

مقایسه اثر Domperidone و پلاسبو در افزایش شیر مادر

دکتر لیلی سخاوت*، دکتر فاطمه زارع*، دکتر صدیقه اخوان کرباسی**

تاریخ دریافت مقاله: ۸۶/۱۰/۲۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۷/۲/۷

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، دانشکده پزشکی، گروه زنان و زایمان

** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، دانشکده پزشکی، گروه کودکان

چکیده

زمینه و هدف: کمبود شیر مادر یکی از مشکلاتی است که باعث کاهش وزن نوزاد و ایجاد مخاطراتی برای سلامتی وی می گردد، این مطالعه اثر Domperidone را در افزایش شیر مادر بررسی می کند.

مواد و روش کار: در این کار آزمایشی بالینی درفاصله زمانی سالهای ۸۳-۱۳۸۱، ۴۸ مادر مراجعه کننده به درمانگاههای بهداشتی شهرستان یزد که رشد فرزندانشان به علت کم بودن شیر مادر زیر منحنی رشد بود بطور راندوم به دو گروه تقسیم شدند. میزان شیر روزانه آنها به وسیله دوشیدن محاسبه شد. گروه مورد به مدت ۱۴ روز، روزانه ۳۰ mg (۱۰ میلی گرم سه بار در روز) Domperidone بطور خوراکی و گروه شاهد به مدت ۱۴ روز دارونما (سه بار در روز، مشابه داروی اصلی) دریافت کردند. در هر دو گروه محاسبه میزان شیرمادر روز قبل از شروع مطالعه، روز ۷ و روز ۱۴ انجام گرفت. همچنین پرولاکتین سرم مادران روز قبل از شروع درمان و روز ۱۴ اندازه گیری شد. میزان شیر و پرولاکتین سرم یک هفته بعد از پایان درمان نیز اندازه گیری و با هم مقایسه گردید. نتایج بررسی بانرم افزار SPSS و با آزمون های square Chi و T student test محاسبه شد و $P < 0/05$ اختلاف معنی دار تلقی شد.

یافته ها: هر دو گروه از نظر مشخصات دموگرافیک یکسان بودند. در گروه Domperidone افزایش شیر مادر در روز هفتم، ۴۸/۵ میلی لیتر و در گروه شاهد ۸ میلی لیتر بود ($P = 0/008$) همچنین پرولاکتین سرم در گروه Domperidone در روز چهاردهم، ۱۱۶/۴ و در گروه شاهد، ۴ ng/ml افزایش داشت. ($P = 0/001$)

نتیجه گیری: Domperidone می تواند در افزایش تولید شیر مادران و افزایش پرولاکتین سرم موثر باشد. (مجله طبیب شرق، دوره ۹، شماره ۴، زمستان ۸۶، ص ۲۴۷ تا ۲۵۴)

کلیدواژه ها: شیر مادر، پرولاکتین سرم، Domperidone

مقدمه

شده خود به نوزادشان بدهند افزایش شیر اهمیت بیشتری پیدا می کند^(۱و۷) متأسفانه تعدادی از مادران دچار کاهش حجم شیر شده و شیردهی نوزادانشان بدین دلیل با اشکال روبرو می شود بنابراین مطالعات و تحقیقات بسیاری با روشها و مواد مختلف دارویی و غذایی صورت گرفته تا میزان تولید شیر را در زنان شیرده افزایش دهند.^(۸و۹) از میان داروهایی که باعث افزایش شیر مادر می شوند متوکلوپرامید که یک آنتاگونیست مرکزی

شیر مادر بهترین ماده غذایی کودک بخصوص در ۶ ماه اول زندگی است.^(۱) امروزه از نظر علم پزشکی مزیتهای بیشتر آن بر شیر مصنوعی به اثبات رسیده است.^(۲و۳) تغذیه با شیرمادر علاوه بر اثرات روانی از نظر رشد مغزی و هوشی کودک در دراز مدت نیز مفید است.^(۴و۵) این مسایل در نوزادان نارس و نوزادان کم وزن اهمیت بیشتری دارد.^(۵و۶) هر گاه شیردهی مستقیم امکان پذیر نباشد مثل مادرانی که کارمند هستند و باید از شیر دوشیده

