuální přípravu léčiv v ČR. Příspěvek si klade za cíl blíže představit zmíněnou substanci, seznámit s jejími vlastnostmi, účinky, použitím, prezentovat některé vybrané receptury, které se používají v zahraničí a uvést je tak do povědomí lékárníků a lékařů v ČR. U jednotlivých přípravků jsou uvedeny i garantované použitelnosti vycházející z údajů ze standardizovaných receptur ze zahraničí. Dle požadavků předepisujících lékařů mohou být receptury s nystatinem modifikovány, případně vytvářeny nové, pochopitelně za předpokladu dostatečné stability hlavní účinné látky.

Klíčová slova: nystatin, individuální příprava, kandidóza, novorozenci, nedonošenci, stabilita, aniontový krém, gynekologická mast.

New medicinal substances in extemporaneous prescription, part 1 – Nystatin

Nystatin is a well-known and long-established antifungal drug; in the Czech Republic, however, it has been available exclusively in the form of mass produced medicinal drugs, not as a substance for magistral preparation. Since this medication is particularly applied in candida infections of the skin and oral cavity, it should be made available for magistral preparation of medicines in the Czech Republic, too. The paper aims to introduce the above-mentioned substance in more detail, specify its properties, effects, and use, present some selected prescriptions used abroad and thus bring them to the attention of both pharmacists and physicians in the Czech Republic. Moreover, warranted shelf life periods based on the data from standardized prescriptions from abroad are listed for magistral preparations. Nystatin prescriptions may be modified as required by the prescribing physicians, or new ones may be made provided there is sufficient stability of the main active substance.

Key words: nystatin, magistral preparation, candidiasis, neonates, premature infants, stability, anionic cream, gynaecological ointment.

Prakt. lékáren. 2010; 6(1): 30–35

Paleta nabízených hromadně vyráběných léčivých přípravků (HVLP) je bezpochyby široká, přesto stále existují onemocnění nebo situace, kdy je výhodnější použít přípravek individuálně v lékárně připravený. Trendem je, aby pro individuální přípravu byly k dispozici právě takové léčivé látky, které jsou v praxi lékařů žádané, avšak výběr mezi HVLP jejich představy nesplňuje. To může být způsobeno např. absencí určité léčivé látky ve formě hromadně vyráběného léčivého přípravku, nebo situací, kdy konkrétní léčivo je sice dostupné jako HVLP, ale v jiné lékové formě, než lékař požaduje. Autoři by proto rádi lékárenský terén informovali o nových léčivých látkách, které jsou nebo v brzké době budou dostupné jako suroviny pro individuální přípravu, uvedli stručně jejich vlastnosti, možné použití a vybrané receptury, které je možno nabídnout lékařům a následně v lékárně připravit.

První představenou substancí je nystatin, který bude pro lékárenský terén k dispozici ve vhodné velikosti balení během prvního čtvrtletí roku 2010 (dle sdělení společnosti Dr. Kulich Pharma, s.r.o.).

Nystatin je známým a dlouhodobě používaným antimykotikem, avšak u nás byl donedávna

k použití jen ve formě hromadně vyráběných léčivých přípravků. Jako substance pro magistraliter přípravu totiž nebyl běžnými českými distributory farmaceutických surovin nabízen, naproti tomu v zahraničí (např. v Německu) se nystatin nachází v několika standardizovaných recepturách (1, 2) a je jako substance běžně k dostání. Autoři proto zahájili jednání s výrobcem nystatinu i společností zabývající se distribucí farmaceutických surovin v ČR a bylo přislíbeno, že problém obtížné dostupnosti nystatinu pro individuální přípravu bude v průběhu prvního čtvrtletí tohoto roku vyřešen a lékárny si ji tak budou moci ve vhodném balení objednat.

Na českém trhu se nystatin vyskytuje pouze v několika hromadně vyráběných léčivých přípravcích určených k aplikaci topické na kůži (samostatně v masti) nebo vaginální (v globulích v kombinaci s dalšími léčivy) (3). V zahraničí je k dispozici i v dalších lékových formách řady HVLP (orální gely, pasty aj.) a rovněž, jak již bylo uvedeno výše, jako substance pro magistraliter přípravu. Vzhledem ke svým účinkům je vhodným lokálním antimykotikem ústní sliznice

a gastrointestinálního traktu (GIT) a určitými odbornými lékaři – především dermatology a pediatri – žádaným léčivem.

Vlastnosti

Nystatin je světle žlutý, žlutý nebo lehce nahnědlý, mikrokrytalický nebo amorfní prášek, hygroskopický, termolabilní, citlivý na vlhko, světlo (obzvláště UV záření), kyslík a extrémní hodnoty pH. Strukturou se jedná o makrocyclický lakton s hydrofilní a lipofilní částí. Obsah jedné karboxy- a amino- skupiny uděluje látce amfoterní charakter a reaguje tak téměř neutrálně. Nystatin se připravuje fermentací z kultur *Streptomyces noursei* extrakcí polárními rozpouštědly a přečištěním (4, 5, 6).

