

Η χρήση των Γαλακταγωγών στον Μητρικό Θηλασμό

Ηλιοδρομίτη Ζωή¹, Χατζοπούλου Ελπινίκη⁴, Καραμίχαλου Σταυρούλα¹, Σώκου Ροζέτα³, Καφαλίδης Γεώργιος², Άννα Κοντογιώργου⁵, Παρασκευή Βολάκη¹, Μπούτσικου Θεοδώρα¹, Ιακωβίδου Νικολέττα¹

¹Αρεταίειο Νοσοκομείο, Νεογνολογική Κλινική ΕΚΠΑ

²Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων», Παιδιατρική Κλινική

³Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων», Νεογνολογική Κλινική

⁴Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης, Παιδιατρική Κλινική

⁵Νοσοκομείο Παίδων « Αγία Σοφία», Α΄ Παιδιατρική Κλινική, ΕΚΠΑ

Αλληλογραφία: Ηλιοδρομίτη Ζωή

Αρεταίειο Νοσοκομείο, Νεογνολογική Κλινική ΕΚΠΑ

Τηλ: 6974885515

e-mail: ziliodromiti@yahoo.gr

Βραχύς τίτλος: Γαλακταγωγές ουσίες

Περίληψη

Το μητρικό γάλα είναι καθολικά αποδεκτό ότι αποτελεί την καλύτερη επιλογή για τη βρεφική διατροφή τουλάχιστον τους πρώτους 6 μήνες της ζωής. Ωστόσο τα ποσοστά του αποκλειστικού μητρικού θηλασμού πριν τον 6^ο μήνα ζωής είναι εξαιρετικά χαμηλά στην Ελλάδα (1 στις 4 μητέρες εξακολουθεί να θηλάζει) και σε άλλες χώρες του ανεπτυγμένου κόσμου. Ως κύρια αιτία αποτυχίας του μητρικού θηλασμού περιγράφεται, από τις ίδιες τις μητέρες, η ανεπαρκής ποσότητα του μητρικού γάλακτος.

Η παρούσα ανασκόπηση έχει σκοπό να αναζητήσει από την βιβλιογραφία την επίδραση των γαλακταγωγών ουσιών στον μητρικό θηλασμό, στην παραγωγή γάλακτος και στην εμπέδωση του θηλασμού.

Τα γαλακταγωγά είναι ουσίες που πιστεύεται ότι βοηθούν στην έναρξη, στην αύξηση της παραγωγής μητρικού γάλακτος και στην συνέχιση του μητρικού θηλασμού. Οι γαλακταγωγές ουσίες διακρίνονται στους φαρμακευτικούς παράγοντες και σε συμπληρώματα βοτάνων. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως ως γαλακταγωγά είναι η δομπεριδόνη, η μετοκλοπροπαμίδη, η χλωροπρομαζίνη και η σουλπριδίδη. Εξαιτίας όμως των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζουν τα διάφορα φάρμακα με γαλακταγωγές ιδιότητες γίνεται προσπάθεια να προτυποποιηθεί η χρήση εκχυλισμάτων βοτάνων με ανάλογες ιδιότητες. Τα φυτικά γαλακταγωγά προσφέρουν καλό προφίλ ασφάλειας αλλά έχουν χαμηλή διαλυτότητα και φτωχή βιοδιαθεσιμότητα. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φυτικά γαλακταγωγά είναι η σιλυμαρίνη, η γαλαίγα και η τριγωνέλλα.

Αναμφισβήτητα πρόκειται για ένα νέο πεδίο έρευνας προκειμένου να ταυτοποιηθούν επιπλέον τα φυτικά γαλακταγωγά και να βελτιστοποιηθεί η βιοδιαθεσιμότητά τους στην από του στόματος χορήγηση. Ενώ παράλληλα, εκκρεμεί να απαντηθούν ερωτήματα τόσο για το μηχανισμό δράσης τους, όσο και για την ασφάλεια χορήγησής τους για το δίδυμο μητέρα-παιδί.

