

## **UŽÍVANIE LIEKOV S OBSAHOM DOMPERIDONU OFF-LABEL NA ZVÝŠENIE TVORBY MATERSKÉHO MLIKA.**

### **Úvod**

Svetová zdravotníckej organizácia (WHO) považuje dojčenie za primárnu stratégiu na zlepšenie zdravia detí a dospelých a odporúča vládám jednotlivých krajín prijať opatrenia na zvýšenie úspešnosti dojčenia. Neustále pribúdajú dôkazy o tom, že dojčenie chráni zdravie detí, matiek, pomáha vytvárať bezpečnú vzťahovú väzbu medzi matkou a dieťaťom, šetrí finančné náklady rodinám, zdravotným systémom a chráni životné prostredie. Sú to dostatočné dôvody pre celospoločenskú podporu dojčenia, ktorej výsledkom by mala byť tvorba a presadzovanie prolaktačných stratégií s cieľom zvýšiť úspešnosť dojčenia. Jednou z kľúčových stratégií podpory dojčenia, ktoré odporúča WHO je všeobecne dostupné poradenstvo, teda, aby dojčiace matky mali v prípade potreby možnosť kedykoľvek sa obrátiť na ľudí s dostatočným vzdelaním a skúsenosťami v manažmente dojčenia. Poradenstvo si vyžaduje nasadenie, trpezlivosť, vzdelanie a skúsenosti, nakoľko ťažkosti s dojčením sú relatívne časté a veľmi pestré. Na Slovensku poradenstvo pri dojčení poskytujú jednak zdravotnícki pracovníci v nemocniciach a detských ambulanciách, ale matky majú možnosť obrátiť sa aj na tzv. laktačné poradkyne, ktoré poskytujú poradenstvo na báze „matka – matke“ po prepustení z pôrodnice priamo v teréne.

Jedným z najčastejších problémov, ktoré je potrebné u dojčiacich žien riešiť je problém nedostatočnej tvorby materského mlieka. V prípade, že je materského mlieka naozaj nedostatok, prichádza na rad štandardná postupnosť krokov, ktoré môžu pomôcť. Ide o úpravu techniky dojčenia, stimuláciu prsníkov, častejšie prikladanie, prípadne užívanie niektorých bylín. Použitím uvedených postupov sa vo väčšine prípadov problém podarí vyriešiť a zároveň ide o kroky, ktoré sú považované za správne a bezpečné aj odbornými spoločnosťami, ktoré sa zaoberajú starostlivosťou a dieťa a matku. Toto sa bohužiaľ nedá povedať o kroku, ktorý na zvýšenie tvorby materského mlieka po zlyhaní spomínaných postupov odporúčajú matkám laktačné poradkyne. Odporúčajú im užívanie liekov, ktoré dokážu zvýšiť tvorbu materského mlieka. Konkrétne ide o lieky s obsahom látky domperidon. Niektoré opatrné matky sa pri takomto odporúčaní obracajú na detských lekárov a pýtajú sa ich či je tento postup správny. Nakoľko takýchto prípadov pribúda, obrátili sa niektorí detskí lekári na výbory pediatrických odborných spoločností, aby sa k tomu vyjadrili. Výbor Slovenskej pediatrickej spoločnosti a Neonatologickej sekcie Slovenskej pediatrickej spoločnosti tento podnet prijali a rozhodli, že sa k problému vyjadrí po jeho dôkladnom preskúmaní. Zistilo sa, že v čase prešetrovania tejto záležitosti zhodou okolností prebehlo aj prehodnocovanie bezpečnosti liekov s obsahom domperidonu Európskou liekovou agentúrou a otázkami bezpečnosti týchto liekov a najmä ich užívaním na zvýšenie tvorby materského mlieka sa zaoberá aj Štátny ústav kontroly liečiv, Štátny ústav pro kontrolu léčiv ČR a Slovenská lekárnická komora.

Po úvodných informáciách o liekoch s obsahom domperidonu a odporúčaníach laktačných poradkýň nasledujúci text prináša informácie o záveroch prieskumu a stanoviskách spomínaných inštitúcií, zaoberajúcich sa bezpečnosťou liečiv a odborných spoločností zaoberajúcich sa starostlivosťou o matku a dieťa. Informácie sú získané z ich oficiálnych webových stránok.