Rozpustnost

Prakticky nerozpustný ve vodě, těžce rozpustný v metanolu, prakticky nerozpustný v éteru a etanolu, snadno rozpustný v dimethylsulfoxidu (4, 7). V rozpuštěném stavu (a zejména na světle a za přítomnosti kyslíku) velmi rychle podléhá rozkladu. V průmyslově vyráběných a individuálně připravovaných léčivých

přípravcích (IPLP) je tedy, i s ohledem na jeho rozpustnost, vždy suspendovaný.

Stabilita

Nejvhodnější stabilita nystatinu je zajištěna v rozmezí pH 5–7, pro optimální účinnost se v přípravcích doporučuje hodnota pH 4,5–6,5 (6). Substanci je možné uchovávat v chladničce (při 2–8 °C) (6), ale i při pokojové teplotě (do 25 °C), bez přístupu světla je expirační doba až 3 roky (7). V průběhu doby použitelnosti, při zachování podmínek skladování, aktivita nystatinu mírně klesá, avšak rozdíly nejsou významného charakteru (řádově v procentech) (7).

Přípravky s nystatinem připravované v lékárně obsahující vodu se doporučuje uchovávat v chladničce (2–8 °C), suspenze ve vodném prostředí mají použitelnost omezenou na 7–14 dní. Bezvodé přípravky je možno uchovávat při pokojové teplotě a doba použitelnosti je stanovena, podle použitého obalu, až na několik měsíců (1, 6). Zbarvení přípravků do hněda je známkou přítomnosti rozkladných produktů.

Účinky

Nystatin se řadí do skupiny polyenových antibiotik s antifungálním účinkem, je tedy nazýván antifungálním antibiotikem. Váže se na ergosterol, složku membrány hub. Výsledkem je zvýšená propustnost membrány – fungistatický efekt, který je doplněn irreverzibilní inhibicí membránové ATPázy, čímž působí fungicidně. Nejvýznamněji se uplatňuje jeho fungicidní efekt na kvasinkové mikroorganismy rodu *Candida*, *Rhodotorula* a *Trichosporon*, dostatečně též působí na mikromycety rodu *Aspergillus*. Neúčinkuje na bakterie, viry a aktinomycety.

Kůži ani sliznicemi se nystatin prakticky nevstřebává, rovněž resorpce z GIT je velmi nepatrná, takže jej lze podávat i perorálně. Primární rezistence je vzácná a je zkřížená s ostatními polyenovými antibiotiky (1, 5, 8).

Použití

Lokální antimykotikum u kandidóz (*Candidosis* – infekce způsobené kandidami, synonymem jsou označení *Candidiasis*, *Moniliasis* (9)) sliznic a kůže (včetně intertriginózních oblastí a přechodových sliznic). Ze slizničních kandidóz – soor – je významné použití především v dutině ústní (orální kandidózy) a hltanu (orofaryngeální kandidózy), jícnu (ezofageální kandidózy), genitálu (vulvovaginální kandidózy a kandidové balanitidy), využití nachází i jako antimykotikum respiračního a distálního gastrointestinálního traktu (střevní kandidózy).

Perorálně se aplikuje u ezofageální a střevní kandidózy. U kandidózní infekce dutiny ústní je vhodná **lokální** forma suspenze či hydrogelu, při použití na sliznici genitálu pak masti nebo krémy, u vulvovaginální kandidózy poševní kuličky a vaginální krém, u kožní kandidózy se uplatňují masti, krémy, oleogely, pasty. Nystatin zaujímá též důležité postavení v profylaxi a léčbě slizniční kandidózy novorozenců (včetně předčasně narozených) a kojenců, rovněž se používá profylakticky u predisponovaných osob (např. imunodeficitních) (1, 5, 10, 11).

Jelikož se nystatin prakticky nevstřebává, je možné jeho lokální použití i v těhotenství a při kojení. Díky nevstřebatelnosti ze zažívacího traktu jej lze také využít pro selektivní dekontaminaci střevního prostředí (12). Nežádoucí účinky, především projevy přecitlivělosti, jsou vzácné (13).

V přípravcích se nejčastěji používá koncentrace 100 000 IU/g, kterou je tak možno nazvat standardizovanou koncentrací (6).

Dávkování

U kandidózy dutiny ústní (soor) se doporučuje u novorozenců a kojenců 200 000 IU 4x denně, u dětí a dospělých 200 000 (400 000)–600 000 IU 4x denně, přičemž se tato dávka počítá na celou dutinu ústní (polovina na každou stranu úst). Dávku je potřeba v dutině ústní určitou dobu podržet a přealovat, aby mohlo dojít ke kontaktnímu působení. Léčba by měla pokračovat ještě 48 hodin po vymizení příznaků.

U předčasně narozených (nedonošenců) nebo novorozenců s nízkou porodní hmotností je dostatečná dávka 100 000 IU 4x denně (14, 15). Profylakticky se podává novorozencům 100 000 IU denně po dobu prvních čtyř dnů života. Doporučuje se podání po jídle.