Λέξεις κλειδιά: γαλακταγωγά, σιλυμαρίνη, γαλαίγα, τριγωνέλλα

Εισαγωγή

Το μητρικό γάλα (ΜΓ) είναι καθολικά αποδεκτό ότι αποτελεί την βέλτιστη επιλογή για την διατροφή της 1^{ης} βρεφικής ηλικίας (gold standard). Σύμφωνα με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) τα βρέφη πρέπει να θηλάζουν αποκλειστικά για τους πρώτους 6 μήνες της ζωής τους, για να έχουν την ιδανική αύξηση, ανάπτυξη και υγεία¹. Το ΜΓ περιέχει λιπίδια, σάκχαρα, αντισώματα, βιοενεργά μόρια, προάγοντας τη θρέψη και την ανάπτυξη του βρέφους, ενώ παράλληλα του παρέχει αντιφλεγμονώδη προστασία καθώς και προστασία απέναντι σε λοιμώξεις. Προσφέρει τις σωστές προϋποθέσεις για την ανάπτυξη “υγιούς” ανοσοποιητικού συστήματος. Η προστασία του αποκλειστικού μητρικού θηλασμού (ΜΘ) μπορεί να θεωρηθεί «δοσοεξαρτώμενη», αφού βρέφη που θήλασαν αποκλειστικά 6 αντί για 4 μήνες είχαν μικρότερη πιθανότητα νόσησης από λοίμωξη του αναπνευστικού^{2,3}. Αν και η παραδοχή ότι το ΜΓ ως αποκλειστική τροφή για τους πρώτους 6 μήνες διασφαλίζει την βέλτιστη ανάπτυξη στα παιδιά και την καλύτερη προοπτική για την ενήλικη ζωή είναι ευρέως αποδεκτή, ωστόσο τα ποσοστά του αποκλειστικού ΜΘ πριν τον 6^ο μήνα ζωής είναι εξαιρετικά χαμηλά τόσο στην Ελλάδα (25%, στο 4^ο μήνα) όσο και σε άλλες χώρες του ανεπτυγμένου κόσμου, ΗΠΑ 16%, 1% στο Ηνωμένο Βασίλειο, 7% στη Σουηδία, 14% στη Νορβηγία έως 49% στη Σλοβακία^{4,5,6}. Ως κύρια αιτία αποτυχίας του ΜΘ περιγράφεται, από τις ίδιες τις μητέρες, η ανεπαρκής ποσότητα του ΜΓ. Στην Ελλάδα, στην πρόσφατη Εθνική Μελέτη του 2017, το ανεπαρκές γάλα περιγράφεται ως αίτιο διακοπής του ΜΘ σε ποσοστό 42%, ενώ στις άλλες χώρες του ανεπτυγμένου κόσμου αναφέρεται ως αίτιο διακοπής ΜΘ σε ποσοστό μεταξύ 30- 80%^{4,7}. Για αυτές τις μητέρες όπου η παραγωγή του μητρικού γάλακτος είναι ανεπαρκής, και η εκπαίδευση από επαγγελματίες υγείας δεν αποδίδει, συστήνεται η χρήση των γαλακταγωγών.

Φυσιολογία της γαλουχίας

Πολλοί παράγοντες εμπλέκονται στην φυσιολογία της γαλουχίας. Η γαλακτογένεση παρουσιάζει τρία στάδια: Την εκκριτική διαφοροποίηση (Γαλακτογένεση I), την εκκριτική ενεργοποίηση (Γαλακτογένεση II) και την γαλακτοποίηση (Γαλακτογένεση III). Ακολουθεί η εδραίωση της γαλουχίας.

α) Γαλακτογένεση I

Είναι η περίοδος κατά την εγκυμοσύνη που τα μαστικά επιθηλιακά κύτταρα διαφοροποιούνται σε γαλακτοκύτταρα, δηλαδή σε κύτταρα ικανά να συνθέσουν τα συστατικά του γάλακτος. Στην διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη προετοιμάζουν τον μαζικό αδένα για θηλασμό. Η προλακτίνη είναι η κυρίαρχη ορμόνη που διεγείρει τους μαστικούς αδένες. Ωστόσο, τα υψηλά επίπεδα προγεστερόνης και οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καταστέλλουν τη δράση της προλακτίνης στη γαλακτοπαραγωγή. Επιπρόσθετα, η προλακτίνη και η ανθρώπινη χοριακή σωμαματοτροπίνη διεγείρουν την