دوپامین است تا به حال استفاده بیشتری داشته است.^(۸ و ۱۰) ولی این نگرانی وجود دارد که داروی مصرف شده از طریق ترشح در شیر بر نوزادان تاثیر داشته باشد^(۸ و ۱۱) از طرفی با مصرف زیاد متوکلوپرامید، برای مادر عوارض دارویی از جمله اختلالات اکستراپیرامیدال بوجود آید.^(۱۱ و ۱۲)

Domperidone آنتاگونیست دوپامین است که از طریق محیطی اثر کرده و اولین بار جهت بیماریهای دستگاه گوارش استفاده شده است. از سد خونی مغزی عبور نمی کند و عوارض اکستراپیرامیدال کمتری از متوکلوپرامید دارد. افزایش پرولاکتین سرم و گالاکتوره از عوارض این دارو است، که این موضوع باعث انجام مطالعاتی شد و بعدها تحقیقات نشان داد که دارو علاوه بر درمان بیماری های دستگاه گوارش می تواند در تسریع تولید شیر و افزایش شیر در زنان شیرده نیز موثر باشد.^(۱۸)

Knoppert^(۸ و ۱۳) گزارش کرد که Domperidone باعث افزایش ترشح شیر در مادران دارای نوزاد نارس که مجبور به دوشیدن شیر جهت تغذیه نوزاد خود بودند شده است.^(۱۷)

Domperidone به صورت خوراکی مورد استفاده قرار می گیرد و از راه خوراکی بطور کامل و سریع (۹۳٪) جذب می شود بطوری که بیشترین اثر آن نیم ساعت بعد از خوردن دارو است.^(۱۵) بر همین اساس (تاثیر در افزایش شیر و مقبولیت و کم عارضه بودن) و نظر به اهمیت تغذیه شیرخواران با شیر مادر در ۶ ماه اول زندگی تحقیقی صورت گرفت تا اثر Domperidone خوراکی بر افزایش تولید شیر مادر بررسی شود. از طرفی میزان افزایش پرولاکتین خون مادر نیز با داروی Domperidone سنجیده شود.

روش کار

در این کار آزمائی بالینی دوسوکور بعد از طرح موضوع پژوهش در کمیته اخلاقی بیمارستان مهریز یزد از بین مادرانی که جهت کنترل سلامتی و پایش رشد کودکان زیر ۶ ماه خود به درمانگاههای مراکز بهداشت شهرستان مهریز یزد در فاصله سالهای ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۳ مراجعه کردند و وزن گیری کودک آنها

زیر منحنی استاندارد پایش رشد بود و علت این امر را اختلال تغذیه شیر خوار به علت کم بودن حجم شیر مادر تخمین می زدند با استفاده از فرمول آماری تعیین حجم نمونه، و بر اساس $\alpha = 0.05$ ، ۴۸ نفر انتخاب شدند. کمبود شیر با معاینات مکرر پستان و سنجش میزان شیر مادر به اثبات رسیده انجام شد. ابتدا توسط پمپهای الکتریکی پستان مادر دوشیده و شیر جمع آوری شده اندازه گیری می شد اگر ۳ ساعت بعد از آخرین تغذیه شیرخوار میزان شیر دوشیده شده کمتر از ۳۰ ml بود به عنوان کاهش میزان شیر مادر تلقی و با شرایط زیر وارد مطالعه می گردید ۱- عدم مصرف دارویی که روی میزان شیردهی و میزان پرولاکتین خون موثر باشد ۲- سلامت جسمانی کامل ۳- عدم استفاده از داروهای هورمونی ۴- عدم وجود زایمان نارس. افراد واجد شرایط بطور تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه ۲۴ نفره مورد و شاهد تقسیم شدند. به گروه مورد به مدت ۱۴ روز، روزانه ۳۰ میلی گرم Domperidone خوراکی (سه بار در روز هر بار ۱۰ mg) و به گروه شاهد روزانه سه نوبت دارونما (placebo) داده شد. به عنوان پلاسبو مقداری پودر شکر داخل جلد کپسول ریخته می شد و برای اینکه با داروی اصلی تصادفی نداشته باشد، قرصهای Domperidone کوبیده و داخل جلد کپسولهای همانند ریخته و به بیماران داده می شد. افراد مورد مطالعه و گروه پرسشگر که نتیجه را بررسی می کردند، هیچ کدام از نوع داروی مصرف شده اطلاع نداشتند. به هر دو گروه آموزش داده شد که به عنوان پایه در روز قبل از درمان شیر را توسط شیر دوش دستی (به هر کدام یک عدد داده شد) بدوشند و هر بار از نظر میلی لیتر اندازه گیری کنند (پیمانه پلاستیکی مدرج به هر کدام یک عدد داده شد) و جمع ۲۴ ساعته آن را یادداشت کنند. به مادران چارتهای اندازه گیری داده شد و دوشیدن شیر به روش صحیح نیز آموزش داده شد.