U střevní kandidózy se obvykle dává 500 000 až 1,5 milionu IU 3x denně, u kojenců 150 000–300 000 IU 3x denně. Léčba by měla pokračovat ještě 48 hodin po vymizení příznaků.

Topická aplikace na kůži či genitálu se provádí 2–3x denně, používané koncentrace v těchto externích jsou opět obvykle 100 000 IU/g.

Účinnost nystatinu

Účinnost nystatinu se udává v mezinárodních jednotkách (IU), které představují aktivitu nystatinu ve srovnání s definovanou aktivitou standardu (7), proto se doporučuje při předepisování neuvádět navážku v gramech, ale jako účinnost v IU. Český lékopis požaduje účinnost minimálně 4 400 IU v 1 mg vysušené látky, resp. minimálně 5 000 IU v 1 mg, pokud je nystatin určen k perorálnímu podání (4). Poněvadž se nys-

tatin vyrábí fermentačně, aktivita jednotlivých šarží není vždy stejná a při přípravě léčivého přípravku je potřebné příslušnou navážku přepočítat. Výrobce uvádí při propouštění šarže vždy aktuální hodnotu účinnosti (7). Vhodný vzorec pro výpočet přesně požadované navážky je uveden v literatuře (1):

navážka =
$$\frac{A}{10 \cdot a \cdot (100 - s)}$$

A – požadovaná aktivita (v IU) nystatinu v přípravku; a – uvedená aktivita substance nystatinu (v IU/mg); s – ztráta sušením (v %)

Při výpočtu se doporučuje do vzorce dosadit za (A) požadovanou aktivitu nystatinu v 1 gramu výsledného přípravku, vypočtená hodnota navážky pak vyjde v gramech na 1 g výsledného přípravku. Ztráta sušením je uvedena v certifikátu o analýze příslušné šarže, který lze získat od daného výrobce. Nystatin s účinností obvykle 6 500 IU/mg u nás vyrábí firma VUAB Pharma a.s., která je jedním z největších výrobců této látky (pokrývá třetinu trhu nystatinu) a vyváží ji prakticky do celého světa (7).

Praktická poznámka: Pokud se nachází aktivita použitého nystatinu (vztaženo na vysušenou substanci) nad hodnotou 5 300 IU/mg, je možné, při žádané aktivitě nystatinu v receptuře 100 000 IU/g, použít na 100,0 g přípravku navážku 2,0 g nystatinu.

Příklady receptur vhodných pro magistraliter přípravu

Dle účinku a záměru použití se mohou v praxi uplatnit níže uvedené receptury. Některé z nich jsou standardizované a předlohu lze nalézt v německém NRF, jiné jsou modifikací předpisů prakticky používaných v zahraničí. Na základě požadavků z českého terénu je možné vytvářet nové receptury, je však nutno dbát na kompatibilitu nystatinu a zajistit jeho dostatečnou stabilitu v příslušném přípravku.

Rp. č. 1. Nystatinová suspenze 50 000 IU/g	
Nystatini	1 000 000 IU
Glyceroli 85%	ad 20,0
M. f. susp.	
D. S. 4–6x denně nanášet na postižená místa na sliznici dutiny ústní.	

Přípravek je uveden v Neues Rezeptur Formularium (DAC/NRF), pod označením receptury 21.3. (1).

Postup přípravy: Příslušné množství nystatinu (např. při účinnosti 5 000 IU/mg se naváží 0,2 g látky) se v třence rozetře s 0,5 g glycerolu 85%. Po částech se za důkladného promíchávání a seškrabávání ze stěn třenky přidává zbývajících množství glycerolu do 20,0 g. Výsledný přípravek se adjustuje např. do hnědé širokohrdlé lékovky. Opatří se doplňující signaturou „Před upotřebením protřepat“. Uchovává se v chladničce, při teplotě 2–8 °C, chráněn před světlem. Použitelnost přípravku, resp. doporučená doba spotřeby, jsou 3 měsíce (1).

Suspenze je bez zápachu, žluté barvy (obrázek 1). Nystatin se s glycerolem výborně roztírá a následně dobře disperguje. V téměř bezvodém glycerolu pak prakticky nedochází k sedimentaci nystatinu. Fyzikální stabilita je lepší než chemická, v průběhu doby použitelnosti nejsou patrné výraznější shluky nystatinu a suspenze je velmi snadno roztřepatelná. Během tříměsíčního uchovávání v temnu v chladničce nedochází ke změně zbarvení, po delší době však může suspenze nabývat nahnědlých odstínů, což je známkou poklesu aktivity léčiva.