παραγωγή ενζύμων που απαιτούνται για την παραγωγή γάλακτος. Η γαλακτογένεση I ξεκινά μετά το 1^ο τρίμηνο κύησης. Στο πλαίσιο της γαλακτογένεσης I, κατά το δεύτερο ήμισυ της εγκυμοσύνης, η εκκριτική δραστηριότητα επιταχύνεται με αποτέλεσμα τα λόβια και οι κυψελίδες να διαστέλλονται από τη συσσώρευση σταγονιδίων λίπους και πρωτεϊνών για την παραγωγή του πρωτογάλακτος (πύαρ). Η έκκριση του πρωτογάλακτος ωστόσο, αναστέλλεται πριν τον τοκετό λόγω της αυξημένης συγκέντρωσης της προγεστερόνης. Η προγεστερόνη, είναι η ορμόνη που υποστηρίζει την εγκυμοσύνη και συμβάλλει στην προετοιμασία του μαστού για τη γαλουχία. Παράλληλα, όμως, αναστέλλει την άφθονη παραγωγή του γάλακτος μέχρι τον τοκετό: μειώνει τη σύνθεση συστατικών του γάλακτος, τους υποδοχείς της προλακτίνης και τα γλυκοκορτικοειδή που δρουν συνεργικά ως προς τη γαλακτοπαραγωγή. Μετά τον τοκετό και την απομάκρυνση του πλακούντα, τα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης μειώνονται σημαντικά, επιτρέποντας στην προλακτίνη να διεγείρει πλήρως τις κυψελίδες για την παραγωγή γάλακτος. Η κορτιζόλη, η ινσουλίνη, το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτιδίο, η αυξητική ορμόνη και η θυροειδοτρόπος ορμόνη διεγείρουν την προλακτίνη και επηρεάζουν την παραγωγή του γάλακτος, ενώ τα υψηλά επίπεδα προλακτίνης πυροδοτούν την έκκριση του ανασταλτικού παράγοντα της προλακτίνης και της ντοπαμίνης που καταστέλλουν την γαλακταγωγό δράση της. Η γαλουχία ξεκινά ακόμη και εάν ένα μωρό γεννηθεί πρόωρα. Η προλακτίνη είναι η ορμόνη που παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνθεση του γάλακτος. Παράγεται στον πλακούντα και στο οπίσθιο τμήμα της υπόφυσης. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη δρουν τοπικά στις κυψελίδες αναστέλλοντας την παραγωγή και έκκριση του γάλακτος. Λίγο μετά τον τοκετό τα επίπεδα της προγεστερόνης πέφτουν, επιτρέποντας έτσι τη δράση της προλακτίνης. Ο ρόλος των οιστρογόνων στη γαλακτογένεση είναι έμμεσος, καθώς διεγείρουν την έκκριση προλακτίνης και πιθανών άλλων ορμονών από την υπόφυση. Τα οιστρογόνα και τα γλυκοκορτικοειδή αυξάνουν τον αριθμό των υποδοχέων της προλακτίνης στις μεμβράνες των γαλακτοκυττάρων. Τα επίπεδα προλακτίνης αυξάνονται ομοίως, αμέσως μετά την έναρξη του θηλασμού, οπότε το ερέθισμα προέρχεται από την θηλή. Ο ρόλος της ινσουλίνης και της αυξητικής ορμόνης στην γαλακτογένεση δεν έχει διερευνηθεί πλήρως. Η ινσουλίνη και ο ινσουλινοεξαρτώμενος αυξητικός παράγοντας πιθανόν συμβάλλουν μέσω της απορρόφησης της γλυκόζης, που είναι απαραίτητη για τη σύνθεση της λακτόζης. Η αυξητική ορμόνη θεωρείται ότι έχει έμμεση επίδραση στη γαλακτογένεση αυξάνοντας την έκκριση των αυξητικών παραγόντων.

β) Η γαλακτογένεση II ή εκκριτική ενεργοποίηση, όπως είναι ο παλαιότερος όρος, είναι η έναρξη της άφθονης παραγωγής του γάλακτος, που συνοδεύεται από αλλαγές στη σύστασή του και συμβαίνει μέσα στις πρώτες 4 ημέρες από τον τοκετό, συνήθως γύρω στις 30-40 ώρες μετά τον τοκετό. Η έκκριση του γάλακτος ελέγχεται

κυρίως από την ωκυτοκίνη η οποία προκαλεί σύσπαση των μυοεπιθηλιακών κυττάρων και απελευθέρωση του αποθηκευμένου γάλακτος στους γαλακτοφόρους πόρους. Οι θηλαστικές κινήσεις διεγείρουν την παραγωγή της προλακτίνης καθώς και της ωκυτοκίνης. Η έκκριση γάλακτος συνεχίζεται μέχρι να τελειώσει ο θηλασμός. Όταν «αδειάζει» όλο το γάλα από τον μαστό, το στήθος διεγείρει την πρόσθετη παραγωγή γάλακτος για την επόμενη σίτιση. Αυτός ο μηχανισμός ανάδρασης οδηγεί σε συνολική αύξηση της προσφοράς με την πάροδο του χρόνου (γαλακτογένεση III)^{6,7,8}.

