

**Клінічний протокол ABM №9: Використання галактогогів
в ініціації або збільшенні вироблення
материнського молока, друга редакція 2018**

Wendy Brodribb and the Academy of Breastfeeding Medicine

Головною метою Академії медицини грудного вигодовування (ABM) є розробка клінічних протоколів, вільних від комерційних інтересів чи впливу, для вирішення поширених медичних проблем, які можуть вплинути на успіх грудного вигодовування. Ці протоколи є виключно рекомендаціями по спостереженню за матерями, які годують грудьми, і немовлятами, та не визначають єдиний курс лікування і не є стандартами медичної допомоги. Можливі варіанти лікування відповідно до потреб конкретного пацієнта.

Вступ

Галактогоги (або лактагоги) - це ліки або інші речовини, які сприяють ініціації, підтримці, або збільшенню вироблення молока у матері. Оскільки, низький рівень молока, що є насправді, або так відчувається мамою, є однією із найпоширеніших причин припинення грудного вигодовування,¹⁻⁴ тому як матері, так і медичні працівники шукали ліки, які б разом із нефармакологічними втручаннями допомогли вирішити це питання.

Вироблення жіночого молока є складним фізіологічним процесом за участю фізичних і емоційних факторів, а також взаємодії кількох гормонів, найважливішим серед яких вважається пролактин. Незважаючи на те, що пролактин є необхідним для лактації, але, як тільки лактація встановлена, прямої кореляції між рівнями пролактину в сироватці крові (початковими рівнями або відсоткове збільшення після годування груддю) та об'єму молока, що виробляється у жінок, що годують, немає.^{5,6} Проте, протягом кількох місяців у більшості жінок, що годують, базовий рівень пролактину вищий, ніж у тих, хто не годує груддю і вони продовжують відчувати піки, які викликані прикладанням дитини під час грудного вигодовування.

Ініціація лактації відбувається під час пологів, а саме: відходження плаценти, падіння рівня прогестерону на тлі дуже високого рівня пролактину. Системний ендокринний контроль інших підтримуючих гормонів (естроген, прогестерон, окситоцин, гормон росту, глюкокортикоїди та інсулін) також є важливим.⁷ Ці гормональні зміни викликають активацію (лактогенез II) секреторних епітеліальних клітин молочної залози, що називаються лактоцитами. Секреція пролактину функціонує в системі негативного зворотного зв'язку, інгібітором якого є дофамін. Тому, коли концентрація дофаміну знижується, секреція пролактину з передньої долі гіпофізу збільшується.⁷

Як тільки відбулася секреторна активація і у матері налагоджено вироблення молока, швидкість синтезу молока, в основному, контролюється в молочної залозі місцево — шляхом аутокринного контролю., Лактуючі молочної залози ніколи не бувають повністю порожніми від молока, тому терміни

"дренувати", "дренаж" і "дренування" є більш доречними. Якщо груди не дреноються регулярно і ретельно, вироблення молока знижується. Навпаки, частіше і ретельне дреноування грудей, зазвичай, призводить до підвищеної швидкості секреції молока у вигляді як негайного (рег годування), так і відстроченого (кілька днів) ефектів.^{8,9}

Потенційні показання до використання галактогогів

Галактогоги, зазвичай, використовуються для збільшення недостатнього (або такого, що вважається недостатнім) вироблення молока. Фізіологічно недостатнє вироблення молока часто пов'язане з неоптимальним дренажем молока, у зв'язку з причинами, що залежать від проблем немовлят, які не висмоктують груди, невідповідним менеджментом грудного вигодовування, хворобою та госпіталізацією матері або малюка, а також регулярно розлукою матері та дитини, пов'язаною, наприклад, з роботою або навчанням. Крім того, галактогоги часто використовуються в відділеннях інтенсивної терапії новонароджених матерями, що передчасно народили немовлят, з метою стимуляції початкової секреторної активації або посилення зниженої секреції молока. У матерів, які годують не грудьми, а зцідженим молоком вручну чи за допомогою молоковідсмоктувача, часто виникає зниження вироблення молока через кілька тижнів. Галактогоги також використовують у жінок для індукції лактації, якщо вони не народжували цю дитину; у жінок для відновлення лактації після її припинення або у трансгендерних жінок.¹⁰

Багато фахівців з медицини грудного вигодовування та консультантів з лактації рекомендують різні ліки і трави, тоді, коли інші нефармакологічні заходи не дали ефекту — не відбулося збільшення об'єму молока. Однак деякі спеціалісти можуть неналежним чином рекомендувати галактогоги перш, ніж наголосити на первинному способі підвищення швидкості синтезу молока (часте й ефективне здобування молока з регулярними інтервалами) або оцінка інших медичних факторів, які потенційно можуть мати вплив (див. Пункт 1 у розділі Практичні рекомендації).