Používá se k profylaxi a léčbě slizničních kandidóz u kojenců, malých dětí i dospělých. Může sloužit jako vhodná alternativa k 0,1–0,3 % roztoku methylrosanilinium-chloridu (genciánové violeti), případně glycerolovému roztoku tetraboritanu sodného (tzv. borax-glycerin 5–10 %), který je pro použití u dětí do 10 let, vzhledem k obsahu bóru, naprosto nevhodný (16). Nanáší se vatovou tyčinkou, obvykle 4–6× denně, po dobu 5–10 dnů. Po vymizení příznaků se doporučuje pokračovat v léčbě ještě 2–3 dny.

U novorozenců a nedonošenců je použití nevhodné, jelikož přípravek je výrazně hypertonický a jeho případným spolknutím by mohlo dojít k dráždění a dalšímu nežádoucímu působení na ještě nevyvinutý GIT (nekrotizující kolitida) (2).

Rp. č. 2. Nystatinová izotonická suspenze 100 000 IU/g s 1,5 % methylcelulózou

Nystatini	2 000 000 IU
Metylcellulosi	0,3
Glyceroli 85%	0,6
Aq. purif.	ad 20,0
M. f. susp.	
D. S. 3–6× denně 0,5–1,0 ml na postižená místa sliznice dutiny ústní.	

Přípravek je modifikací receptury označené 21.4. z doplňku NRF 2008 (2), ve kterém

je předepsána jako látka zvyšující viskozitu hydroxyetylcelulóza 400, která u nás není t. č. běžně pro individuální přípravu dostupná. Z těchto důvodů byla autory hledána na přípravu slizu náhradní látka ze skupiny celulózových derivátů. Po praktickém porovnání methylcelulózových a hypromelózových slizů různých koncentrací byla následně vybrána methylcelulóza, a s ohledem na způsob aplikace (odměřování a dávkování) zvolena její optimální koncentrace.

Postup přípravy: V kádince se methylcelulóza zalije 10 g vroucí čisté vody a za stálého míchání se dokonale suspenduje, poté se přidá 8 g horké čisté vody a opět se důkladně promíchá – nesmějí být přítomny shluky a slepené částice methylcelulózy. Směs se nechá při teplotě místnosti volně chladnout za občasného šetrného promíchání (aby se zbytečně do směsi nevymísily vzduchové bubliny), až vznikne mírně zakalený sliz. Ten se následně umístí do chladničky až do téměř úplného vyjasnění. Mezitím se náležité množství nystatinu v třence rozetře s předepsaným množstvím glycerolu na pastu. K rozetřené směsi nystatinu s glycerolem ve třence se po částech přidává studený methylcelulózový sliz až vznikne stejnorodá, jasně žlutá suspenze. Zbývajících množství slizu z kádinky se vypláchne takovým množstvím studené čisté vody, aby celkové množství přípravku, po přimísení ke směsi v třence, činilo 20,0 g.

Vzniklý přípravek se adjustuje do hnědé skleněné lékovky s pipetkou, která je opatřena stupnicí. Není-li dostupná pipetka se stupnicí, je možné adjustovat do širokohrdlé lékovky a přidat dávkovací stříkačku nebo jednorázovou 2 ml injekční stříkačku. Opatří se doplňující signaturou „Před upotřebením protřepat“. Uchovává se při teplotě 2–8 °C, chráněn před světlem. Použitelnost přípravku je stanovena, bez prověření mikrobiální stability, na 2 týdny a vychází z údajů v literatuře (2).

Suspenze je žlutá, bez zápachu, mdlé, posléze slabě nahořklé chuti. Pro zlepšení chuťových vlastností je možno přidat vhodná korigencia (aromata). U přípravku je vyhovujícím způsobem zvýšena viskozita, která zabraňuje vzniku shluků částic nystatinu a umožňuje snadné roztřepání. Suspenze vykazuje pH kolem 6,3–6,5, což je v rozmezí žádané hodnoty pro nystatin. S přihlédnutím k použití nejsou přidány protimikrobní přísady, a proto je i z těchto důvodů nutné uchovávání v chladničce s omezením doby použitelnosti (2). Jelikož se množství suspenze odměřuje, je zapotřebí přidat vhodné dávkovací zařízení.

Obrázek 1. Nystatinová suspenze v glycerolu



Používá se k profylaxi i k léčbě slizničních kandidóz, čemuž odpovídá dávkování a četnost aplikace. Při preventivním podání se obvykle aplikuje 3× denně 50 000 IU nystatinu, tedy 3× 0,5 ml suspenze, v terapii pak až 6× denně 100 000 IU, tedy 6× 1,0 ml suspenze. Dutinu ústní je rovněž možné přípravkem jen potírat, např. na vatové tyčince (2).

Tuto prakticky izotonickou nystatinovou suspenzi je možné použít u kojenců, a na rozdíl od receptury č. 1 i u novorozenců, včetně nedonošených. Právě u předčasně narozených novorozenců jsou slizniční kandidózy velkým problémem, a proto je tento přípravek možné použít i preventivně (2).

Rp. č. 3. Nystatinový gel 100 000 IU/g s 4,2 % methylcelulózou

Nystatini	5 000 000 IU
Metylcellulosi	2,1
Glyceroli 85%	1,5
Aq. purif.	ad 50,0
M. f. gelat.	
D. S. 1 čajová lžička (5 ml) 3–6× denně.	