اندازه گیری شیر مادر در روزهای ۷ و ۱۴ و یک هفته بعد از آخرین دوز دارو انجام شد. قبل از شروع درمان، روز ۱۴ و یک

هفته بعد از درمان نمونه خون مادر از نظر اندازه گیری پرولاکتین گرفته شد و پرولاکتین قبل، حین و بعد از درمان با هم مقایسه شد. در مورد عوارض دارویی به مادران توضیح داده شد و از آنها خواسته شد که در صورت بروز هر کدام از عوارض دارویی مثل خشکی دهان، اسهال، تهوع، شکم درد، سردرد، احتباس ادرار، لرزش اندامها و هر عارضه دیگر اطلاع دهند. افراد مورد مطالعه و گروه پرسشگر که نتیجه را بررسی می کردند، هیچ کدام از نوع داروی مصرف شده اطلاع نداشتند. نتایج کار با نرم افزار SPSS و با تستهای مجذور کای و T-test بررسی شد.

یافته ها

در دو گروه تفاوتی از نظر سن مادر و سن حاملگی موقع تولد نوزاد و تعداد زایمان و سن نوزاد موقع مراجعه و شروع مطالعه موجود نداشت. (جدول ۱)

مقدار متوسط شیر مادر روز قبل از شروع درمان (۲۴ ساعت قبل از شروع درمان) در گروه Domperidone $87/4 \pm 92/8$ cc و در گروه شاهد $53/3 \pm 68/2$ cc بود ($P=0/06$) مقدار متوسط

شیر در روز ۷ در گروه Domperidone $97/5 \pm 142/2$ cc و در گروه شاهد $58/1 \pm 76/1$ cc بود ($P=0/08$) در روز ۱۴ مقدار متوسط شیر در گروه Domperidone $107/2 \pm 154/6$ cc و در گروه شاهد $55/1 \pm 70/2$ cc بود. ($P=0/01$)

یک هفته بعد از درمان مقدار متوسط شیر در گروه Domperidone $99/6 \pm 104/3$ cc و در گروه شاهد $68/2 \pm 69/2$ cc بود. ($P=0/04$) (جدول ۲)

پرولاکتین اولیه روز قبل از درمان در گروه Domperidone $112/9$ ng/ml و در گروه شاهد، $114/1$ ng/ml بود ($P=0/07$) و در گروه Domperidone افزایش چشمگیری در میزان پرولاکتین دیده شد. بطوری که سطح پرولاکتین در گروه Domperidone $229/3$ ng/ml و گروه شاهد $118/1$ ng/ml بود. ($P=0/04$) و این میزان یک هفته بعد از اتمام درمان دوباره به حد قبل از درمان رسید. در گروه Domperidone $113/7$ ng/ml و در گروه شاهد، $117/4$ ng/ml بود. ($P=0/1$) (جدول ۳)

هیچکدام از افراد مورد مطالعه در دو گروه دچار عارضه دارویی نشدند.