Γαλακταγωγιά

Είναι ουσίες που πιστεύεται ότι βοηθούν στην έναρξη, τη συνέχιση ή την αύξηση της παραγωγής μητρικού γάλακτος. Περιλαμβάνουν φαρμακευτικούς παράγοντες και συμπληρώματα βοτάνων. Σε μεταανάλυση που δημοσιεύθηκε στην Cochrane για τα φαρμακευτικά γαλακταγωγιά, φάνηκε ότι χορήγηση δομπεριδόνης σε μητέρες πρόωρων νεογνών που νοσηλεύθηκαν σε MENN προκαλεί μέτρια αύξηση στον όγκο του μητρικού γάλακτος κατά 99,49 ml/ημέρα⁹. Ως εναλλακτική λύση απέναντι στους φαρμακευτικούς παράγοντες, πολλοί κλινικοί γιατροί συνιστούν τη χρήση βοτάνων για τη βελτίωση της παραγωγής γάλακτος¹⁰. Στις Ηνωμένες Πολιτείες εκτιμάται ότι το 15% των θηλάζουσών γυναικών χρησιμοποιούν φυτικές γαλακταγωγές ουσίες ενώ στην Νορβηγία το ποσοστό εκτιμάται στο 43%^{11,12}.

α) Φάρμακα

Διάφορα φάρμακα χρησιμοποιούνται ως γαλακταγωγιά όπως η δομπεριδόνη, η μετοκλοπραμίδη, η χλωροπρομαζίνη και η σουλπιρίδη¹³. Ο μηχανισμός δράσης αυτών των φαρμάκων έγκειται είτε στην άμεση διέγερση της υπόφυσης και έκκρισης προλακτίνης είτε στην καταστολή του υποθαλαμικού αναστολέα της προλακτίνης. Επιπλέον, καθώς η ντοπαμίνη αποτελεί αναστολέα της έκκρισης προλακτίνης, κάποια γαλακταγωγιά (π.χ μετοκλοπραμίδη, δομπεριδόνη) δρουν παρεμποδίζοντας τους υποθαλαμικούς ντοπαμινεργικούς υποδοχείς ή αναστέλλοντας την λειτουργία των νευρώνων παραγωγής ντοπαμίνης¹³. Όσον αφορά τα φάρμακα αυτά η χρήση τους είναι ακόμη υπό συζήτηση, λόγω ανεπαρκών δεδομένων ή των παρενεργειών τους, ιδιαίτερα στις μητέρες. Η μετοκλοπραμίδη (ανταγωνιστής απελευθέρωσης ντοπαμίνης) ενοχοποιείται για ανησυχία, διαταραχές ύπνου, κεφαλαλγία και παρενέργειες από το εξωπυραμιδικό σύστημα στις μητέρες. Μεταξύ του 1980 και 2011 έχουν δημοσιευθεί πέντε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες τυφλές μελέτες που ερεύνησαν την επίδραση της μετοκλοπραμίδης στην αύξηση γαλουχίας σε σχέση με ένα εικονικό φάρμακο. Καμία από αυτές τις μελέτες σε αντίθεση με παλιότερες αντίστοιχες μελέτες, δεν διαπίστωσε διαφορές στον όγκο του μητρικού γάλακτος και / ή στη διάρκεια θηλασμού μεταξύ της ομάδας γυναικών που λάμβαναν μετοκλοπραμίδη και ομάδας γυναικών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο¹⁴. Η δομπεριδόνη εμφανίζει λιγότερες νευρολογικές διαταραχές αλλά αντενδείκνυται σε μητέρες με καρδιακή νόσο, καθώς ενοχοποιείται για αρρυθμίες. Ο κίνδυνος

εμφάνισης αρρυθμιών μετά τον τοκετό σε θηλάζουσες γυναίκες που λαμβάνουν δομπεριδόνη, χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου φαίνεται να είναι πολύ μικρός, αλλά μπορεί να αυξηθεί όταν συνυπάρχουν άλλοι παράγοντες, όπως το προηγούμενο ιστορικό κοιλιακών αρρυθμιών, υψηλός ΔΜΣ, υψηλότερες δοσολογίες και ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που αναστέλλουν το CYP3A4¹⁴. Η χορήγηση της δομπεριδόνης 10 mg από το στόμα κάθε 8 ώρες για 2 εβδομάδες έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την παροχή γάλακτος σε 48 ώρες, ενώ το μέσο επίπεδο συγκέντρωσης της δομπεριδόνης στο μητρικό γάλα φτάνει το 0,04% της χορηγούμενης δόσης. Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στα βρέφη μητέρων που λάμβαναν δομπεριδόνη, ωστόσο, η χορήγησή της δεν μπορεί να θεωρηθεί ασφαλής, δεδομένου ότι: α) έχει γίνει μικρός αριθμός μελετών για την δομπεριδόνη, β) οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν μικρό μέγεθος δειγμάτων, γ) οι μελέτες έχουν διενεργηθεί σε διαφορετικές χώρες και δ) οι πιθανοί παράγοντες που μπορεί να έχουν επηρεάσει την παροχή γάλακτος, όπως η πρόσληψη υγρών και θερμίδων, συχνότητα άντλησης, το ιατρικό ιστορικό και η ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμάκων, δεν καταγράφηκαν¹⁵. Αντιψυχωσικά φάρμακα όπως η χλωροπρομαζίνη και η σουλπιρίδη έχουν χρησιμοποιηθεί ως γαλακταγωγιά, οι υπάρχουσες όμως μελέτες είναι λίγες και δεν μπορούν να υποστηρίξουν την συστηματική χρήση τους. Επιπλέον η χρήση τους παρουσιάζει παρενέργειες στα θηλάζοντα βρέφη όπως λήθαργο, αϋπνία και διαταραχές ανάπτυξης του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Ως γαλακταγωγιά αναφέρονται ακόμη, η ωκυτοκίνη, η αυξητική ορμόνη και η θυροειδοτρόπο ορμόνη αλλά η χρήση τους βρίσκεται ακόμη σε επίπεδο δοκιμών¹³.