Фармацевтичні галактогоги

Гормон росту людини^{11–13} (ІВ, ІІА) (якість доказів [рівні доказовості ІА, ІВ, ІІА, ІІВ, ІІІ та ІV] базується на рівні доказів, які використовуються Національним координаційним центром¹⁴ і зазначено в дужках), сульпірид^{15,16} (ІІВ) і тиреотропін-рилізінг-гормон^{17,18} (ІВ) можуть бути корисним в якості галактогогів в деяких популяціях, однак в даний час у більшості країн не використовуються. На сьогоднішній день домперидон і метоклопрамід є найбільш часто використовуваними фармацевтичними галактогогами. Обидва препарати є антагоністами дофаміну, які підвищують секрецію пролактину. Ряд старих, в основному обсерваційних або контрольованих досліджень, задокументували підвищення базового рівня пролактину у годуючих жінок, які приймали метоклопрамід або домперидон і надали деякі докази їх ефективності.^{19,20} (ІІА, ІІІ) Однак якісних доказів бракує. Кількість жінок у рандомізованих, плацебо-контрольованих сліпих дослідженнях (РКД) з кожним із цих препаратів невелика. Дослідження також мали тенденцію до високого рівня відсіву, відрізнялися у відборі пацієнтів (тобто, деякі зціджували молоко для передчасно народжених дітей, не всі жінки мали задокументовану низьку кількість молока), відрізнялися дозою та тривалістю вживання галактогога та застосування інших немедикаментозних заходів перед початком прийому галактогога. Більшість досліджень також мали обмежене подальше спостереження.

Домперидон

Кокранівський систематичний огляд²¹ (ІА), опублікований у 2012 році, включав два дослідження, загалом за участі 59 матерів передчасно народжених немовлят, які виявили помірну користь (середнє збільшення на 99 мл на добу) при застосуванні домперидону в дозі 30 мг на добу протягом 7 або 14 днів. Інші систематичні огляди мали подібні результати²², а найновіший огляд виявив середнє збільшення грудного молока на 88,3 мл на день (95% довірчий інтервал 56,8– 119,8).²³ (ІА) Було проведено ще чотири РКД із застосуванням домперидону після Кокранівського огляду. В одному дослідженні взяло участь 45 жінок, 22 з яких приймали домперидон в дозі 30 мг на день протягом 4 днів після кесаревого розтину й у них було виявлено збільшення вироблення молока протягом цього часу в порівнянні з контрольною групою.²⁴ (ІВ).

У другому дослідженні брали участь лише 15 жінок з низьким виробленням молока, які зціджували молоко для передчасно народжених дітей. Було виявлено різницю у 300 мл у виробленні молока на добу в групі жінок, що приймали домперидон в дозі 60 мг на день, протягом 4 тижнів у порівнянні з жінками, що отримували 30 мг домперидону на день, впродовж однакового часу.²⁵ (ІВ) У третьому дослідженні у Сполученому Королівстві порівнювали ефекти домперидону в дозі 30 мг на добу з метоклопрамідом в такій же дозі — 30 мг на добу. Жінки вимірювали кількість молока: попередньо було виміряно його кількість за 10 днів до початку прийому ліків і оцінювалось вироблення молока протягом 10 днів під час прийому препаратів.²⁶ 51 жінка зціджувала молоко для своєї передчасно народженої дитини і всі вони мали задокументований низький рівень вироблення молока. Кожна з учасниць отримала якісну допомогу з питань грудного вигодовування протягом усього дослідження. Вироблення молока збільшилось майже вдвічі від постійної дози обох препаратів та досягло рівня плато через 7 днів лікування.²⁶ (ІВ) Четверте, найбільше дослідження на сьогодні (EMPOWER), включало 90 жінок, які зціджували молоко для передчасно народжених дітей та мали задокументовану малу кількість молока. Вони були рандомізовані між 8 і 21 днями після пологів, щоб отримувати 30 мг домперидону на добу протягом 28 днів або плацебо протягом 14 днів, а потім — домперидон в дозі 30 мг на

день з 15 до 28 дня.²⁷ На 14 день у 77,8% жінок у першій групі збільшилося вироблення молока на 50%, у другій групі — на 57,8%. На 28 день дослідження не було істотних відмінностей між двома групами, як і не було відмінності через 6 тижнів після пологів.²⁷ (ІВ) Результати одного старого, дуже невеликого, дослідження (n = 6) припустили, що організм деяких жінок може реагувати або не реагувати відповідно на домперидон; а також ті жінки, що народжують вперше, можуть реагувати на домперидон вищим рівнем пролактину, ніж ті, що народжують повторно.²⁸ (ІВ) Що стосується потенційних ризиків, то є дані, що домперидон збільшує інтервал QTc і може бути причиною шлуночкових аритмій та раптової серцевої смерті у літніх і хворих дорослих.^{29,30} (ІА, ІV) Ризик від використання домперидону щодо збільшення частоти аритмій у жінок в післяпологовому періоді, які не мають інших факторів ризику є незначним, але може збільшуватися за наявності інших факторів: епізод шлуночкової аритмії в анамнезі, високий ІМТ, вищі дозування препарату та супутні використання ліків, які пригнічують СYP3A4.³¹ (ІІІ) Велике дослідження, в якому взяли участь понад 225 532 жінки після пологів показало, що під час прийому домперидону в однієї жінки розвинулася шлуночкова аритмія, однак і відомо про епізод шлуночкової аритмії в анамнезі в даної жінки.³² Дивіться Таблицю 1 для отримання додаткової інформації.

Метоклопрамід

П'ять рандомізованих, плацебо-контрольованих сліпих досліджень вивчали ефект метоклопраміду та були опубліковані з 1980 по 2011 роки.^{33–37} (ІВ) В трьох дослідженнях учасники розпочали приймати метоклопрамід впродовж 4 днів після народження дитини без діагнозу недостатньої кількості молока,^{33,34,37} в одному дослідженні вивчали жінок, які відновлювали лактацію³⁶ і в одне залучили жінок, чиї діти не набрали 500 г протягом першого місяця життя.³⁵ Жодне з цих досліджень не виявило відмінностей в об'ємах молока та/або тривалості грудного вигодовування між групою, яка отримувала метоклопрамід і групою, яка отримувала плацебо, навіть з оптимальним зціджуванням та консультуванням.³⁷ Однак, як зазначили вище, Ingam та ін.²⁶ виявили подібні позитивні ефекти метоклопраміду і домперидону.