جدول شماره ۱: مشخصات دموگرافیک دو گروه Domperidone و پلاسبو

P	گروه پلاسبو	گروه Domperidone	
0/4	35 ± 4/5	34 ± 8/7	سن مادر *
0/09	39 ± 1/8	37 ± 2	سن حاملگی (موقع تولد) *
0/06	3 ± 1/8	2 ± 1/6	تعداد زایمان مادر *
0/7	4 ± 1/9	3 ± 2/6	سن نوزاد (موقع مراجعه) *
0/9	11 (45/9)	10 (41/7)	جنس
0/6	13 (54/1)	14 (58/3)	
0/05	10 (41/7)	8 (33/3)	میزان سواد مادر
0/07	14 (58/3)	16 (66/6)	زیر دیپلم ** بالای دیپلم **

* میانگین ± انحراف معیار ** تعداد (%)

جدول شماره ۲: افزایش شیر مادر در دو گروه Domperidone و پلاسبو

میزان ترشح شیر گروه	روز قبل از درمان	روز ۷ درمان	روز ۱۴ درمان	هفته بعد از درمان
Domperidone *	۹۲/۸ ± ۸۷/۴	۱۴۲ ± ۹۷/۵	۱۵۴/۶ ± ۱۰۷/۲	۱۰۴/۳ ± ۹۹/۶
* پلاسبو	۶۸/۲ ± ۵۳/۳	۷۶/۱ ± ۵۸	۷۰/۲ ± ۵۵/۱	۶۹/۲ ± ۶۸
P value	۰/۰۶	۰/۰۰۸	۰/۰۰۱	۰/۰۴

داده ها بر حسب ml می باشد * میانگین ± انحراف معیار

جدول شماره ۳: تغییرات سطح پرولاکتین سرم مادر در دو گروه Domperidone و پلاسبو

پرولاکتین گروه	روز قبل از درمان	روز ۱۴ درمان	هفته بعد از درمان
Domperidone*	۱۱۹ ± ۳۲/۱	۲۲۵ ± ۶۵/۴	۱۱۳ ± ۳۵/۴
* پلاسبو	۱۱۶ ± ۲۵/۲	۱۱۶ ± ۴۵/۸	۱۱۷ ± ۱۵/۶
P value	۰/۰۷	۰/۰۰۴	۰/۱

داده ها بر حسب ng/ml می باشد * میانگین ± انحراف معیار

بحث

نتایج مطالعه نشان داد که تجویز Domperidone به مدت دو هفته بطور معنی دار باعث افزایش شیر مادر می شود (در گروه Domperidone ۱۰۷/۲cc ± ۱۵۴/۶ در مقایسه با گروه شاهد ۷۰/۲ ± ۵۵/۱cc) همچنین این دارو باعث افزایش سطح پرولاکتین خون مادران مورد مطالعه گردید بطوری که سطح پرولاکتین در گروه Domperidone ۲۲۹/۳ ng/ml و گروه شاهد ۱۱۸/۱ ng/ml بود (P=۰/۰۰۴).

در بیمارانی که به علت تهوع و استفراغ تحت درمان با این دارو بودند، افزایش پرولاکتین سرم و ترشح شیر به صورت عارضه دارویی مشاهده شد.^(۱۹و۱۵) نظر به اهمیت شیر مادر و اینکه اکنون تمایل مادران به تغذیه کودکانشان با شیر مادر بیشتر شده است. داروها و روشهای زیادی جهت افزایش شیر مادر انجام گرفته است. در این مطالعه زنانی که Domperidone دریافت داشتند روز بعد از درمان ترشح شیر شروع به افزایش کرد و تا پایان درمان ادامه داشت و این مسئله با اندازه گیری میزان شیر دوشیده شده توسط مادر و آرام شدن و به خواب رفتن کودک شیرخوار تایید شد. از طرفی اندازه گیری

پرولاکتین سرم که در روز قبل از درمان و دو هفته بعد از درمان انجام شد، نشانگر صحت این موضوع است. از طرفی مادران استفاده کننده از دارو دچار عارضه نشده و مشکل خاصی نداشتند.