### **Základná informácia o liekoch s obsahom domperidonu**

Lieky s obsahom domperidonu sa používajú na liečbu rôznych žalúdočných a tráviacich problémov. Domperidón účinkuje pomocou blokády špecifických receptorov, ktoré sa nachádzajú v črevách a v určitých častiach mozgu, čím pomáha zabrániť nevoľnosti a vracaniu. Lieky obsahujúce domperidón sú národne registrované vo viacerých členských štátoch EÚ už od sedemdesiatych rokov a sú široko dostupné ako voľno-predajné lieky alebo

lieky viazané na lekársky predpis. Sú k dispozícii ako tablety, sirupy alebo čapíky s rozličnými obchodnými názvami. Na Slovensku sú registrované nasledovné lieky s obsahom domperidónu: Costi, Motilium Lingual a Oproperidys. Odporúčaná dávka uvedená v príbalovom letáku uvedených liekov je 10-20mg 3-4x denne.

Jedným z nežiadúcich účinkov domperidónu je zvýšené uvoľňovanie prolaktínu z hypofýzy, čo môže viesť k zmenám prsníkov, menštruácie a tvorbe materského mlieka.

### **Užívanie domperidónu na zvýšenie tvorby materského mlieka.**

Pri užívaní týchto liekov na zvýšenie tvorby materského mlieka sa využíva nežiaduci účinok domperidónu, ktorým je zvýšené vylučovanie prolaktínu z hypofýzy. Propagátorom užívania domperidónu po zlyhaní ostatných opatrení na zvýšenie tvorby materského mlieka je kanadský lekár Dr. Jack Newman, ktorý takýto postup dlhodobo realizuje u svojich pacientiek. Návod na podávanie týchto liekov laktačné poradkyne čerpajú z internetovej stránky občianskeho združenia, ktoré sa zaoberá podporou dojčenia. Tu sa o odporúčanej dávke a dĺžke podávania liekov s obsahom domperidónu dozvedáme toto:

„....Vo všeobecnosti začíname s dávkou 30 mg (tri 10 mg tablety) 3-krát denne. V niektorých situáciách odporúčame až 40 mg 4-krát denne..... Mnohé matky užívajú domperidón 3 – 8 týždňov, ale niekedy je ho potrebné užívať dlhšie, a niekedy je pre niektoré matky nemožné udržať tvorbu mlieka bez toho, aby pokračovali v užívaní domperidónu. Matky, ktoré dojčia adoptované deti, niekedy potrebujú užívať domperidón omnoho dlhšie.....“

Pre korektnosť treba uznať, že podľa uvedených zdrojov sa užívanie domperidónu odporúča až po zlyhaní predchádzajúcich nefarmakologických postupov.

O spôsobe, akým sa matky po odporúčaní laktačnými poradkyňami k týmto liekom dostávajú sa môžeme len domnievať. Pripomínam, že v SR ide o lieky na lekársky predpis.

### **Výsledky prehodnocovanie liekov s obsahom domperidónu Európskou liekovou agentúrou (EMA)**

Prehodnocovanie bolo iniciované z dôvodu nežiaducich účinkov domperidónu na srdce. Tieto nežiaduce účinky, vrátane predĺženia QT intervalu (zmena elektrickej aktivity srdca, ktorá sa zobrazí na EKG) a arytmií (nestabilný srdcový rytmus), boli v minulosti hodnotené Pracovnou skupinou pre farmakovigilanciu (PhVWP). **V roku 2011 PhVWP** odporučila revíziu príbalových informácií liekov obsahujúcich domperidón tak, aby obsahovali informácie o týchto nežiaducich účinkoch. Rovnako by mali obsahovať upozornenie, aby pacienti, ktorí trpia srdcovým ochorením (vrátane zlyhávajúceho srdca, prekonaného infarktu myokardu, angíny pectoris – bolesti na hrudi a porúch srdcového rytmu) užívali tieto lieky s opatrnosťou. **V apríli 2014 Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) schválila nové odporúčania v súvislosti s používaním liekov s obsahom domperidónu. Odporúčania sa týkajú obmedzenia indikácií (liek sa má používať len na zmiernenie príznakov nevoľnosti a vracania), zníženia dennej dávky a obmedzenia dĺžky liečby.**

### **Informácie pre pacientov**

- Domperidón je liek, ktorý sa používa na liečbu rôznych žalúdočných a tráviacich problémov. Vyskytli sa podozrenia, že u niektorých pacientov môže vzniknúť riziko kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov, vrátane nepravidelného srdcového rytmu.
- Prehodnocovaním dostupných údajov sa ukázalo, že riziká domperidónu sú najvyššie pri vysokých dávkach a pri dlhodobom užívaní. Liek sa má preto používať len v

nízkych dávkach, a to iba na liečbu príznakov nevoľnosti a vracania. Liečba nemá presiahnuť jeden týždeň.

- Odporúčaná dávka pre dospelých je 10 mg perorálne maximálne 3-krát denne alebo 30 mg 2-krát denne vo forme čapíkov. Pokiaľ sa liek podáva deťom, dávka má byť vypočítaná podľa telesnej hmotnosti.
- Pacienti s preukázanými srdcovými problémami alebo pacienti užívajúci lieky, ktoré zvyšujú účinok domperidónu, alebo znižujú jeho odbúravanie v organizme, nesmú lieky s obsahom domperidónu užívať.
- V prípade ďalších otázok ohľadom svojej liečby majú pacienti kontaktovať svojho lekára alebo lekárnika.

### Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

- Výsledky štúdií potvrdili mierne zvýšenie rizika závažných kardiogénnych nežiadúcich účinkov, spojených s používaním domperidónu, vrátane predĺženia QT intervalu, arytmií typu torsade de pointes, závažnej komorovej arytmie a náhleho srdcového úmrtia. Vyššie riziko bolo pozorované u pacientov starších ako 60 rokov, dospelých, ktorí užívali dennú perorálnu dávku prevyšujúcu 30 mg a u pacientov, ktorí užívali súčasne lieky predlžujúce QT interval alebo inhibítory CYP3A4.
- Vo vzťahu k zmierneniu symptómov nevoľnosti a vracania, prínosy stále prevyšujú nad možnými rizikami. Dostupné štúdie však nepotvrdili účinnosť liečby v iných indikáciách (ako nadúvanie a pálenie záhy), preto sa domperidón v týchto indikáciách už nemá používať.
- Domperidón by mal byť používaný v čo najnižšej účinnej dávke a v čo najkratšej dobe. Maximálna dĺžka liečby by nemala presiahnuť jeden týždeň.
- Nová odporúčaná dávka pre dospelých a dospievajúcich nad 35 kg je 10 mg perorálne maximálne 3-krát denne, alebo ako alternatíva 30 mg 2-krát denne rektálne vo forme čapíkov. U detí je odporúčaná perorálna dávka 0,25 mg/kg telesnej hmotnosti maximálne 3-krát denne.
- Domperidón je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, ďalej u pacientov, u ktorých sa vyskytla alebo sa môže vyskytnúť porucha srdcového prevodu, alebo ochorenie srdca (napr. kongestívne srdcové zlyhanie), alebo pri súčasnom podávaní liekov, ktoré predlžujú QT interval alebo sú inhibítormi CYP3A4.
- V súlade s novými odporúčanými dávkami budú stiahnuté z trhu lieky s vysokým obsahom domperidónu, ako aj kombinácia domperidónu s cinarizínom. Okrem toho by sa domperidón nemal používať v kombinácii s inými liekmi, ktoré majú podobný vplyv na srdcovú činnosť, alebo znižujú odbúravanie domperidónu, čím sa zvyšuje riziko nežiaducich účinkov.

### Zneužívanie domperidónu na stimuláciu laktácie (Stanovisko ŠUKL)

Zneužitie lieku je jeho jednorazové alebo opakované úmyselné nadmerné užívanie, ktoré je sprevádzané škodlivými fyzickými reakciami alebo duševnými reakciami. V poslednom období sa stretávame so zneužívaním liekov s obsahom domperidónu, a to s použitím maximálnej dávky v neschválenej indikácii, na stimuláciu tvorby mlieka. Takéto použitie spravidla neindikujú lekári, ale tzv. laktačné poradkyne. Tieto poradkyne nemajú kompetencie na indikovanie alebo odporúčanie použitia liekov, ani na ich predpis. Propagátorom je kanadský lekár dr. Jack Newmann, ktorý považuje podanie domperidónu v prípade nedonoseného novorodenca iba za jeden krok, ktorý sa má použiť, keď iné spôsoby nie sú dostatočne účinné. Všeobecne sa používajú počiatočné dávky od 30-90 mg denne do maximálnych dávok 80-160 mg denne.

Lieky s obsahom domperidónu sú určené na úľavu od príznakov ako je nauzea, vomitus, pocit plnosti v epigastriu, pocit abdominálnej distenzie a regurgitácia obsahu žalúdka. Nakoľko domperidón je antagonist dopamínu na úrovni gastrointestinálneho traktu a centrálného nervového systému, môže sa ako nežiaduci účinok vyskytnúť zvýšená tvorba prolaktínu, ktorý môže spôsobiť galaktoreu, gynekomastiu, amenoreu alebo bolesť prsníkov.

Podmienky, za akých sa má liek predpísaný lekárom používať sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku: Schválenou indikáciou je jedine úľava od príznakov nevoľnosti a vracania u osôb, ktoré sú staršie ako 12 rokov a majú hmotnosť nad 35 kg. Dávkovanie je 10 mg 3-krát denne, s maximálnou dávkou 30 mg na deň.

Kedže hematoencefalická bariéra a metabolické funkcie nie sú v prvých mesiacoch života dieťaťa dobre vyvinuté, riziko neurologických nežiaducich účinkov je najvyššie práve v tejto vekovej skupine. Extrapyramídové nežiaduce účinky, najčastejšie kŕče, agitácia a somnolencia, sú veľmi zriedkavé a zaznamenali sa predovšetkým u novorodencov a dojčiat a len výnimočne sa vyskytujú u dospelých. Tieto nežiaduce účinky po ukončení liečby spontánne vymiznú.

Odporúčania v súhrne charakteristických vlastností lieku nepočítajú s použitím domperidónu na zvýšenie laktácie u matky. Domperidón sa vylučuje do materského mlieka u ľudí a dojčené deti prijímú menej ako 0,1 % dávky pre matku upravenej podľa telesnej hmotnosti. Výskyt nežiaducich účinkov, najmä kardiálnych účinkov, po expozícii prostredníctvom ľudského materského mlieka nie je možné vylúčiť. Má sa rozhodnúť či ukončiť dojčenie, alebo ukončiť/prerušiť liečbu domperidónom, pri zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu. V prípade výskytu rizikových faktorov predĺženia intervalu QTc u dojčeného dieťaťa sa má postupovať s opatrnosťou. Rozhodnúť o tom nie je v kompetencii laktačných poradkýň, ale iba erudovaného lekára.

### **Upozornenie Státniho ústavu pro kontrolu léčiv – použitie domperidonu off-label na zvýšenie laktácie (skrátene a preložené do slovenčiny).**

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) zaznamenal časté používanie liečivej látky domperidon off-label na zvýšenie laktácie a upozorňuje na možné riziká v prípade, že je takto používaný bez vedomia a dohľadu lekára.

SÚKL upozorňuje, že domperidón nebol nikdy schválený na používanie ku zvýšeniu laktácie, pretože neexistuje dostatok údajov, ktoré by dokazovali účinnosť pri tejto indikácii. Nie je známa vhodná dávka pre takúto indikáciu, ani dostatočne overená účinnosť a bezpečnosť ako pre matku, tak aj pre dojčené dieťa. Z týchto dôvodov neodporúča SÚKL dojčiacim ženám domperidon užívať.

Vo veľmi obmedzených indikovaných prípadoch (indukcia laktácie, zvýšenie produkcie materského mlieka u matiek predčasne narodených a chorých detí), kde sa skutočne nedarí žiadnym bežným spôsobom tvorbu mlieka adekvátne zvýšiť, môže lekár na základe odborného zváženia stavu odporučiť krátkodobé podávanie domperidonu off-label. V takom prípade je však lekár zodpovedný za liečbu a musí ženu vopred informovať o tom, že sa jedná o neštandardný postup a vysvetliť jej očakávané prínosy a možné riziká. Podávanie domperidonu kvôli zvýšeniu tvorby mlieka kýmkoľvek iným, ako odborným lekárom (neonatológom), ktorý garantuje neštandardnú liečbu, môže byť rizikom tak pre ženu, ako aj pre dojčené dieťa.

### **Vyhlásenie výboru Slovenskej pediatrickej spoločnosti a Neonatologickej sekcie Slovenskej pediatrickej spoločnosti ohľadne užívania liekov s obsahom domperidonu na zvýšenie tvorby materského mlieka.**

Výbory SPS a NS SPS sa na svojich ostaných zasadnutiach zaoberali otázkami, ktoré kladú dojčiace matky neonatológom a pediatrom ohľadom užívania liekov s obsahom domperidonu (Costi, Motilium Lingual). Tieto lieky matkám odporúčajú tzv. laktačné poradkyne na to, aby sa im tvorilo viac materského mlieka a matky sa pýtajú, či ho môžu užívať.

Po preskúmaní problému dospel výbor k nasledovnému stanovisku:

Vzhľadom na údaje uvedené v príbalovom letáku spomínaných liekov, aktuálne výsledky štúdie Európskej liekovej agentúry a vyhlásenie ŠUKL nie je možné v súčasnosti domperidon

v uvedenej indikácii odporúčať. Ak by výsledky niektorých prebiehajúcich štúdií v budúcnosti podporili krátkodobé užívanie nízkej dávky domperidonu ako galaktogoga, jeho indikovanie bude patriť prísne do rúk neonatológa a pediatra. V súčasnosti je však nutné považovať odporúčanie domperidonu ako galaktogoga za neprípustné. Zároveň je neprijateľné, aby takéto odporúčanie vychádzalo od laktačných poradkýň. Považujeme to za nezodpovedný a neprofesionálny prístup, ktorý ohrozuje zdravie matky a dieťaťa.

#### **Komentár:**

Výsledky prieskumu, ktoré realizovali výbory SPS a NS SPS ukázali, že:

- domperidon je možné podávať len v obmedzenej gastroenterologickej indikácii,
- je potrebné ho užívať krátkodobo a v stanovenej nízkej dávke,
- odporúčaniam užívania domperidonu musí predchádzať odobratie podrobnej osobnej a liekovej anamnézy pacienta, aby sa obmedzil výskyt nežiadúcich účinkov.

Z toho vyplýva, že odporúčanie na užívanie liekov s obsahom domperidonu patrí prísne do rúk lekára, ktorý za odporúčanie preberá plnú zodpovednosť aj v prípade, keby sa rozhodol ho odporučiť na zvýšenie tvorby materského mlieka (aj tu samozrejme v nízkej dávke a krátkodobo).

V kontraste s týmito závermi vyznievajú postupy laktačných poradkýň, ktoré odporúčajú užívať domperidon dlhodobo a vo vysokej dávke, pričom za toto odporúčanie nepreberajú žiadnu zodpovednosť.

#### **Záver:**

Dojčenie a výživa materským mliekom je vzácny dar, ktorý by mal sprevádzať každé dieťa na jeho ceste do života. Neustále pribúdajú nové informácie o unikátnych vlastnostiach a nenahraditeľnosti materského mlieka a dojčenia pre dieťa, matku, rodinu aj celú spoločnosť. Preto by sme mali presadzovaniu a ochrane dojčenia venovať veľkú pozornosť a urobiť maximum pre úspech dojčenia v každom individuálnom prípade. Slovo maximum tu znamená, že použijeme všetky overené postupy, o ktorých vieme, že sú účinné a zároveň bezpečné pre dieťa aj matku. Ako ukázali výsledky nášho prieskumu, užívanie domperidonu na zvýšenie tvorby materského mlieka medzi takéto postupy nepatrí a preto bolo by vhodné, aby sa dojčiace matky takémuto postupu vyhýbali. Na prvom mieste je však potrebné, aby takéto odporúčania nešírili laktačné poradkyne a najmä občianske združenie, ktoré ich združujú, vzdelávajú a usmerňujú. V každej vyspelej krajine pracujú odborné spoločnosti a štátne úrady, ktoré dohliadajú na účinnosť a bezpečnosť postupov zdravotnej starostlivosti a ich odporúčania je povinný dodržiavať každý, kto sa do zdravotnej starostlivosti v danej krajine zapája, vrátane občianskych združení, ktoré sa zapodievať poradenstvom pri dojčení. Treba povedať, že laktačné poradkyne predstavujú v podpore dojčenia na Slovensku veľký prínos, keďže dopĺňajú zdravotníkov pri poradenstve o dojčení na báze matka – matke priamo v teréne. Odborné spoločnosti sa opakovane vyjadrili, že ich prácu v teréne podporujú a preto odporúčania, ktoré vydali by mali prispieť nielen k lepšej orientácii zdravotníckych pracovníkov v tomto probléme a zvýšeniu bezpečnosti detí a matiek, ale rovnako by mali slúžiť aj k zvýšeniu bezpečnosti práce samotných laktačných poradkýň. Okrem toho je potrebné si uvedomiť, že dodržiavanie týchto odporúčaní všetkými stranami zúčastnenými na poradenstve pri dojčení je mimoriadne potrebné aj pre pokojnú spoluprácu mimovládnych organizácií s odbornými spoločnosťami, ktorá je pre podporu dojčenia v každej krajine, vrátane Slovenska, veľmi potrebná.

Článok bol napísaný na podnet a so súhlasom výborov SPS a NS SPS.

MUDr. Marcel Litavec  
člen výboru NS SPS