β) Βότανα

Εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζουν διάφορα φάρμακα με γαλακταγωγές ιδιότητες όπως αναφέρθηκαν ανωτέρω, γίνεται προσπάθεια να προτυποποιηθεί η χρήση εκχυλισμάτων βοτάνων με ανάλογες ιδιότητες. Τα φυτικά γαλακταγωγιά προσφέρουν καλό προφίλ ασφάλειας αλλά έχουν χαμηλή διαλυτότητα και φτωχή βιοδιαθεσιμότητα.

Σιλυμαρίνη (Silitidil)

Ένα από τα πιο διαδεδομένα είναι η σιλυμαρίνη, η οποία δρα ως γαλακταγωγό σε ζωικά μοντέλα. Πρόκειται για έκδοχο του γαϊδουράγκαθου (Σίλυβο το μαριανό), που ενδημεί στην Ελλάδα σε πολλές περιοχές αλλά και στο Κασμίρ, στη Νότια Αμερική, στο Καναδά και στο Μεξικό, με αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Αποτελείται από τις φλαβονοφαινόλες σιλυμπίνη Α, Β (60%-70%) (το πιο βιολογικά ενεργό συστατικό της σιλυμαρίνης), τη σιλυκριστίνη 20%, ταξιφολίνη και άλλα ισομερή τα οποία έχουν φτωχή βιοδιαθεσιμότητα γιατί είναι υδατοδιαλυτές ουσίες. Γι' αυτό τον λόγο για από του στόματος κατανάλωση χορηγούνται σε μορφή φυτοσωμάτων, δηλαδή συμπλέγματος του δραστικού εκχυλίσματος μαζί με φωσφολιπίδιο, συχνότερα λεκιθίνη, γιατί απορροφάται καλύτερα¹⁶. Οι Francesco Di Pierro et al, μελέτησαν 50 νέες υγιείς μητέρες εθελόντριες, αλλά με ημερήσια παραγωγή γάλακτος