Přípravek je modifikací receptury č. 2, jestliže je s ohledem na použití žádoucí vyšší viskozita přípravku (viz dále).

Postup přípravy: Analogicky s postupem uvedeným u Rp. č. 2, použije se jen nižší množství čisté vody.

Vzniklý přípravek se adjustuje do hnědé širokohrdlé skleněné lékovky nebo polypropylenového kelímku. Uchovává se při teplotě 2–8 °C, chráněn před světlem. Použitelnost přípravku může být stanovena obdobně jako u Rp. č. 2, na 2 týdny.

Gel je žlutý, téměř bez zápachu, chuti mdlé, posléze velmi slabě nahořklé. Konzistencí silně viskózní, pomalu tekoucí z obalu, ve kterém je adjustován. Pro zlepšení chuťových vlastností je možno přidat vhodná korigencia (aromata), při-

padně sladidla. Přípravek je prakticky izotonický. Neobsahuje protimikrobní přísady, je tedy snadno mikrobiálně napadnutelný, a proto i z těchto důvodů je nutné uchovávání v chladničce a omezení doby použitelnosti.

Přípravek je určen spíše pro perorální užití, používá se k léčbě orálních, ezofageálních, případně střevních kandidóz, jednotlivá dávka se u dospělých pohybuje kolem 500 000 IU, 3x denně, u kojenců 150 000–300 000 IU nystatinu 3x denně. Množství gelu se odměřuje u dospělých čajovou lžičkou (5 ml), přípravek se pár minut převaluje v ústech, následně se spolkne a obvykle nezapíjí (kontaktní lokální efekt). U kojenců je možné použít např. injekční stříkačku (1,5–3 ml), ale s převládáním přípravku v ústech počítat nelze.

Rp. č. 4. Aniontový nystatinový hydrokrém
70 000 IU/g

Nystatini	3 500 000 IU
Ac. citrici monohydr.	0,05
Cremoris anionici	ad 50,0
M. f. crm.	
D. S. Nanášet na postižené místo 1–3x denně.	

Přípravek je modifikací předpisu z NRF (1), ve kterém je předepsán aniontový krémový základ používaný v Německu, jenž je složením velmi podobný aniontovému krému z ČL 2005 (4).

Postup přípravy: Příslušné množství nystatinu se ve třence rozetře s asi 2 g aniontového krému, přimísí se dalších přibližně 5 g, poté se přidá kyselina citronová, která se třením v krému rozpustí. Následně se po částech přidává zbývající množství krémového základu a důkladně se promíchá. Vzniklý přípravek se adjustuje např. do polypropylenového kelímku.

Jedná se o stejnorodý hydrokrém, žlutě zbarvený, pachu po aniontovém krému. Doporučuje se uchovávat v chladničce, při teplotě 2–8 °C, chráněn před světlem. Použitelnost přípravku, resp. doporučená doba spotřeby, je 1 měsíc. Při adjustaci do tuby je garantována použitelnost až 3 měsíce (1).

Používá se k lokální léčbě kvasinkových infekcí na kůži, především tehdy, je-li žádoucí chladivý, nemastný, vodou lehce smývatelný základ. Lze jej aplikovat i do intertriginózních míst a do křtice. Nanáší se pravidelně, 2–3x denně.

Hodnota pH přípravku 5,2 (díky přidané kyselině citronové) rovněž přispívá ke stabilizaci nystatinu (1). Obsahuje konzervační přísady parabeny.

Rp. č. 5. Nystatinová smývatelná pasta
100 000 IU/g

Nystatini	5 000 000 IU
Zinci oxid	10,0
Paraf. liq.	7,5
Neoquasorb	ad 50,0
M. f. ung.	
D. S. 2x denně potřít.	

Postup přípravy: Příslušné množství nystatinu se ve třence smísí s oxidem zinečnatým a pečlivě rozetře s 7,5 g tekutého parafinu. Poté se po částech přidává, vždy za důkladného promísání, masťový základ Neoquasorb. Vzniklý přípravek se adjustuje např. do polypropylenového kelímku.

Jedná se o bezvodou, suspenzní, emulgující masť o/v, konzistence měkké pasty, vodou snadno smývatelnou, slabě žlutě zbarvenou, pachu po Neoquasorbu. Obsahuje 20 % oxidu zinečnatého. Uchovává se při pokojové teplotě, chráněn před světlem. Použitelnost přípravku, resp. doporučená doba spotřeby, je v uvedeném obalu minimálně 1 měsíc, při adjustaci do tuby je předpokládána použitelnost delší.