Крім того, ряд старіших рандомізованих контрольованих досліджень,^{38–41} (ІВ, ІІА) контрольованих досліджень,^{42,43} (ІІВ) та обсерваційних досліджень^{20,44–46} (ІІІ) повідомляють про значне збільшення кількості молока з використанням метоклопраміду у дозуванні 5–20 мг тричі на день протягом від 5 днів до 4 тижнів. Дослідження, що порівнювало різні дози метоклопраміду не виявило відповіді організму на дозу в 15 мг на день, але були аналогічні відповіді з дозуванням у 30 і 45 мг на день. Наукова строгість цих старих досліджень не настільки сильна, як в останніх, тому їхні результати треба тлумачити з обережністю. Що стосується потенційних ризиків, то метоклопрамід може викликати неврологічні побічні ефекти у матері. Додаткову інформацію можна знайти в Таблиці 1.

Резюме

Незважаючи на широке використання цих фармацевтичних галактогогів, є важливі питання, які слід розглянути:

1. Фармацевтичні галактогоги справді підвищують базальний рівень сироваткового пролактину і є докази збільшення вироблення молока при застосуванні домперидону (і, можливо, метоклопраміду). Проте невідомо, у яких людей, є найбільша користь від цього лікування, оскільки ще не визначено, чи у всіх жінок із недостатнім виробленням молока є низький рівень пролактину і, чи підвищення пролактину збільшує кількість молока у жінок як з низьким, так і з нормальним рівнем пролактину. Крім того, немає прямої кореляції між базальним рівнем

Таблиця 1. Галактогоги, які зазвичай використовують

	Домперидон	Пажитник	Метоклопрамід	Силімарин
Список літератури	21,24–27,29–31,47,61	56,62–66	20,26,33–37,39–41,45	67–70
Хімічний клас або властивості	Антагоніст дофаміну	Часто вживана спеція, активними компонентами є тригонелін, 4-гідроксиізолейцин і стolon	Антагоніст дофаміну	Флаволігнан (ймовірно активний інгредієнт)
Рівень доказовості	П'ять досліджень рівня 1В; інші мають неадекватну методологію або надмірні показники відсіву	IIA-IIВ (три дослідження у жінок в період лактації) більшість низької якості; змішані результати	IV-IIВ високоякісні і неякісні дослідження дають неоднозначні результати; вплив на загальну швидкість секреції молока є незрозумілим, але може бути ефективним	IIВ (одне дослідження у жінок в період лактації)
Дозування, що пропонується	10 мг всередину 3 рази на день використовується в більшості досліджень рівня 1В; в одному дослідженні рівня 1В порівняли дозування 10 мг 3 рази на добу та 20 мг 3 рази на добу і виявилось, що вироблення молока було вище при використанні більшої дози. Дози >60 мг на день не вивчали в цьому контексті	Трав'яний чай (по 200 мл 3 рази на день); 570–600 мг 3 рази на день	10 мг всередину 3-4 рази рази на день	Мікронізований силімарин, 420 мг перорально, на добу в дослідженні Ді П'єрро та ін. ⁶⁷ ; силімаринфосфатидилсерин і галега (5 г на день); анекдотичний, проціджений чай (варити 1 чайну ложку подрібненого насіння в 8 унціях води протягом 10 хвилин), 2–3 чашки на день ⁷¹
Період/тривалість терапії	Різні періоди: від 2 днів до 3-4 тижнів після пологів у дослідженнях рівня 1В. Тривалість терапії від 7 до 28 днів. Максимальний ефект, зазвичай, досягається через 7-14 днів	1–3 тижні	7–14 днів у різних Дослідженнях	Мікронізований силімарин досліджували протягом 63 днів; силімаринфосфатидилсерин і галега використовували протягом 28 днів
3 приводу трав	—	Потрібне надійне джерело стандартного препарату без домішок.	—	Потрібне надійне джерело стандартного препарату без домішок
Вплив на лактацію	Підвищення швидкості секреції молока як у тих, хто зціджує грудне молоко, так і у мам з недостатньою кількістю молока	Недостатньо доказів; ймовірно значний плацебо ефект	Можлива підвищена швидкість вироблення? У деяких осіб може бути відповідь, у деяких – ні	Непереконливі. Можливо, збільшення секреції молока в короткий термін
Потенційні побічні ефекти	Зі сторони матері: сухість в роті, головний біль (усувається за допомогою зниження дози) і спазми в животі. В одному випадку повідомлялося про симптоми психомоторної загальмованості від дози 160 мг на день. ⁷² Хоча в дослідженнях щодо лактації і не повідомляється, але рідко зустрічаються ускладнення (1,3/10 000 у жінок після пологів) у вигляді серцевих аритмій внаслідок подовження інтервалу QTc, але всі ці жінки мали епізоди шлуночкової	Загалом добре переноситься. Діарея (найчастіше), незвичайний запах тіла, схожий на кленовий сироп, перехресна алергія з сімейством Asteraceae/Compositae (амброзія і спори рослини), арахісом та сімейством Fabaceae такі як: нут, соєві боби і зелений горошок — можлива анафілаксія. Теоретично, астма, кровотеча, запаморочення, метеоризм, гіпоглікемія, втрата свідомості, шкірний висип або хрипи, але щодо жінок, які годують, даних немає	Зворотні ефекти ЦНС при короточасному використанні включали седацію, тривогу, депресію/збудження, руховий неспокій, дистонічні реакції і екстрапірамідні симптоми. Рідкісні повідомлення про пізню дискінезію (як правило, незворотну), що призвело до того, що FDA розмістила попередження що цей препарат у США внесено до "чорного списку"	Загалом добре переноситься; іноді є легкі ефекти з боку шлунково-кишкового тракту; перехресна алергія зі складноцвітими/ Родина складноцвітних (амброзія та спори рослини) — можлива анафілаксія

