

## داروهایی که تولید شیر در طی شیردهی را تحت تاثیر قرار می دهند

### چکیده

مزایای مرگ و میر و ناخوشی کمتر برای کودکانی که برای مدت طولانی از شیر مادر تغذیه می شوند وجود دارد. گاه، داروهایی برای بهبود تولید شیر مورد استفاده قرار می گیرند.

درک مادر از تولید ناکافی شیر، معمول ترین دلیل برای توقف تغذیه با شیر مادر می باشد. استرس مادر یا درد نیز می تواند تولید شیر را کاهش دهد.

گالاکتاگوگها (داروها یا غذاهایی که جریان شیر مادر را افزایش می دهند) که تولید شیر را افزایش می دهند اگر در عرض 3 هفته بعد از زایمان آغاز شوند، به احتمال بیشتری موثر هستند. عوارض جانبی متوکلوپرامید و دومپریدون باید در مقابل مزایای شیردهی سنجیده شود.

آگونیست های دوپامین برای توقف شیردهی مورد استفاده قرار می گیرند. آنها عوارض جانبی معنی داری دارند و بروموکریپتین نباید مورد استفاده قرار بگیرد که به دلیل ارتباط آن با مرگ مادر می باشد.

**کلمات کلیدی:** تغذیه با شیر، کابرگولین، دومپریدون، گالاکتاگوگها، شیردهی، متوکلوپرامید، پرولاکتین.

### مقدمه

شیر پستان یک سیال غذایی پیچیده می باشد که حاوی آنتی بادی ها، آنزیم ها مواد مغذی و هورمون ها می باشد. تغذیه با شیر مزایای زیادی برای کودکان دارد مانند عفونت کمتر، افزایش هوش، حفاظت احتمالی در برابر افزایش وزن و دیابت و برای مادران مزیت پیش گیری از سرطان دارد.<sup>1</sup> سازمان بهداشت جهانی به مادران توصیه می کند که تا شش ماه پس از وضع حمل به کودک خود شیر دهند. تغذیه با شیر مادر توسط بسیاری از فاکتورهای روانی و فیزیولوژیک پیچیده تحت تاثیر قرار می گیرد. اگرچه بیشتر زنان تمایل به شیردهی دارند، اما برخی اینگونه نیستند. در کشورهای با درآمد بالا مانند استرالیا، دوره ی شیردهی کوتاهتر از کشورهای با درآمد پایین و متوسط می باشد. یک موسسه ی استرالیایی بررسی سلامت و رفاه در سال 2011، تخمین زده است که فقط 56٪ از کودکان کوچکتر از 6 ماه با شیر تغذیه شده بودند و تا 12 ماه، این عدد به 30٪ کاهش یافته بود.

اگرچه شیردهی باید تشویق شود، اما به حق زنان برای اینکه نخواهند شیر بدهند باید احترام گذاشت. با درک دلایل تصمیم‌گیری آن‌ها، استراتژی‌هایی می‌تواند برای حمایت از انتخاب آن‌ها ارائه شود.

### فیزیولوژی شیردهی

تولید شیر بین 10 تا 22 هفته‌ی بارداری آغاز می‌شود. در عرض 48 ساعت بعد از زایمان، مادران یک مقدار کمی از شیر را تولید می‌کنند اساساً شیرماک (شیر آغوز). به هر حال، تا زمانی که پروژسترون سرم به مقدار کافی کاهش پیدا کند، تا 4 روز بعد از زایمان، تولید شیر فراوان‌تر می‌شود. اگر کودک نارس باشد، لاکتوژن ممکن است به تأخیر بیافتد.

تولید شیر توسط یک فعل و انفعال پیچیده بین هورمون‌ها و نوروترنسمیترها کنترل می‌شود. پرولاکتین توسط هیپوفیز قدامی در پاسخ به تحریک نوک پستان ترشح می‌شود. رهاسازی آن توسط دوپامین از هیپوتالاموس مهار می‌شود. در عرض یک ماه بعد از زایمان، پرولاکتین پایه به سطح پیش از بارداری در مادران غیر شیرده برمی‌گردد. آن در مادران شیرده، بالا باقی می‌ماند به همراه پیک‌هایی که در پاسخ به مکیدن کودک به وجود می‌آیند. داروهایی که روی دوپامین عمل می‌کنند می‌توانند شیردهی را تحت تأثیر قرار دهند. در پاسخ به شیردهی، اکسی توسین از هیپوفیز خلفی رها می‌شود تا پستان را قادر به رها کردن شیر کند. اگر مادر تحت تنش یا درد باشد، رهاسازی اکسی توسین توسط کاتکولامین‌های تولید شده مهار می‌شود.