در مطالعاتی که قبلا در این مورد صورت گرفته مقدار ترشح این دارو بر خلاف متوکلوپرامید در شیر مادر به علت باند شدن با پروتئین مخصوص (بیش از ۹۰٪) و وزن مولکولی بالای آن بسیار ناچیز بوده است.^(۲۱و۲۰و۱۴و۱۲و۸) در همین رابطه در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۱ صورت گرفت مقدار داروی Domperidone خورده شده توسط نوزاد کمتر از ۰/۲ با ۱۵۰ ml/kg شیر دریافتی نوزاد، در ۲۴ ساعت گزارش شده است.^(۱۷) در مطالعه انجام شده در سال ۲۰۰۲ همچنین دیده شد که عبور Domperidone از سد خونی مغزی مادر نیز ناچیز است بنابراین سمیت کمتری نسبت به داروهای مشابه دارد.^(۲۰)

یکی از مزایای دارو اثر سریع آن است. در یک مطالعه دیده شد که ۲ ساعت بعد از مصرف خوراکی ۲۰ mg دارو پرولاکتین سرم به ۲۵۵ ng/ml رسید در صورتی که با پلاسبو

در راستای افزایش پرولاکتین نیز مطالعه ای در سال ۲۰۰۰ روی افراد غیرحامله انجام شد و افزایش پرولاکتین سرم با Domperidone بیشتر از متوکلوپرامید گزارش شد.^(۱۴)

در رابطه با عوارض این دارو مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۰ انجام شد عارضه اکستراپرامیدال با این دارو نسبت به متوکلوپرامید کمتر بود.^(۸) و برعکس در مطالعه انجام شده دیگری دیده شد که عوارض Domperidone از Cisapride بیشتر بود ولی اثر یکسانی داشتند.^(۱۸)

مطالعه حاضر نشان داد که Domperidone داروی موثر بر افزایش شیر و دارویی کم عارضه است و می تواند در مادرانی که ترشح شیر در آنها کم است مورد استفاده قرار گیرد.

سپاسگزاری

بدینوسیله از زحمات پرسنل مرکز بهداشت شهرستان مهریز تشکر می شود.

میزان پرولاکتین ۱۵۰ ng/ml بود. و میزان افزایش پرولاکتین با Domperidone بیشتر از افزایش با متوکلوپرامید و سوالپراید بود.^(۱۵،۱۸ و ۲۱) در سال ۲۰۰۶ مطالعه ای انجام شد که مشابه مطالعه حاضر اثر Domperidone را با پلاسبو در مورد افزایش شیر مادر مقایسه کرد، با این تفاوت که در آن مطالعه کودکان مورد بررسی نارس (کمتر از ۳۱ هفته) بودند. همچنین میزان پرولاکتین خون، چربی و کربوهیدرات شیر را نیز اندازه گیری کردند که افزایش شیر مادر و مواد غذایی آن با درمان Domperidone گزارش شد.^(۱۵،۱۹) در مطالعه مشابه دیگری در کودکان نارس در سال ۲۰۰۲، افزایش شیرمادر با مصرف داروی Domperidone توسط مادران دارای کودک نارس که مجبور به دوشیدن شیر برای تغذیه نوزادانشان بودند، گزارش شد.^(۱۱) Knoppert نیز در مطالعه ای مشابه مطالعه فعلی گزارش کرد که Domperidone باعث افزایش شیر در مادران دارای نوزاد نارس که مجبور به دوشیدن شیر جهت تغذیه نوزاد خود بودند شده بود.^(۱۷)

References

1. Neville MC (Anatomy and physiology of lactation) Noryh Am 2001; 48 (1):13 – 34.
2. American academy of Pediatrics, Work Group on breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 1997; 100:1035-1039.
3. Hylander MA, Strobino DM. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. PediAtrics 1998; 112 (3):38.
4. Canadian Pediatrics Society clinical practice guideline: nutrition for healthy term infants. PAediAtr Child HeAlth 1998; 3:109-112.
5. Edmond KM, Zandoh C, Quigley MA, et al. Delayed breastfeeding Initiation Increases Risk of Neonatal Mortality, Pediatrics 2006; 117 (3): e380-e386.
6. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. Pediatrics 1999; 103:1150-1157.