Používá se k lokální léčbě kvasinkových infekcí na kůži. Vykazuje dobrou přilnavost a jistý vysušující efekt. Vhodný především tehdy, jestliže potřebujeme promašťující, avšak zároveň vodou snadno odstranitelný základ. Indikací je např. plenková dermatitida, interdigitální kandidóza, je možné jej aplikovat do kožních záhybů (např. submamárních rýh), intertriginózních míst (perianální a tříselná) i na rozsáhlejší mokvající léze. Oxid zinečnatý má účinky mírně adstringentní, vysušující, antiseptické, protivirové (na HSV 1). Nanáší se pravidelně, v tenké vrstvě, obvykle 2–3x denně, na ruce pak po každém omytí.

Přípravek je bezvodý, obsahuje konzervační přísady (parabeny, kyselinu sorbovou a dehydrooctovou a její deriváty obsažené v Neoquasorbu), oxid zinečnatý navíc vykazuje jisté antimikrobní účinky.

Rp. č. 6. Nystatinová oleopasta 100 000 IU/g

Nystatini	5 000 000 IU
Zinci oxid	10,0
Paraf. liq.	7,5
Synderman	15,0
Vaselin albi	ad 50,0
M. f. ung.	
D. S. 2x denně potřít.	

Postup přípravy: Příslušné množství nystatinu se v třence smísí s oxidem zinečnatým

a pečlivě rozetře s 7,5 g tekutého parafinu, přidá se Synderman a nakonec se po částech přimísí bílá vazelína. Vzniklý přípravek se adjustuje např. do polypropylenového kelímku.

Jedná se o bezvodou, suspenzní, emulgující masť o/o, konzistence měkké pasty, snadno rozstíratelnou, vodou nesnadno smývatelnou, slabě žlutě zbarvenou, téměř bez pachu. Obsahuje 20 % oxidu zinečnatého. Uchovává se při teplotě místnosti. Použitelnost přípravku, resp. doporučená doba spotřeby, je 3 měsíce. Při adjustaci do tuby je předpokládána použitelnost 6 měsíců.

Používá se k lokální léčbě kvasinkových infekcí na kůži, kdy je žádoucí mírně adstringentní a vysušující efekt a zároveň mastný základ. Vykazuje krycí a ochranný účinek. Indikací je plenková dermatitida, kandidová paronychia, interdigitální kandidóza, bolavé ústní koutky (Anguli infectiosi, Cheilitis angularis), je-li podezření na kvasinkovou infekci. Je možné jej aplikovat i do intertriginózních míst (perianální a tříselná). Není vhodný na mokvající projevy. Nanáší se pravidelně, obvykle 2x denně.

Přípravek je bezvodý, neobsahuje konzervační přísady, obsahuje tuk z ovčí vlny (součástí Syndermanu). Oxid zinečnatý navíc vykazuje jisté antimikrobní účinky.

Rp. č. 7. Nystatinová zinková pasta 100 000 IU/g

Nystatini	2 000 000 IU
Olivae ol. raffin.	1,0
Zinci oxid pastae	ad 20,0
M. f. pasta.	
D. S. 2x denně potřít.	

Přípravek je uveden v publikaci (17).
Postup přípravy: Příslušné množství nystatinu se ve třence pečlivě rozetře s čistěným olivovým olejem na pastu. Následně se po částech, vždy za důkladného promíchání přidává zinková pasta. Vzniklý přípravek se adjustuje např. do polypropylenového kelímku.

Jedná se o bezvodou, suspenzní, neemulgující oleopastu, tužší konzistence, dobře rozstíratelnou, vodou nesmývatelnou, žlutě zbarvenou, téměř bez pachu. Obsahuje přes 23 % oxidu zinečnatého a pšeničného škrobu. Uchovává se při pokojové teplotě. Použitelnost přípravku, resp. doporučená doba spotřeby, je 3 měsíce. Při adjustaci do tuby je předpokládána použitelnost delší.

Používá se k lokální léčbě kvasinkových infekcí na kůži, kdy je žádoucí vysušující účinek a výraznější krycí a ochranný efekt. Indikací jsou kandidová paronychia, interdigitální kandidóza, bolavé ústní koutky, je-li podezření na kvasinkovou

infekci; oxid zinečnatý zde kromě vysušujícího účinku působí i antivirotický. Možná je aplikace na omezené plochy na kůži, nehodí se však do intertriginózních míst a na příliš suchou kůži. Nanášej se pravidelně, obvykle 2x denně.

Přípravek je bezvodý, neobsahuje konzervační přísady ani tuk z ovčí vlny.

Rp. č. 8. Nystatinový oleogel s oxidem zinečnatým 100 000 IU/g	
Nystatini	5 000 000 IU
Zinci oxidi	10,0
Silicae colloidal. anhydr.	2,4
Paraf. liq.	ad 50,0
M. f. gelat.	
D. S. 2x denně potřít.	

Postup přípravy: K příslušnému množství nystatinu se naváží bezvodý koloidní oxid křemičitý a po důkladném rozetření se přidá oxid zinečnatý. Po řádném promíslení se směs rozetře s asi 20 g tekutého parafinu na hladkou pastu. Následně se po částech přidává zbývající množství tekutého parafinu, vždy za náležitého promíchávání. Vznikne hladký, polotuhý přípravek, který se adjustuje např. do polypropylenového kelímku.