مهارکننده‌ی فیدبک لاکتاتین یک پپتید دیده شده در شیر پستان می‌باشد. اگر شیر حذف نشود، مهارکننده تولید شیر را متوقف خواهد کرد. زمانی که کودک نمی‌تواند مک بزند، بیان شیر مهارکننده را حذف خواهد کرد و تولید بیشتر را تشویق می‌کند.

### تولید شیر

درک مادر از شیر ناکافی، معمول‌ترین دلیل برای متوقف کردن شیردهی می‌باشد. برخی زنان بعد از یک کار سخت، آغاز دیر هنگام شیردهی، جدایی ناشی از زودرس بودن کودک، عوض شدن قاعده، نوک پستان ترک دار یا بیماری مادر مشکل تولید شیر کافی دارند.

حمایت و دادن اطمینان به آن‌ها، به اندازه‌ی تعیین دلیل مشکل دارای اهمیت است، قبل از اینکه قاعده‌ی نوزاد توصیه شود. استراتژی‌های ساده می‌توانند اطمینان را برگردانند و به افزایش تولید شیر کمک کنند. مادر را

تشویق کنید تا مدت زمان طولانی‌تری او را بخواباند چون کودک ذخیره‌ی مواد مغذی کافی برای پوشش اولین هفته‌ی بعداز زایمان را دارد. مطمئن شوید که او به خوبی بدنش هیدراته شده باشد، و جذب مواد غذایی کافی و حمایت خانگی داشته باشد و او را مطمئن کنید که یک کودک گریان لزوماً یک کودک عصبی نمی‌باشد. دفعات تغذیه را افزایش دهید یا هردو پستان را در هر وعده، به کودک ارائه کنید. الگوهای مکیدن کودک را کنترل کنید مطمئن شوید که کافی است اما بیش از حد هیدراته نباشد و از کاربرد یک شیشه‌ی شیر اجتناب کنید. جایی که مشکلات تغذیه‌ای پابرجاست، اشاره به یک مشاور شیردهی یک گزینه‌ی مناسب می‌باشد.

حفظ تولید شیر همچنین ممکن است همزمان با رشد کودک مشکل آفرین باشد. یک نوزاد عموماً نیاز به حدود 150 میلی لیتر / کیلوگرم / روز شیر دارد. بنابراین، تغذیه‌ی یک کودک 9 کیلوگرمی در مقابل کودک 3 کیلوگرمی (1350 میلی لیتر در مقابل 450 میلی لیتر) می‌تواند یک چالش فیزیولوژیک برای برخی زنان باشد.

### گالاکتاگوگ‌ها

داروهای ضد روان پریشی می‌توانند ترشح پرولاکتین هیپوفیزی و تولید شیر پستان را از طریق آنتاگونیست دوپامین افزایش دهند اما داروهای معدی روده‌ای متوکلوپرامید و دومپریدون معمولاً با لیبیل گالاکتاگوگ‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. متوکلوپرامید و دومپریدون، رسپتورهای D2 دوپامین را در هیپوفیز قدامی بلاک می‌کنند و در یک تعداد محدودی از کارآزمایی‌های بالینی، آن‌ها ملایم‌ترین اثربخشی را نسبت به دارونما در آغاز و حفظ شیردهی داشتند.<sup>2</sup> بهترین شانس برای اثربخشی این است که گالاکتاگوگ، در عرض 3 هفته بعداز زایمان آغاز شده باشد.<sup>3</sup>

دوره‌ی ایمن درمان با گالاکتاگوگ بحث برانگیز است. اگرچه افزایش پرولاکتین می‌تواند در طی 8 ساعت از دریافت اولین دوز، افزایش پیدا کند اما حدود دو هفته برای تغییرات پستان مورد نیاز است تا تولد شیر حفظ شود. توصیه‌های اخیر، بر اساس یک تعداد محدودی از مطالعات کنترل شده و تعداد محدودی از کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده‌ی بلند مدت، 10-14 روز می‌باشد.