7. Tudehope DI, Steer PA. Which milk for preterm infant? *J Pediatr Child Health* 1996; 32:275-277.
8. Hansen WF, McAndrew S, Harris K, et al. Metoclopramide effect on breastfeeding the preterm infant: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005 Feb; 105(2):383-139.
9. Ogra PL, Rassin DK. Human breast milk. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 4th ed. Philadelphia: Wb Saunders; 1995: 108-139.
10. Barone JA. Domperidone: a peripherally acting dopamine₂-receptor antagonist. *Ann Pharmacother.* 1999; 33(4):429-440.
11. Scariati PD, Grummer-Strawn LM, Fein SB. A longitudinal analysis of infant morbidity and the extent of breastfeeding in the United States. *Pediatrics* 1997; 99(6):E5.
12. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998; 102(3):E38.
13. Micheal P, Phafm CD. Galactogogus: medication that induce lactation. *J Human lact* 2002; 18: 274-279.
14. Zavitsanos AP, MacDonald C, Bassoo E, et al. Determination of domperidone in human serum and human breast milk by high-performance liquid chromatography-electrospray mass spectrometry. *J Chromatograph* 1999; 730:9-24.
15. Brown TE, Fernandes PA, Grant LJ, et al. Effect of parity on pituitary prolactin response to metoclopramide and domperidon. *J Soc Gynecol Investig.*2000; 7(1): 65-69.
16. Campbell-Yeo ML, Allen AC, Joseph KS, et al. A double blind placebo controlled trial examining the effect of domperidone on the composition of breast milk. *BMC pregnancy childbirth* 2006; 23: 6 – 17.
17. 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. *CMAJ.* 2001; 164 (1): 17 – 21.
18. Drolet B, Rousseau G, Daleau P, et al. Domperidone should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Circulation* 2000; 102:1883.
19. Gabay MP. Galactogogues: medications that induce lactation. *J Hum Lact.* 2002 Aug;18(3):274-279

20. 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. *CMAJ*. 2001 Jan 9; 164(1):17-21.
21. Nguyen J, Sibille G, Cazassus F, et al. Acute extrapyramidal manifestations caused by domperidone. *Arch Pediatr*. 2000; 7(10):1131-1132.

Comparison of effect of Domperidone and placebo on human milk production

Sekhvat L, MD*; Zare F, MD*; Akhavan Karbasi S, MD**

Background: Lactation failing is one of the leads to infants weight loss and illness. Vary degree of success have been reported with many strategies to increase milk production when it is failed. This study was investigated the effect of Domperidone in augmentation milk production

Materials and Methods: In a double blind placebo controlled trial 48 mothers that their infants were under grow square and it was due to mothers milk not enough, randomly was divided to two groups : 24 received Domperidone 10mg TDS orally for 14 days and 24 received placebo (the same shape) TDS orally for 14 days. Milk volume was measured the day before study on day 7, 14 and one week after study; and serum prolactin level was measured the day before study, day 14 and one week after the study. SPSS 11.5 software was used to analyze the results with Q square test and T student test; and $P < 0.05$ was significantly difference.

Results: Data obtained from two group of study indicated treatment with Domperidone increased the volume of milk amount 48.5 ml compared 8 ml in treatment with placebo. ($P = 0.008$) also serum prolactin was raised 116.4 ng/ml in Domperidone group compared with 4ng/ml in placebo group ($P = 0.001$)

Discussion: Domperidone is an effective drug in milk production increasing and serum prolactin.

KEY WORDS: Human milk, Serum prolactin, Domperidone

*Dept of Midwifery and Genicology, Faculty of Medicine, Shahid Sadooghi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran.

**Dept of Pediatrics, Faculty of Medicine, Shahid Sadooghi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran.