



Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego **dotyczące** zastosowania suplementacji kwasem dokozaheksaenowym w profilaktyce porodu przedwczesnego

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w składzie:

- **prof. dr hab. Romuald Dębski**
– Warszawa
- **prof. dr hab. Agata Karowicz-Bilińska**
– Łódź
- **prof. dr hab. Przemysław Oszukowski**
– Łódź
- **prof. dr hab. Tomasz Paszkowski**
– Lublin
- **prof. dr hab. Marek Spaczyński**
– Poznań

na posiedzeniu w dniu 14.02.2014 r. dokonał przeglądu aktualnego stanu wiedzy na temat zastosowania suplementacji kwasem dokozaheksaenowym w prewencji porodu przedwczesnego.

Odsetek wcześniactwa zawiera się w różnych krajach w przedziale od 4% do 13%. W Polsce odsetek wynosi aktualnie 7,1% co oznacza, że w ciągu jednego dnia rodzi się w naszym kraju ok. 70 wcześniaków. Globalna częstość porodów przedwczesnych utrzymuje się na przestrzeni ostatnich lat na podobnym poziomie, pomimo podejmowania licznych działań mających na celu jej obniżenie. Wcześniactwo jest przyczyną aż 70% zgonów noworodków, u których nie stwierdzono wad wrodzonych. Poród przedwczesny jest także bardzo istotnym czynnikiem ryzyka dużego stopnia niepełnosprawności – dotyczy ona nawet do 50% wcześniaków. Należy również pamiętać, że poza skutkami doraźnymi z porodem przedwczesnym wiążą się również skutki dłu-

gotrwałe, do których zaliczyć można problemy psychologiczne, społeczne, rodzinne i zdrowotne. Ważną rolę odgrywa również czynnik ekonomiczny. Biorąc pod uwagę niezmiernie wysoką częstość występowania porodu przedwczesnego oraz związane z nim doraźne i długotrwałe powikłania, w pełni uzasadnione jest stwierdzenie, że poród przedwczesny jest największym wyzwaniem współczesnej medycyny perinatalnej. Ze względu na niewystarczającą skuteczność metod stosowanych w leczeniu porodu przedwczesnego należy poświęcić szczególną uwagę profilaktyce tego powikłania ciąży [1].

Ostatnie lata przynoszą rosnącą liczbę dowodów na skuteczność suplementacji kwasem dokozaheksaenowym (DHA) w prewencji porodu przedwczesnego.

Zainteresowanie rolą kwasów omega-3 w profilaktyce porodu przedwczesnego sięgają lat czterdziestych ubiegłego stulecia, kiedy to zaobserwowano zmniejszoną o 20% częstość porodów przedwczesnych u mieszkanki Londynu, które podczas ciąży przyjmowały olej z wątroby halibuta [2]. Później zauważono, że na należących do terytorium Danii Wyspach Owczych, częstość urodzeń dzieci poniżej 2500 g była 1,7 razy niższa niż na pozostałym terytorium Danii (odpowiednio 3,5% vs 5,9%). Wiązało się to z wyższą o średnio 200 g masą urodzeniową noworodków i zniwelowaniem dłuższym czasem trwania ciąży. Obserwacje te powiązane z różnicami w nawykach dietetycznych porównywanych populacji kobiet ciężarnych szczególnie w zakresie spożywania ryb [3]. W badaniu interwencyjnym porównano skuteczność stosowania oleju rybiego (2,7g kwasów omega-3 w tym 920 mg DHA), oliwy z oliwek (4g) i placebo. U pacjentek przyjmujących olej rybi uzyskano wydłużenie czasu trwania ciąży średnio o 4 dni i zwiększenie o 107 g masy urodzeniowej w stosunku do grupy suplementowanej za pomocą oliwy z oliwek [4,5]. Wyniki te dały początek innym zaprojektowanym na szerszą skalę badaniom z zastosowaniem różnych dawek kwasów omega-3.

Po ponad 30 latach badań nad wpływem kwasów omega-3 na przebieg ciąży i rozwój płodu, stan naszej wiedzy na ten temat jest znacznie bogatszy [6]. Badanie kohortowe opublikowane w roku 2002 wykazało, iż u kobiet, które nie jadły ryb we wczesnej ciąży poród przedwczesny występował u 7,1%, a u tych, które spożywały ryby minimum raz na tydzień tylko u 1,9% [7].