### متوکلوپرامید

متوکلوپرامید یک دارویی با فعالیت مرکزی می‌باشد. آن می‌تواند تولید شیر را به اندازه‌ی 100-66٪ در طی 5-2 روز با دوزهای روزانه‌ی کل 30-45 میلی گرم افزایش دهد. اگرچه دوز نسبی در شیر محدوده‌ای از 14.3-4.7٪ دارد، اما عوارض جانبی در نوزادان گزارش نشده بود.<sup>4</sup> به هر حال:

- اثرات وابسته به دوز هستند، با یک آستانه‌ی 10 میلی گرم.
- دوزها باید به طور منظم 3 مرتبه در روز تجویز شوند
- فقط 50-85٪ از زنان با تولید شیر پایین، پاسخ خواهند داد
- عوارض جانبی مادر شامل اسهال و افسردگی می‌باشد.
- یک ریسک تئوری از عوارض جانبی خارج هرمی (اکستراپیرامیدال) در کودک وجود دارد
- اگر متوکلوپرامید به سرعت متوقف شود، می‌تواند یک کاهش معنی دار در تولید شیر وجود داشته باشد

#### دومپریدون

دومپریدون یک آنتاگونیست دوپامین محیطی می‌باشد. در دوزهای 10-20 میلی گرم سه مرتبه در روز، اثربخشی قابل مقایسه‌ای با متوکلوپرامید دارد.<sup>4</sup> دومپریدون کمی به درون شیر وارد می‌شود (دوز نسبی نوزاد 0.01-0.04٪)، بنابراین ریسک اثرات خارج هرمی در کودک، کمتر از متوکلوپرامید می‌باشد.<sup>4</sup> در سال 2004، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)، یک هشدار را مطرح کرد که دومپریدون می‌تواند موجب آریتمی قلبی شود. این در پاسخ به ورود غیرقانونی آن به درون USA توسط مادران شیرده بود. داده‌ها با موارد استفاده‌ی درون رگی و با دوز بالا در بیمارانی که در حال دریافت داروی شیمی درمانی سرطان بودند، مرتبط بود. دو مطالعه‌ی کنترل موردی با استفاده از دومپریدون خوراکی در یک جمعیت عمومی، از این ارتباط نادر حمایت کرده بود. به هر حال، تنها 3 گزارش موردی احتمالی در زنان شیرده توسط FDA بعد از نظارت روی بازار فروش، وجود داشت.<sup>5</sup> استفاده‌ی همراه از مهارکننده‌های متوسط یا قوی سیتوکروم P450 3A4 مانند کتوکونازول می‌تواند غلظت‌های پلاسمایی دومپریدون و بنابراین ریسک طولانی شدن QT را افزایش دهد.

در 2013، کمیته‌ی ارزیابی ریسک مراقبت دارویی آژانس دارویی اروپا، توصیه کرده است که دوز خوراکی روزانه باید به مقدار ماکزیمم 30 میلی گرم محدود شود و اینکه دومپریدون نباید برای دوره‌ی طولانی‌تر از یک هفته مورد استفاده قرار بگیرد. بنابراین مهم است زنانی که دومپریدون را به عنوان یک گالاکتاگوگ دریافت کرده

بودند، ابتدا استراتژی‌های غیر دارویی را امتحان کنند. آن‌ها باید از ریسک خیلی پایین طولانی شدن QT آگاه باشند و این را در مقابل مزایای شیردهی بسنجند.

### داروهای تکمیلی

گالاکتاگوگ‌های مشتق از گیاهان قرن‌هاست که در طب سنتی برای تقویت شیردهی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این گیاهان حاوی ترکیبات فعال دارویی لپوفیلی، هستند که اگر در مقدار کافی دریافت شوند می‌توانند به درون شیر پستان عبور کنند. اگرچه عموماً عوارض جانبی کمی وجود دارد (جدول) اما شواهد محدودی از اثربخشی نیز وجود دارند. بیشتر شواهد حمایت کننده بر اساس گزارش‌های موردی یا کاربرد تاریخی می‌باشد.