Jedná se o bezvodý suspenzní oleogel. Koloidní oxid křemičitý v tekutém parafinu bobtná a vytváří gel. V tomto 6% oleogelu koloidního oxidu křemičitého je suspendován nystatin a oxid zinečnatý. Přípravek je slabě nažloutle zbarvený, téměř bez pachu, velmi snadno rozdíratelný. Vodou se nesmývá. Obsahuje 20% oxidu zinečnatého. Uchovává se při pokojové teplotě. Použitelnost přípravku, resp. doporučená doba spotřeby, je 3 měsíce. Při adjustaci do tuby je předpokládána použitelnost delší.

Používá se k lokální léčbě kvasinkových infekcí kůže a sliznic. Váže sekrety, neutralizuje nižší mastné kyseliny potu, pokožku nepřesuší. Chrání postižené místo před dalším podrážděním. Indikací jsou mechanickým podrážděním vzniklé opruzeniny, zarudlá a svědivá místa v kožních záhybech, v oblasti steh, hýždí a prsou, plenková dermatitida. Slouží i jako profylaxe kvasinkové infekce v postižených místech. Nanášej se pravidelně, obvykle 2x denně. Lze jej smývat teplým rostlinným nebo minerálním olejem.

Přípravek je bezvodý, neobsahuje konzervační přísady.

Následující přípravek je uveden z důvodu možné a vhodné náhrady hromadně vyráběného léčivého přípravku s obsahem nystatinu, který je předepisován do daného IPLP:

Rp. č. 9a. Gynekologická mast	
Dexametasoni	0,009
Chloramphenicoli	1,5
Propylenglycoli	4,0
Fungicidin® ung.	30,0
Aquasorb	ad 50,0
M. f. ung.	
D. S. zevně.	

Uvedený předpis již dříve publikovaný (18, 19) je v některých oblastech ČR značně populární, včetně možných drobných modifikací. Můžeme se setkat s označením „Černochova mast“, případně „Mast na všechno“ (18), jenž asi nejlépe vystihuje polypragmazi, se kterou se lze v předpisu setkat. Přípravek se používá v gynekologii, má však poměrně vyhraněné indikace a je určen jen ke krátkodobému použití, jelikož se jedná o kombinaci kortikoidu (0,02% dexametason-acetátu), antibiotika (3% chloramfenikolu) a antimykotika (60 000 IU/g nystatinu). Není určen jako lék volby, bohužel, četnost preskripce spíše utvrzuje v pravém opaku a zároveň i v oprávněné domněnce, že se předepisuje neúčelně. Stabilita přípravku je celkově snížena nejen z důvodu galenického (viz dále), ale též z hlediska chemické stability nystatinu, který se zde, po smísení s hydrokrémovým základem, ocitá v prostředí s obsahem vody.

Z galenického hlediska zde dochází k nevhodnému mísení hromadně vyráběného léčivého přípravku povahy bezvodého emulgujícího v/o (Fungicidin®) s hydrokrémovým základem (zde Cremor neo-aquasorb; uvedený Aquasorb již řadu let není pro magistraliter přípravu k dispozici) patrně proto, že předepisující lékař si přeje, aby výsledný přípravek byl vodou smývatelný. Dále je uvedeno nedostatečné množství propylenglykolu, jenž nestačí na úplné rozpuštění chloramfenikolu, který však v přípravku musí být zcela rozpuštěný. Proto je nutné zvýšit množství propylenglykolu na 7,0 g. Ohledně dexametasonu se v lékařské praxi používá nejčastěji 1% propylenglykolový roztok dexametason-acetátu, tedy se zde použije 1,0 g uvedeného roztoku, protože 0,01 g dexametason-acetátu odpovídá 0,009 g dexametasonu. V případě, že máme k dispozici surovinu nystatin, netřeba používat HVLP Fungicidin, ale substanci přímo suspendovat v neo-aquasorbovém krému. Vhodné je použít standardizovanou koncentraci nystatinu 100 000 IU/1 g, což znamená zvýšit jeho navážku. Upravený předpis pak může vypadat následovně:

Rp. č. 9b. Gynekologická mast po úpravě	
Dexametasoni acetatis	0,01
Chloramphenicoli	1,5
Nystatini (5 000 IU/mg)	1,0
Propylenglycoli	7,0
Cremoris neo-aquasorb	ad 50,0
M. f. crm.	
D. S. 1–2x denně potřít.	