Van Eidsen i wsp. wykazali znaczenie proporcji między kwasami omega-3 i omega-6 u kobiet ciężarnych. Im była ona większa na korzyść kwasów omega-6, tym wyższe było ryzyko urodzenia dziecka z niską masą urodzeniową [8].

W randomizowanym badaniu oceniającym wpływ suplementacji DHA w trzecim trymestrze ciąży na czas jej trwania i stwierdzono znamienne wydłużenie czasu trwania ciąży (średnio o 6 dni) w przypadkach z suplementacją [9]. Wyniki tego badania potwierdzono w ramach opublikowanej przed 7 laty metaanalizy obejmującej ponad 2700 kobiet [10]. Również najnowsza metaanaliza z roku 2011 potwierdza tezę, iż suplementacja DHA znamienne wydłuża czas trwania ciąży (średnio o 4,5 dnia) i zwiększa ciężar urodzeniowy (średnio o 71 g) [6].

Nie wszystkie poświęcone temu tematowi badania potwierdziły korzystny efekt suplementacji DHA na ryzyko porodu przedwczesnego, co wydaje się być związane z heterogennością badanych populacji np. w zakresie wyjściowego poziomu DHA i poziomu ryzyka porodu przedwczesnego [11, 12].

Najnowsze publikacje wskazują na to, że najważniejszą korzyścią kliniczną suplementowania kobiet ciężarnych DHA jest zmniejszenie ryzyka porodów przedwczesnych przed 34 tygodniem ciąży [13].

W amerykańskim badaniu kohortowym określono współzależność między spożyciem kwasów omega-3, a masą urodzeniową noworodka. Okazało się, że kobiety z najwyższego kwartyla spożycia omega-3 pochodzenia rybiego rodziły dzieci z masą urodzeniową średnio o 94 g wyższą w porównaniu z najniższym kwartyłem [14].

Kesmodel i wsp. w badaniu obejmującym ponad 9 tys. ciężarnych nie stwierdzili korelacji między spożyciem kwasów omega-3 a występowaniem nadciśnienia w ciąży, IUGR, porodu przedwczesnego czy też porodu po terminie [15].

Trwa dyskusja nad potencjalnym mechanizmem prewencyjnego działania kwasów omega-3 w odniesieniu do ryzyka porodu przedwczesnego. Związki te mogą wpływać na przedłużenie czasu trwania ciąży poprzez hamowanie produkcji prostaglandyn F_2 i E_2 oraz poprzez produkcję miorelaksacyjnych prostacyklin PGI_2 oraz PGI_3 [5]. Innym mechanizmem może być działanie przeciwskurczowe na mięśniówkę macicy przez stabilizację błon komórkowych oraz aktywność kanałów jonowych, podobnie do mechanizmu antyarytmicznego w mięśniu sercowym [16]. Rozważa się także działanie immunomodulujące i przeciwzapalne [17].

Kwestią o bardzo dużym znaczeniu praktycznym jest określenie minimalnej skutecznej dawki DHA w prewencji porodu przedwczesnego. Badania randomizowane wykazały skuteczność przyjmowania DHA w dawce od 800 do 1200 mg w prewencji porodu przedwczesnego w grupie wysokiego ryzyka tego powikłania [18]. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne w swoim stanowisku z roku 2010 zarekomendowało, by kobiety w ciąży o wysokim ryzyku porodu przedwczesnego przyjmowały 1000 mg DHA dziennie [19].