μικρότερη από τα στατιστικά δεδομένα της συγκεκριμένης κλινικής, λαμβάνοντας υπόψιν παράγοντες όπως η ηλικία, το βάρος, η ηλικία κύησης, ο αριθμός των παιδιών. Οι 25 γυναίκες κατά τη διάρκεια της γαλουχίας έλαβαν από του στόματος μικροϊονισμένη σιλυμαρίνη (420 mg/ημέρα), (επεξεργασμένη μορφή σιλυμαρίνης που βελτιώνει την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα) και τις συνέκριναν με 25 γυναίκες που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Οι γυναίκες που έλαβαν για 63 μέρες σιλυμαρίνη παρουσίασαν σημαντική αύξηση της ποσότητας γάλακτος που παρήγαγαν καθημερινά σε σύγκριση με τις μητέρες που λάμβαναν placebo (1119,24gr και 770,56gr αντίστοιχα). Οι τιμές αυτές σαν ποσοστά εκφράζονται ως 85,95% αύξηση της ποσότητας γάλακτος στις μητέρες που έλαβαν σιλυμαρίνη από την ημέρα 0 ως την 63η και αντίστοιχα 32,09% για τις μητέρες στην ομάδα placebo. Η συμμόρφωση και η ανεκτικότητα ήταν πολύ καλές, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη των σκευασμάτων, αν και έχει αναφερθεί βιβλιογραφικά αύξηση ηπατικών ενζύμων σε μακροχρόνια λήψη γαλακταγωγών με κύριο συστατικό την σιλυμαρίνη. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκε αλλοίωση στη χημική σύσταση του γάλακτος (πρωτεΐνες, λίπη, σάκχαρα, νερό). Η αύξηση που παρατηρήθηκε στην ομάδα που λάμβανε placebo αποδόθηκε σε διάφορους παράγοντες π.χ στη δράση του θήλαστρου, καθώς και σε ψυχολογικούς παράγοντες¹⁷. Όσον αφορά τη γαλακταγωγό δράση της σιλυμαρίνης στους ανθρώπους, δεν μπορεί να εξηγηθεί με τον ίδιο μηχανισμό που αποδίδεται σε ζωικά μοντέλα. Ενδέχεται να μπορεί να αποδοθεί στην ασθενή αντιοιστρογονική δράση των φλαβονοφαινόλων (ανάλογα της 17-β-οιστραδιόλης). Δημοσιευμένα αποτελέσματα σε ποντίκια υποστηρίζουν την αύξηση παραγωγής και έκκρισης προλακτίνης μετά τη χορήγηση σιλυμαρίνης. Το 2014 η ομάδα του Carasso μελέτησε τα επίπεδα προλακτίνης τόσο μετά την χορήγηση σκευάσματος σιλυμαρίνης (silitidil) συγκεκριμένης συγκέντρωσης όσο και μετά την χορήγηση άλλου γνωστού γαλακταγωγού βοτάνου, του ήμερου τριφυλλίου, γνωστό ως γαλαίγα (galega). Τα ποντίκια που έλαβαν Silitidil (25-200mg/kg) για 14 ημέρες αύξησαν ιδιαίτερα τα επίπεδα προλακτίνης σε αντίθεση με τα ποντίκια που έλαβαν γαλαίγα (200mg/kg) για 14 ημέρες, τα οποία διατήρησαν ανεπηρέαστα τα επίπεδα προλακτίνης. Όταν στο σχήμα προστέθηκε βρωμοκρυπτίνη, γνωστή για τη φαρμακολογική της δράση ως αγωνιστής D2 υποδοχέων ντοπαμίνης, τα επίπεδα προλακτίνης που είχαν αυξηθεί από τη δράση του Silitidil, μειώθηκαν δραματικά¹⁶. Με αυτό το μηχανισμό ίσως μπορεί να εξηγηθεί και στον άνθρωπο η αύξηση γαλακτορροίας χωρίς την αλλοίωση σύστασης του μητρικού γάλακτος. Αναγκαία κρίνεται περισσότερη έρευνα σε μεγαλύτερες ομάδες γυναικών, όπου θα διερευνηθεί η γαλακταγωγός δράση της σιλυμαρίνης σε περιπτώσεις με ήπια μερική υπογαλακτασία ή και σε πιο σοβαρές περιπτώσεις υπογαλακτασίας π.χ σε γυναίκες που έχουν πρόωρο τοκετό και υπολείπεται το ερέθισμα των συχνών θηλασμών που απαιτείται στην γαλακτογένεση II. Η σιλυμαρίνη σε χαμηλές δόσεις (600mg x 3/ μέρα) δεν φαίνεται να παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως γαστρεντερικές διαταραχές και αλλεργικές αντιδράσεις. Ακόμη, δεν

εκκρίνεται στο γάλα και έτσι δεν παρατηρήθηκαν επιπτώσεις στα νεογνά¹⁷.

Γαλαίγα (Galega, γαλάγουσα/ήμερο τριφύλλι)