Postup přípravy: V kádince se chloramfenikol rozpustí v horkém propylenglykolu a roztok se nechá zcela zchladnout. Nystatin se ve třenecí rozetře s předem připraveným 1% roztokem dexametason-acetátu v propylenglykolu, přimísí se vychladlý roztok chloramfenikolu v propylenglykolu a po částech, vždy za náležitého promíslení, se přidává neo-aquasorbový krém. Přípravek se adjustuje např. do polypropylenového kelímku a uchovává se při pokojové teplotě (uchováváním při teplotě 2–8 °C by mohlo dojít k vykryštalizování chloramfenikolu). Krém je určen jen pro krátkodobou aplikaci (max. 1 týden). Doporučená použitelnost je stanovena na 1 měsíc, jelikož je přípravek uchováván při pokojové teplotě a stabilita nystatinu v dané směsi nebyla prověřena. Chloramfenikol i dexametason jsou však v uvedeném základu dostatečně stabilní i několik měsíců a krém obsahuje protimikrobní přísady.

Poznámka: Je-li žádoucí pouze kombinace antimykotika s kortikosteroidem (např. s dexametasonem nebo hydrokortisonem), lze s výhodou použít jako hydrokrémový základ také aniontový krém.

Závěr

Příspěvek představuje antimykotický působící antibiotikum nystatin jako substanci, která již brzy nalezne uplatnění i v individuální přípravě léčivých přípravků, neboť bude jako surovina pro lékárny snadno dostupná. Kromě fyzikálně-chemických a farmakologických vlastností nystatinu jsou prezentovány příklady receptur vhodných pro magistraliter přípravu. Nystatin je tak zapracován v hydrofilním i oleofilním gelu, glycerolové suspenzi, vodné viskózní izotonické suspenzi, hydrokrémovém základu, oleopastě, zinkové pastě i vodou smývatelné pastě. Uvedené receptury tak vyhoví různým požadavkům na typ základu (vehikula). Prezentován je i předpis v praxi hojně používaný, na kterém je demonstrováno, jakým způsobem lze zkvalitnit přípravek individuálně připravený při použití nystatinu jako farmaceutické substance.

Literatura

1. Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC) 2007/Neues Rezeptur-Formularium (NRF). Band I–III. Pharmazeutischen Laboratorium des NRF. Eschborn: Govi-Verlag und Stuttgart: Deutscher Apotheker-Verlag, 2007.
2. Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC)/Neues Rezeptur-Formularium (NRF). Ergänzung 2008. Pharmazeutischen Laboratorium des NRF. Eschborn: Govi-Verlag und Stuttgart: Deutscher Apotheker-Verlag, 2008.
3. Mikro-verze AISLP – Automatizovaný informační systém léčivých přípravků. [CD-ROM]. Ver. 2009.4 pro MS Windows platná k 1. 10. 2009.
4. Český lékopis 2005. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, a. s., 2005: 3264 s.
5. Hartke H, Hartke K. Monographien: Nystatin. In: Hartke K, et al. DAB–Kommentar. Wissenschaftliche Erläuterungen zum Europäischen Arzneibuch 1997. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1997.
6. Wolf G, Süverkrüp R. Rezepturen Probleme Erkennen, Lösen, Vermeiden. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart 2002: 192 s.
7. Adámek F. Informace z materiálů VÚAB Pharma, a. s. (Certifikát o analýze nystatinu), osobní sdělení.
8. Fadrhonicová A. Farmakoterapie kožních nemocí. 2., přeprac. a rozšíř. vyd. Praha: Grada Publishing s. r. o., 1999: 246 s.
9. Veselský Z, et al. Mykotické infekce – patofyziologie a patologie postižení urogenitálního traktu. Urolog. pro Praxi 2005; 5(3): 99–102.
10. Buchta V, Slezák R, Špaček J, Košťálová M, Vejsová M, Doležal M. Současné možnosti léčby kožních a slizničních mykóz. Dermatol. praxi 2009; 3(3): 109–118.
11. Hoc S. Kandidoseprophylaxe bei Risikoneugeborenen. Krankenhauspharmazie 1993; 14: 44–45.
12. Normand S, Francois B, Darde ML, et al. Oral nystatin prophylaxis of Candida spp. colonization in ventilated critically ill patients. Intensive Care Med 2005; 31: 1508–1513.
13. Rosenberger A, et al. Akute generalisierte exanthemische Pustulose, induziert durch Nystatin. Hautarzt 1998; 49: 492–495.
14. Altmeyer P. Therapielexikon Dermatologie und Allergologie. 2. vyd. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2005: 641 s.
15. <http://www.umm.edu/altmed/drugs/nystatin-093600.htm> [cit. 2009–10–18].
16. K nežádoucím účinkům sloučenin bóru. In: Farmakoterapeutické informace (příloha Věstníku SÚKL). Věstník SÚKL. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv 1995; 8(9): 8.
17. Sterry W, Paus R, Burgdorf W. Dermatology. Stuttgart: Thieme, 2006: 696 s.
18. Čepický P. Praescriptiones magistrales v gynekologii. In: Farmakoterapie v gynekologii. Modern gynekol. porod. 2003; 12(3): 486–487.
19. Sklenář Z. Inkompatibility v receptuře magistraliter. Prakt Lékáren 2005; 1(1): 31–34.

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D.

Vyšší odborná škola zdravotnická
Karlovarská 99, 323 17 Plzeň
zbynek.sklenar@gmail.com