(продовження)

	Домперидон	Пажитник	Метоклопрамід	Силімарин
	Ризик може збільшуватися при наявності в анамнезі серцевих аритмій, прийому великих доз препарату, високого ІМТ або одночасного застосування препаратів, які пригнічують метаболізм домперидону (див. Взаємодія, одразу нижче). Новонароджені: дуже низькі рівні в молоці та відсутність подовження інтервалу QTc у недоношених дітей, які вживали грудне молоко матерів, котрі приймали домперидон. ⁷³ У Сполучених Штатах Америки, FDA своїм наказом заборонило використання домперидону жінкам, які годують груддю ⁴⁷			
Взаємодії	Підвищення в крові рівня домперидону при поєднанні з деякими субстратами, що метаболізуються інгібіторами ферменту CYP3A4, наприклад, флуконазол, макроліди, грейпфрутовий сік, канабіноїди, антипсихотики, та інші	Глід, гіпоглікемічні засоби, включаючи інсулін, антиагреганти, аспірін, гепарин, варфарин, пиретрум, олія примули, та багато інших трав	інгібітори моноаміноксидази, такролімус, антигістамінні та будь-які інші препарати, що впливають на ЦНС (включаючи антидепресанти)	Обережно з субстратами CYP2C9 — може збільшувати рівні ліків. Можливе збільшення виведення естрогенів (знижені рівні в крові). Можливе підвищення рівня статинів
Коментарі	а. Не радять перевищувати максимально рекомендовані дози. б. Загально рекомендовано використовувати як медикамент для порушення моторики шлунково-кишкового тракту, де рекомендовані дози складають 20 мг 3 або 4 рази на день, якщо не має відповіді на менші дози препарату. В деяких регіонах цю дозу використовують для стимуляції пролактину ініціально. Однак, є лише одне дослідження, де така доза використовується під час лактації у жінок. с. Зазвичай рекомендовану дозу знижують	Якщо у пацієнта розвивається діарея, часто допомагає зменшення дози	Деякі дослідження свідчать про зменшення дози вкінці лікування	Рецепт не потрібен

aSilymarin (мікронізований силімарин) або Silybum marianum (розторопша).

ЦНС — центральна нервова система; CYP — цитохром с; FDA — Управління з продовольства і медикаментів США

пролактину та швидкістю синтезу молока або об'ємами вироблення лікарськими засобами (FDA) для використання в Сполучених Штатах, молока, які можна виміряти.

2. Треба ретельно зважувати потенційні побічні ефекти (незначні) та потенційну користь.

3. Рецептурні препарати, які є галактогогами, у більшості кр використовуються не за призначенням (вони не схвалюються регуляторними органами для цього показання). Домперидон схвалений Управлінням з контролю за харчовими продуктами

за винятком деяких конкретних обставин. FDA однозначно не рекомендує використовувати домперидон для збільшення вироблення молока.^{47,48}

Трави, продукти харчування та напої - галактогоги

У незахідних культурах жінкам після пологів допомагають кількома способами, які мають на меті полегшити їх перехід до материнства та

оптимізацію грудного вигодовування. В багатьох культурах молодим матерям створюють теплі умови перебування та організують період відпочинку приблизно на 1 місяць. Часто у післяпологовому періоді в раціоні жінок є традиційна їжа та трави, які мають на меті покращити та пришвидшити відновлення матері після пологів та збільшити лактацію.^{49–52}(IV)

Історично склалося так, що для збільшення кількості молока використовували багато лікарських трав. До трав, які, зазвичай, згадуються як галактогоги відносять: пажитник, руту козячу, розторопшу пляmistу (*Silybum marianum*), овес, кульбабу, просо, морські водорості, аніс, базилік, благословенний будяк, насіння фенхелю, алтею, листя морінга, шатаварі та торбангун та інші.^{22,53}(1A) В LactMed (<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>) є відомості про вплив деяких із цих трав на лактацію. В деяких культурах пиво використовується для збільшення кількості молока, де саме хміль є активним інгредієнтом. Проте, насправді, алкоголь може зменшувати кількість вироблення молока.⁵⁴(1A) Ячмінний компонент пива (навіть безалкогольного) також може збільшити секрецію пролактину.⁵⁵

Хоча той факт, що трави використовувалися століттями без наявної шкоди для здоров'я заспокоює, однак, наукових доказів їхньої ефективності чи безпеки бракує або зовсім немає.⁵⁶ Механізми дії більшості трав невідомі і доступні дослідження трав, фітопрепаратів або трав'яних галактогогів мають ті ж самі недоліки, що й дослідження для фармакологічних засобів: мала кількість досліджуваних, відсутність інформації щодо порад з грудного вигодовування, а також відсутність рандомізації, контролю та засліплення. Ефект плацебо при прийомі рослинних зборів може бути причиною досить поширеного анекдотичного досвіду їхньої ефективності. Оскільки інформації мало, лише два рослинних препарати були включені в Таблицю 1.

Важливо відзначити, що застосування рослинних препаратів вимагає обережності призначення через відсутність їх стандартизованого дозування (інші, ніж під час досліджень), можливий вміст забруднювачів, алергічний потенціал і лікарські взаємодії. Деякі трави мають несприятливі ефекти як на матір, так і на дитину. Повідомляється⁵⁶(IV), що деякі з них підвищують рівень варфарину, гепарину та інших антикоагулянтів в крові пацієнта, тоді як інші можуть впливати на резистентність до інсуліну та рівень цукру в крові. Є декілька повідомлень про серйозні алергічні реакції матері на пажитник.⁵⁷(III)

Практичні рекомендації

Наступні рекомендації, засновані на сучасних даних, треба застосовувати до жінок, які відчувають складнощі з низькою швидкістю синтезу молока (наприклад, немовля не набирає необхідної ваги чи використовується суміш, внаслідок низького вироблення молока при ініціації лактації чи в її активній стадії). Завжди важливо розуміти, що низький набір ваги відбувається в результаті дефіциту калорій через недостатню кількість молока, а не інших причин з боку дитини.

Конкретна інформація про окремі препарати та трави є узагальненою в Таблиці 1.

1. Оцініть медичні причини низької продукції молока у матері: вагітність, ліки, первинна недостатність залозистої тканини молочної залози, операції на грудях, полікістоз яєчників, гіпотиреоз, затримка плаценти, прийом всередину капсул плаценти, текалютеїнова кіста, втрата секреції пролактину в результаті післяпологової кровотечі, інтенсивне куріння або вживання алкоголю чи інші відповідні стани.

Лікуйте стан відповідно до показань, якщо лікування є доступним.⁵⁸ Для багатьох із цих жінок не слід рекомендувати або призначати галактогог.

2. Оцініть і підвищити частоту та ефективність дренування грудей. Використовуйте немедикаментозні заходи для збільшення загальної швидкості синтезу грудного молока. Для жінок, чий немовлята неефективно смокчуть молоко, або вони не можуть годувати дітей грудьми (наприклад, передчасно народжені, госпіталізовані, гіпотонічні та анатомічні проблеми), необхідно регулярно зціджувати руками та/або молоковідсмоктувачем. Переконайтеся, що техніка зціджування або використання молоковідсмоктувача є ефективними. Галактогоги не збільшать кількість молока, якщо дренування грудей буде нечастим або недостатнім.

3. Хоча є і більш якісні дослідження домперидону та деякі дослідження рослинних галактогогів з моменту останнього перегляду цього протоколу, сучасні дослідження як фармацевтичних, так і трав'яних галактогогів все ще є відносно непереконливими і всі агенти можуть мати потенційні несприятливі наслідки. Тому АВМ на даний момент не може рекомендувати будь-який конкретний галактогог.

4. Якщо медичний працівник вирішить призначити галактогог після зважування потенційних ризиків та потенційних переваг цих засобів, жінка, при їх прийомі, повинна дотримуватися вказівок, що вказані нижче.^{56,59,60}(IV)

a. Інформувати жінок про наявні дані щодо ефективності, таймінгу прийому та тривалості терапії галактогогами.

b. Інформувати жінок про наявні дані щодо можливих побічних ефектів галактогогів.

v. Обстеження матері на наявність протипоказань, алергії до препаратів або лікарської взаємодії з вибраними ліками або іншою речовиною.

Якщо призначено домперидон:

i. Особливо важливо перевіряти матерів на епізоди в анамнезі серцевих аритмій та супутнього застосування таких препаратів як: флуконазол, еритроміцин та інших антибіотиків з групи "Макроліди"(Табл. 1).

ii. Хоча жодних досліджень не проводилося, та деякі лікарі проводять електрокардіограму жінкам перед початком прийому ліків і через 48 год. Якщо є пролонгація інтервалу QTc, прийом препарату припиняється.

d. Забезпечте постійний догляд, контролюйте та проводьте нагляд як за матір'ю, так і за немовлям, щоб забезпечити відповідне подальше спостереження та увагу до будь-яких побічних ефектів.

e. Призначайте галактогоги в мінімально можливих дозах на найкоротший термін; не перевищуйте рекомендовані терапевтичні дози.

f. Розгляньте поступове припинення прийому препарату (поступове зниження дози), а не різке припинення терапії; в деяких дослідженнях просто закінчують прийом препарату після завершення терапії, а в інших — поступово припиняють прийом препарату без явної переваги будь-якого методу.

g. Якщо вироблення молока зменшується після припинення прийому препарату і знову збільшується після відновлення прийому ліків, спробуйте поступово зменшити дозу до мінімально ефективної дози, а потім припиніть прийом препарату пізніше, якщо це можливо.

h. Задокументуйте факт обговорення протипоказань та інформацію про користь і ризику про призначення будь-якого з галактогогів матері.

Висновки

Перед використанням галактогога необхідно проконсультуватися з фахівцем з лактації та ретельно дослідити весь процес годування і максимально збільшити негалактологічне лікування. За відсутності доказів недостатньої кількості молока, маму слід заспокоїти. Коли показане втручання, слід звернути увагу на фактори, які можна змінити: материнська тривога та проблеми з психічним здоров'ям, комфорт і розслаблення матері, частота та ефективність спорожнення дренажу грудей та будь-які супутні захворювання.

Ліки ніколи не повинні замінювати обстеження та консультування щодо факторів, на які можна впливати. Залишаються певні показання для використання галактогогів, але сучасних даних недостатньо, щоб дати будь-які остаточні рекомендації. Деякі високоякісні дослідження показали, що домперидон є корисним для матерів передчасно народжених дітей (Табл. 1), хоча є занепокоєння щодо рідкісних, але значних побічних ефектів. З рослинними галактогогами є певні проблеми, в зв'язку з відсутністю регулювання препаратів і недостатністю доказів ефективності та безпеки.

Клініцисти повинні призначити галактогоги з відповідною обережністю щодо лікарської (або лікарсько-трав'яної) взаємодії, а також із загальним підходом щодо ризику та користь та повною інформованою згодою. Необхідне забезпечення ретельним спостереженням за обома - матір'ю і немовлям, а також за станом лактації та за будь-якими проявом побічних ефектів препарату(-ів) на матір або дитину.

Рекомендації щодо подальших досліджень

На теперішній час тривають дослідження щодо вивчення впливу інсулінорезистентності на продукцію молока та метформіну, як галактогога, у жінок з інсулінорезистентністю і недостатньою продукцією молока. Чекаємо з цікавістю результатів цих досліджень. Незважаючи на те, що існуючі дослідження щодо призначення галактогогів не можуть вважатися переконливими, багато рекомендацій базується переважно на експертній думці, невеликих дослідженнях та дослідженнях, в яких нефармакологічна підтримка грудного вигодовування була неоптимальною і нестандартизованою. Більшість досліджень було проведено серед матерів передчасно народжених дітей, які використовували механічні молоковідсмоктувачі, а не серед матерів доношених дітей, проблеми в яких, зазвичай, виникають у перші кілька днів або тижнів після пологів. Є чітка потреба в добре розробленому, сильному, рандомізованому контрольованому дослідженні з використанням адекватних доз галактогогів у жінок, у яких як експериментальна, так і контрольна групи, отримують сучасну і належну підтримку лактації. Ці дослідження необхідно проводити у матерів доношених і передчасно народжених дітей, необхідно визначити клінічно значущі результати, наприклад, збільшення ваги немовляти, необхідність штучного вигодовування (догодовування, окрім власного молока матері), кількісне визначення вироблення материнського молока та побічні ефекти ліків. Окрім того, слід проводити дослідження з вивченням культурних практик продуктів харчування, які використовувалися для стимуляції та підтримки вироблення молока протягом багатьох століть.

Вдячність

Стефані Омедж і Сара Вітберн, які допомогли в оновленні анотованої бібліографії до цього протоколу.

Переклад

Барська Ліна, педіатр, IBCLC; Зароченцев Роман (Харків, Україна); Артиш Галина (Івано-Франківськ, Україна)

Використана література:

- Li R, Fein SB, Chen J, et al. Why mothers stop breastfeeding: Mothers' self-reported reasons for stopping during the first year. *Pediatrics* 2008;122(Suppl 2):S69–S76.
- Robert E, Coppieters Y, Swennen B, et al. The reasons for early weaning, perceived insufficient breast milk, and maternal dissatisfaction: Comparative studies in two Belgian regions. *Int Sch Res Not* 2014;2014:678564.
- Hauck Y, Fenwick J, Dhaliwal SS, et al. A Western Australian survey of breastfeeding initiation, prevalence and early cessation patterns. *Matern Child Health J* 2011;15:260–268.
- Gatti L. Maternal perceptions of insufficient milk supply in breastfeeding. *J Nurs Scholarsh* 2008;40:355–363.
- Kent JC. How breastfeeding works. *J Midwifery Womens Health* 2007;52:564–570.
- Cox D, Owens R, Hartmann P. Blood and milk prolactin and the rate of milk synthesis in women. *Exp Physiol* 1996;81:1007–1020.
- Czank C, Henderson JL, Kent JC, et al. Hormonal control of the lactation cycle. In: Hale & Hartmann's Textbook of Human Lactation, Hale TW, Hartmann PE, eds. Amarillo, TX: Hale Publishing, 2007, pp. 89–111.
- Daly S, Hartmann P. Infant demand and milk supply. Part 1: Infant demand and milk production in lactating women. *J Hum Lact* 1995;11:21–26.
- Daly S, Hartmann P. Infant demand and milk supply. Part 2: The short-term control of milk synthesis in lactating women. *J Hum Lact* 1995;11:27–37.
- Reisman T, Goldstein Z. Case report: Induced lactation in a transgender woman. *Transgend Health* 2018;3:24–26.
- Milsom S, Breier B, Gallaher B, et al. Growth hormone stimulates galactopoiesis in healthy lactating women. *Acta Endocrinol* 1992;127:337–343.
- Gunn A, Gunn T, Rabone D, et al. Growth hormone increases breast milk volumes in mothers of preterm infants. *Pediatrics* 1996;98:279–282.
- Milsom S, Rabone D, Gunn A, et al. Potential role for growth hormone in human lactation insufficiency. *Horm Res* 1998;50:147–150.
- Shekelle P, Woolf S, Eccles M, et al. Developing guidelines. *Br Med J* 1999;318:593–596.
- Aono T, Aki T, Koike K, et al. Effect of sulpiride on poor puerperal lactation. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:927–932.
- Ylikorkala O, Kauppila A, Kivinen S, et al. Sulpiride improves inadequate lactation. *Br Med J* 1982;285:249–251.
- Peters R, Schulze-Tollert J, Schuth W. Thyrotrophinreleasing hormone—A lactation-promoting agent? *Br J Obstet Gynaecol* 1982;98:880–885.
- Tyson J, Perez A, Zanartu J. Human lactational response to oral thyrotrophin releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:760–7
- da Silva OP, Knoppert DC, Angelini MM, et al. Effect of domperidone on milk production in mothers of premature newborns: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can Med Assoc J* 2001;164:17–21.
- Kauppila A, Kivinen S, Ylikorkala O. Metoclopramide increases prolactin release and milk secretion in puerperium without stimulating the secretion of thyrotrophin and thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:436–439.
- Donovan TJ, Buchanan K. Medications for increasing milk supply in mothers expressing breastmilk for their preterm hospitalised infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD005544.
- Bazzano A, Hofer R, Thibeau S, et al. A review of herbal and pharmaceutical galactagogues for breast-feeding. *Ochsner J* 2016;16:511–524.

23. Grzeskowiak L, Smithers L, Amir L, et al. Domperidone for increasing breast milk volume in mothers expressing breast milk for their preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2018 [Epub ahead of print]; DOI:10.1111/1471-0528.15177.
24. Jantarasangaram S, Sreewapa P. Effects of domperidone on augmentation of lactation following cesarean delivery at full term. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;116:240–243.
25. Knoppert DC, Page A, Warren J, et al. The effect of two different domperidone doses on maternal milk production. *J Hum Lact* 2013;29:38–44.
26. Ingram J, Taylor H, Churchill C, et al. Metoclopramide or domperidone for increasing maternal breast milk output: A randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F241–F245.
27. Asztalos EV, Campbell-Yeo M, da Silva OP, et al. Enhancing human milk production with domperidone in mothers of preterm infants. *J Hum Lact* 2017;33:181–187.
28. Wan EWX, Davey K, Page-Sharp M, et al. Dose-effect study of domperidone as a galactagogue in preterm mothers with insufficient milk supply, and its transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:283–289.
29. Doggrel SA, Hancox JC. Cardiac safety concerns for domperidone, an antiemetic and prokinetic, and galactagogue medicine. *Expert Opinion On Drug Safety* 2014;13:131–138.
30. Leelakanok N, Holcombe A, Schweizer ML. Domperidone and risk of ventricular arrhythmia and cardiac death: A systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2016;36:97.
31. Smolina K, Mintzes K, Hanley GE, et al. The association between domperidone and ventricular arrhythmia in the postpartum period. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25:1210–1214.
32. Grzeskowiak LE. Domperidone for lactation: What health care providers really should know. *Obstet Gynecol* 2017;130:913.
33. Lewis PJ, Devenish C, Kahn C. Controlled trial of metoclopramide in the initiation of breast feeding. *Br J Clin Pharmacol* 1980;9:217–219.
34. Hansen W, McAndrew S, Harris L, et al. Metoclopramide effect on breastfeeding the preterm infant: A randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:383–389.
35. Sakha K, Behbahan A. Training for perfect breastfeeding or metoclopramide: Which one can promote lactation in nursing mothers? *Breastfeed Med* 2008;3:120–123.
36. Seema, Patwari AK, Satyanarayana L. Relactation: An effective intervention to promote exclusive breastfeeding. *J Trop Pediatr* 1997;43:213–216.
37. Fife S, Gill P, Hopkins M, et al. Metoclopramide to augment lactation, does it work? A randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:1317–1320.
38. Kaupilla A, Anunti P, Kivinen S, et al. Metoclopramide and breast feeding: Efficacy and anterior pituitary responses of the mother and child. *Eur J Obstet Gynecol* 1985;19:19–22.
39. Ertl T, Sulyok E, Ezer E, et al. Metoclopramide on the composition of human breast milk. *Acta Paediatr Hung* 1991;31: 415–422.
40. de Gezelle H, Ooghe W, Thiery M, et al. Metoclopramide and breast milk. *Eur J Obstet Gynecol* 1983;15:31–36.
41. Guzman V, Toscano G, Canales E, et al. Improvement of defective lactation by using oral metoclopramide. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979;58:53–55.
42. Kaupilla A, Kivinen S, Ylikorkala O. A dose response relation between improved lactation and metoclopramide. *Lancet* 1981;1:1175–1177.
43. Toppare M, Laleli Y, Senses D, et al. Metoclopramide for breast milk production. *Nutr Res* 1994;14:1019–1029.
44. Ehrenkrantz R, Ackerman B. Metoclopramide effect on faltering milk production by mothers of premature infants. *Pediatrics* 1986;78:614.
45. Gupta AP, Gupta PK. Metoclopramide as a lactagogue. *Clin Pediatr* 1985;24:269–272.
46. Tolino A, Tedeschi A, Farace R, et al. The relationship between metoclopramide and milk secretion in puerperium. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1981;8:93–95.
47. Sewell CA, Chang CY, Chehab MM, et al. Domperidone for lactation: What health care providers need to know. *Obstet Gynecol* 2017;129:1054–1058.
48. US Food and Drug Administration. How to request domperidone for expanded access use. 2018. Available at www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/ucm368736.htm (accessed April 21, 2018).
49. Kim-Godwin Y. Postpartum beliefs and practices among non-Western cultures. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2003;28:74–78.
50. Kim M-K, Shin J-S, Patel RA, et al. The effects of pigs' feet consumption on lactation. *Ecol Food Nutr* 2013;52:223–238.
51. Thaweekul P, Thaweekul Y, Sritipsukho P. The efficacy of hospital-based food program as galactagogues in early period of lactation. *J Med Assoc Thai* 2014;97:478–482.
52. Ozalkaya E, Aslandogdu Z, Ozkoral A, et al. Effect of a galactagogue herbal tea on breast milk production and prolactin secretion by mothers of preterm babies. *Niger J Clin Pract* 2018;21:38–42.
53. Mortel M, Mehta SD. Systematic review of the efficacy of herbal galactagogues. *J Hum Lact* 2013;29:154–162.
54. Haastrup MB, Pottegaard A, Damkier P. Alcohol and breastfeeding. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014;114:168–173.
55. Koletzko B, Lehner F. Beer and breastfeeding. *Adv Exp Biol* 2000;478:23–38.
56. Anderson PO. Herbal use during breastfeeding. *Breastfeed Med* 2017;12:507–509.
57. Tiran D. The use of fenugreek for breast feeding women. *Complement Ther Nurs Midwifery* 2003;9:155–156.
58. Lawrence R, Lawrence R. *Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession*, 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby, 2015.
59. Anderson PO. The galactagogue bandwagon. *J Hum Lact* 2013;29:7–10.
60. Grzeskowiak LE, Amir LH. Pharmacological management of low milk supply with domperidone: Separating fact from fiction. *Med J Aust* 2014;201:257–258.
61. Campbell-Yeo ML, Allen AC, Joseph KS, et al. Effect of domperidone on the composition of preterm human breast milk. *Pediatrics* 2010;125:e107–e114.
62. Turkyilmaz C, Onal E, Hirfanoglu IM, et al. The effect of galactagogue herbal tea on breast milk production and

- short-term catch-up of birth weight in the first week of life. *J Altern Complement Med* 2011;17:139–142.
63. Damanik R, Wahlqvist ML, Wattanapenpaiboon N. Lactagogue effects of Torbangun, a Batakese traditional cuisine. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006;15:267–274.
64. Khan TM, Wu DB-C, Dolzhenko AV. Effectiveness of fenugreek as a galactagogue: A network meta-analysis. *Phytother Res* 2018;32:402–412.
65. Reeder C, Legrand A, O'Connor-Von SK. The effect of fenugreek on milk production and prolactin levels in mothers of preterm infants. *Clin Lact* 2013;4:159–165.
66. Fenugreek. *Lactmed* 2018. Available at https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/*jReBbc:1 (accessed March 13, 2018).
67. Di Pierro F, Callegari A, Carotenuto D, Tapia MM. Clinical efficacy, safety and tolerability of BIO-C (micronized Silymarin) as a galactagogue. *Acta Biomed* 2008;79:205–210.
68. Jellin J, Gregory P, Batz F, et al. *Natural Medicines Comprehensive Database*. Stockton, CA: Therapeutic Research Faculty, 2009.
69. Serrao F, Corsello M, Romagnoli C, et al. The long-term efficacy of a galactagogue containing Sylimarin- Phosphatidylserine and Galega on milk production of mothers of preterm infants. *Breastfeed Med* 2018;13:67–69.
70. Zecca E, Zuppa A, D'Antuono A, et al. Efficacy of a galactagogue containing silymarin-phosphatidylserine and galega in mothers of preterm infants: A randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:1151–1154.
71. Low Dog T. The use of botanicals during pregnancy and lactation. *Altern Ther Health Med* 2009;15:54–58.
72. Doyle M, Grossman M. Case report: Domperidone use as a galactagogue resulting in withdrawal symptoms upon discontinuation. *Arch Womens Ment Health* 2017 [Epub ahead of print]; DOI: 10.1007/s00737-017-0796-8.
73. Djeddi D, Kongola G, Lefaix C, et al. Effect of domperidone on QT interval in neonates. *J Pediatr* 2008;153:663–666.

Термін дії протоколу АВМ закінчується через 5 років з дати публікації.

Зміст цього протоколу є актуальним на момент публікації.

Перегляди на основі доказової інформації здійснюються кожні 5 років або раніше, якщо є значні зміни в доказах.

Попередні версії цього протоколу були автором Ненсі

Пауерс і Енн Монтгомері.

The Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee

Sarah Reece-Stremtan, MD, Chairperson

Larry Noble, MD, FABM, Translations Chairperson

Melissa Bartick, MD

Wendy Brodribb, MD, FABM

Maya Bunik, MD, MSPH, FABM

Sarah Dodd, MD

Megan Elliott-Rudder, MD

Cadey Harrel, MD

Ruth A. Lawrence, MD, FABM

Kathleen A. Marinelli, MD, FABM

Katrina Mitchell, MD

Casey Rosen-Carole, MD, MPH, MSED

Susan Rothenberg, MD

Tomoko Seo, MD, FABM

Rose St. Fleur, MD

Adora Wonodi, MD

Michal Young, MD, FABM

For correspondence: abm@bfmed.org