Ένα ακόμα σύνηθες φυτικό γαλακταγωγό, είναι η γαλαίγα. Χρησιμοποιείται και για την υπογλυκαιμική της δράση. Ετυμολογικά προέρχεται από τα συνθετικά gala και goat. Η λέξη "gala" προέρχεται από τον ελληνικό όρο "γάλα" και η λέξη goat σημαίνει κατσίκια. Πρόκειται για ένα βοτανοειδές, αιωνόβιο τριφύλλι που ανθοφορεί το καλοκαίρι, ενδημεί στη χώρα μας και στην υπόλοιπη Κεντρική και Νότια Ευρώπη, και παρατηρήθηκε ότι αύξανε τη γαλακτοφορία στις κατσίκες που το έτρωγαν. Παρ' όλα αυτά, στην έρευνα του Carasso και των συνεργατών του δεν παρατηρήθηκε αύξηση της βασικής έκκρισης προλακτίνης μετά τη χορήγηση της σε ποντίκια, ούτε σε συνέργεια με το φυτόσωμα της σιλυμαρίνης. Ως εκ τούτου ο μηχανισμός δράσης της είναι διαφορετικός και χρειάζεται επιπλέον έρευνα¹⁴. Σύμφωνα με έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2016, η γαλαίγα, βελτιώνει τη κυκλοφορία στο μαζικό αδένιο οπότε και την οξυγόνωση του¹⁸. Πιο συγκεκριμένα έγινε προσπάθεια να τεκμηριωθεί η γαλακταγωγός δράση της σιλυμαρίνης-φωσφατυδιλοσερίνης-γαλαίγας σε μητέρες πρόωρων νεογνών μέσω προοπτικής, διπλής -τυφλής, τυχαιοποιημένης μελέτης. Στην έρευνα συμμετείχαν 118 μητέρες νεογνών σε ηλικία κύησης 27-32⁶ εβδομάδων, με παρόμοια χαρακτηριστικά εγκυμοσύνης. Με τυχαία επιλογή, από τη 3^η - 28^η ημέρα μετά το τοκετό, 50 μητέρες έλαβαν το ανωτέρω γαλακταγωγό σχήμα (5gr/μέρα) και 50 μητέρες έλαβαν placebo (5gr λακτόζης/μέρα) ενώ 18 αποσύρθηκαν από την έρευνα. Τα αποτελέσματα ήταν τα εξής: 1. η μέση ημερήσια παραγωγή γάλατος από την 7^η- 30^η μέρα μετά το τοκετό ήταν 200ml (110-380)ml στην ομάδα που λάμβανε το γαλακταγωγό σχήμα ενώ στην άλλη ομάδα 115ml (60-245 ml), P< 0,0001. Κατά συνέπεια η ολική παραγωγή γάλατος ήταν μεγαλύτερη στη πρώτη ομάδα σε σχέση με τη δεύτερη : (6525 +/-5298) ml έναντι (4136 +/- 4093) ml αντίστοιχα, P<0.02¹⁸.

Άλλα γαλακταγωγά βότανα

Επιπροσθέτως, φυτά με γαλακταγωγές ιδιότητες θεωρούνται : ο μάραθος, το σπαράγγι, το γλυκάνισο, ο βασιλικός, το κύμινο, το σταφύλι, ο καφές, η βερβένα (λουλούδι) καθώς και η τριγωνέλλα η ελληνική (πρόκειται για σπόρους και είναι συνηθισμένο συστατικό και σε φαγητά στην Ινδία)¹⁶. Μόνο μία μελέτη σχετικά με την επίδραση της τριγωνέλλας στη γαλακτοφορία έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Πιο συγκεκριμένα, ο Swafford ζήτησε από 10 γυναίκες να καταγράψουν σε ημερολόγιο τη ποσότητα γάλακτος που θα αντλούσαν με το θήλαστρο για το χρονικό διάστημα 2 εβδομάδων. Τη πρώτη εβδομάδα η βασική παραγωγή γάλακτος καταγράφηκε, ενώ τη δεύτερη εβδομάδα καταγράφηκε αφ' ότου οι μητέρες λάμβαναν 3 φλυτζάνια, τρεις φορές τη μέρα ρόφημα τριγωνέλλας. Για την πρώτη εβδομάδα η ποσότητα γάλακτος ήταν κατά μέσο όρο 207 ml/μέρα, ενώ τη δεύτερη εβδομάδα ήταν περίπου 464ml/μέρα, p=0,0004. Πρόκειται για αποτελέσματα μη στατιστικά σημαντικά, δεδομένου ότι από τη μελέτη αποκλείονται πληροφορίες σχετικά με χαρακτηριστικά των μητέρων που έλαβαν μέρος στην έρευνα¹³. Αναμφισβήτητα πρόκειται για ένα νέο πεδίο έρευνας προκειμένου να

ταυτοποιηθούν επιπλέον φυτικά γαλακταγωγά και να βελτιστοποιηθεί η βιοδιαθεσιμότητά τους στην από του στόματος χορήγηση. Ενώ παράλληλα, εκκρεμεί να απαντηθούν ερωτήματα τόσο για το μηχανισμό δράσης τους, όσο και για την ασφάλεια χορήγησής τους για το δίδυμο μητέρα-παιδί.

Effect of the galactagogues substances on breastfeeding

Ilidromiti Zoi¹, Chatzopoulou Elpiniki⁴, Karamichalou Stauroula¹, Sokou Rozetta³, Kafalidis George², Kontogiorgou Anna⁵, Volaki Paraskevi¹, Boutsikou Theodora¹, Iakovidou Nikolettta¹

¹Aretaieio Hospital, Neonatal Clinic, University of Athens

²General Hospital of Nikaia, "Agios Panteleimon", Neonatal Clinic

³General Hospital of Nikaia, Agios Panteleimon, Pediatric Clinic

⁴Children Hospital of Penteli, Pediatric Clinic

⁵Children Hospital, "Agia Sofia", 1st Pediatric Clinic, University of Athens

Abstract

There is substantive evidence that breast milk is the best nutritional choice for the first six months of life. Sadly, the rates of exclusive breastfeeding before the 6th month of life are extremely low in both middle and high-income countries including Greece with only one in four women continuing breastfeeding beyond the 4th month post-natally. Mothers state that abandon exclusive breastfeeding due to insufficient production of milk. There is a recent increase in the administration of plant-based substances which are thought to stimulate breastmilk production and are considered as galactagogues. Drugs, such as domperidone, metoclopramide, chlorpromazine and sulpiride, which regulate the secretion of prolactin, have been used widely in the past to increase breast milk excretion. However, their substantial side-effects limit their use and promote healthcare professionals to turn towards the plant-based alternatives which are considered safer and more user friendly. There is still uncertainty about their mechanism of action, safety for both mothers and offsprings and direct effect on breast milk production. We reviewed the existing literature on galactagogue substances and we present the updated evidence on the different available regimes, how they act and how safe they are.

Key words: galactagogue, silitidil, galega, fenugreek

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization. Global strategy for infant and young child feeding. Geneva: WHO, 2003.
2. Chantry CJ, Howard CR, Auinger P. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract

infection in US children. *Pediatrics*. 2006 Feb;117(2):425–32.

3. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012.
4. Ηλιοδρομίτη Ζ., Παπαμιχαήλ Δ., Εκίζογλου Χ., Ντέκα Ε., Μαυρίκα Π. Ζωγραφάκη Ε., Κουτεντάκης Κ., Ζιδρόπουλος Σ., Σταύρου Δ., Παναγιωτόπουλος Τ., Αντωνιάδου-Κουμάτου Ι. «Εθνική Μελέτη εκτίμησης της συχνότητας και των προσδιοριστικών παραγόντων του Μητρικού Θηλασμού στην Ελλάδα». Αθήνα: Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού, 2018.
5. Bagci Bosi AT, Eriksen KG, Sobko T, Wijnhoven TM, Breda J. Breastfeeding practices and policies in WHO European Region Member States. *Public Health Nutrition*. 2016 Mar;19(04):753–64.
6. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, Franca GVA, Horton S, Krusevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *The Lancet*. 2016 Jan;387(10017):475–90.
7. Mannion C, Mansell D. Breastfeeding self-efficacy and the use of prescription medication: a pilot study. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:562704.
8. Αντωνιάδου Ι, Σοφιανού Αικ. Μητρικός Θηλασμός, Οδηγός για Επαγγελματίες Υγείας. Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού. 2015
9. Donovan TJ, Buchanan K. Medications for increasing milk supply in mothers expressing breast milk for their preterm hospitalised infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3
10. Walker M. Breastfeeding Management for the Clinician: Using the Evidence. 2nd ed. Sudbury, MA: Jones & Bartlett Publishers; 2011.
11. The National Children's Study. Use of herbal products in pregnancy, breastfeeding and childhood workshop. December 2003. Listserv/studyassemblymeetings/2003Dec/Pages/agenda_122003.aspx#day3. Accessed November 12, 2012.
12. Nordeng H, Havnen GC. Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13(6):371-380.
13. Zuppa A, Sindico P, et al. Safety and Efficacy of Galactagogues: Substances that Induce, Maintain and Increase Breast Milk Production. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2010; 13(2) 162 – 174
14. ABM Clinical Protocol #9. Use of Galactagogues in Initiating or Augmenting Maternal Milk Production, Second Revision 2018 BREASTFEEDING MEDICINE Volume 13, Number 5, 2018
15. Forinash A B, Yancey A M, Barnes K N, and Myles T D. The Use of Galactagogues in the Breastfeeding Mother. *Ann Pharmacoth*. 2012 Oct;46(10):1392-404,
16. Capasso R. Effect of Silitidil, a standardized extract of milk thistle on the serum prolactin levels in female rats. *Natural Product Communications*. 2014; 9 1-2
17. Di Pierro F, Callegari A, Carotenuto D, Marco Mollo Tapia, Velleja et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of BIO-C (micronised Syliramin) as a galactagogue. *Acta Biomed* 2008; 79 205-210
18. Zecca E, Zuppa AA, D'Antuono A, Tiberi E, Giordano L, Pianini T, Romagnoli C (2016) Efficacy of a galactoque

containing silymarin – phosphatidylserine and galega in mothers of preterm infants: a randomized controlled trial. Eur Journal of Clinical Nutrition (2016) 1-4

Συντομογραφίες

ml	χιλιοστόλιτρο
mg	μιλιγραμμάριο
gr	γραμμάριο
Kgr	χιλιόγραμμο (κίλο)
P	πιθανότητα