### توقف شیردهی

برخی زنان ممکن است نیاز به توقف شیردهی بعد از سقط، زایمان، بیماری مادر یا زمانی که مادر تمایل به شیردهی ندارد، داشته باشند. اگرچه از تحریک پستان باید اجتناب شود اما اگر پستان‌ها تخلیه نشوند، ممکن است ریسک انقباض وجود داشته باشد.

گزینه‌های دارویی همگی اثرات جانبی معنی داری دارند. آگونیست دوپامین، بروموکریپتین با مرگ مادر ناشی از سکته‌ی قلبی مرتبط می‌باشد و دیگر توصیه نمی‌شود. آن توسط یک دوز 1 میلی گرم کابرگولین جایگزین شده است که در حالت ایده آل در اولین روز زایمان داده می‌شود. اثرات جانبی معمول شامل حالت تهوع، سردرد و گیجی می‌باشد. اگر زن ذهن خودش را تغییر دهد، برگرداندن تولید شیر ممکن است مشکل باشد. سایر داروهایی که دیگر استفاده نمی‌شوند شامل دوزهای بزرگی از پیریدوکسین و ادرارآورها می‌باشند. استروژن داده نمی‌شود که به دلیل ریسک ترومبومبولی می‌باشد.

### نتیجه گیری

تغذیه با شیر یک فرایند طبیعی است که با مزایایی برای مادر و فرزند همراه است. برخی زنان شیردهی را مشکل می‌بینند اما بسیاری از مشکلات می‌توانند با حمایت و دادن اطمینان خاطر به آن‌ها حل شوند. گاه‌ها، روش‌های غیردارویی ممکن است تولید شیر را افزایش ندهد. شواهد محدودی برای استفاده‌ی خارج از لیبل از دومپریدون و متوکلوپرامید وجود دارد. به هر حال، اگر یک دارو برای افزایش تولید شیر در نظر گرفته شده

باشد، با مادر در مورد یک کارآزمایی از دوز توافقی بحث کنید، برای ماکزیمم دوره‌ی مورد توافق، تا حد ممکن فوراً بعد از زایمان آن را آغاز کنید. همچنین در مورد پتانسیل عوارض جانبی نیز بحث کنید. اشارات کمی برای استفاده از داروها برای توقف شیردهی وجود دارد. کابریگولین مورد استفاده قرار می‌گیرد اما بروموکریپتین باید اجتناب شود که به دلیل مرگ مادر می‌باشد.

جدول. عوارض جانبی گیاهان استفاده شده به عنوان گالاکتاگوگ‌ها

Herb	Adverse effects
Alfalfa <i>Medicago sativa</i>	Dose-related bleeding
Blessed thistle <i>Cnicus benedictus</i>	Gastric irritation and potential allergies, as it is part of the ragweed family
Chaste tree <i>Vitex agnus-castus</i>	Nausea, vomiting, irritation, pruritus, rash, headache, increased menstruation
Dill <i>Anethum graveolens</i>	Alterations in sodium balance
Fennel <i>Foeniculum vulgare</i>	Allergic reactions, dermatitis (photo and contact)
Fenugreek seed <i>Trigonella foenum-graecum</i>	Hypoglycaemia, hypertension, diarrhoea and maple syrup body odour in mother Allergy potential as part of the peanut family
Goat's rue <i>Galega officinalis</i>	Hypoglycaemia, hypotension, coughing, dose-related toxicity
Milk thistle (silymarin) <i>Silybum marianum</i>	Allergic reactions, diarrhoea
Malunggay <i>Moringa oleifera</i>	Hypoglycaemia, sedation
Raspberry leaf <i>Rubus idaeus</i>	Hypersensitivity reactions, changes in blood glucose
Shatavari <i>Asparagus racemosus</i>	Possible teratogenicity – avoid in pregnancy
Damiana <i>Turnera diffusa</i>	Hepatotoxicity, confusion and hallucinations with high-dose <i>Turnera</i>