W ostatnich kilkunastu miesiącach ukazało się szereg niezwykle interesujących doniesień naukowych z ośrodka w Kansas (USA) dotyczących roli DHA w prewencji związanych z ciążą powikłań zarówno matczyńskich jak i płodowych. Badania te w znacznej mierze wyjaśniają wiele spośród kontrowersji i niejasności wynikających ze starszych publikacji temu problemowi poświęconych a szczególnie w odniesieniu do minimalnie skutecznej dawki DHA w prewencji porodu przedwczesnego. Carlson i wsp. opublikowali w lutym 2013 przełomowe badanie wskazujące na skuteczność dawki 600 mg DHA w prewencji porodu przedwczesnego w populacji zdrowych ciężarnych w ciąży pojedynczej o niskim ryzyku przedwczesnego jej zakończenia [13]. W badaniu tym wykazano, iż dawka 600 mg DHA stosowana w drugiej połowie ciąży znamienne wpływa na zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego (0,6% w grupie DHA vs 4,8% w grupie placebo). W grupie suplementowanej DHA zaobserwowano ponadto dłuższy czas trwania ciąży, większy obwód głowy, ciężar urodzeniowy oraz długość ciała noworodków. W grupie tej zaobserwowano również krótszy czas przebywania w szpitalu noworodków urodzonych przedwcześnie o około miesiąc.

Metaanaliza wyników badań zespołu Makrides opublikowanych w roku 2010 [18] i rezultatów opublikowanych przez zespół Carlson w roku ubiegłym [13], wykazała na łącznej populacji 2700 kobiet w ciąży niskiego ryzyka porodu przedwczesnego, że protekcyjny wpływ suplementacji DHA dotyczy tylko porodów przed ukończeniem 34 tygodnia ciąży przy zastosowaniu dawek DHA w wysokości co najmniej 600 mg.

Przedmiotem kontrowersji jest znaczenie źródła pochodzenia substancji czynnej w preparatach zawierających DHA. Jakkolwiek literatura przedmiotu zawiera sugestie co do korzystniejszego profilu bezpieczeństwa toksykologicznego i tolerancji DHA pochodzącego z alg w porównaniu z substancją uzyskiwaną z oleju rybiego, brak analiz porównawczych, których wyniki potwierdzałyby tę tezę. Wśród cytowanych powyżej badań dowodzących skuteczności DHA w profilaktyce porodu przedwczesnego znajdują się takie, w ramach których używano preparatów z substancją czynną pochodzenia algowego jak również takie gdzie źródłem pochodzenia DHA w preparacie do suplementacji był olej rybi.

Niedawno ukazała się praca autorów włoskich dostarczająca bardzo zachęcających wyników w kontekście prewencji porodu przedwczesnego w rezultacie suplementacji DHA drogą pochwową [20]. Badanie to miało charakter randomizowany z podwójnie ślepą próbą i kontrolą za pomocą placebo. Populację badania stanowiły kobiety z wysokim ryzykiem porodu przedwczesnego, u których stosowano dopochwowo 1 g DHA lub placebo od 21 do 37 tyg. ciąży. W grupie z suplementacją DHA stwierdzono znamienne wydłużenie czasu trwania ciąży (38,6 vs 37,6) oraz istotnie wyższą masę urodzeniową płodu (3008 g vs 2699 g). Wyniki tego badania sugerują nowe perspektywy klinicznych zastosowań suplementacji kwasem dokozaheksaenowym jako strategii prewencyjnej przy zagrożeniu porodem przedwczesnym.

Nawet najbardziej dotychczas sceptycznie do tej kwestii nastawieni położnicy coraz powszechniej dostrzegają siłę naukowych argumentów przemawiających za klinicznymi korzyściami suplementowania kobiet w ciąży odpowiednimi dawkami DHA. W świetle obecnego stanu wiedzy DHA to jedyny suplement diety o udowodnionej skuteczności w prewencji porodu przed-

wczesnego. Szacuje się, że gdyby wszystkie kobiety w ciąży pojedynczej zamieszkujące Stany Zjednoczone otrzymywały przez 6 miesięcy suplementację DHA w dawce 600 mg, pozwoliłoby to na uniknięcie ok 156 tys. porodów przed 34 tygodniem ciąży, co po uwzględnieniu kosztów takiej suplementacji przyniosłoby oszczędności dla systemu ochrony zdrowia w wysokości ponad 18 miliardów dolarów [13]. Szczególne znaczenie ma stosowanie takiej suplementacji w populacjach o niskim spożyciu pokarmów stanowiących główne dietetyczne źródło długołańcuchowych kwasów omega-3 tj. tłustych ryb morskich. U kobiet polskich, we wszystkich województwach, spożycie ryb jest znacznie poniżej zalecanej wartości, wynosząc średnio 15 g (zalecane spożycie to 30 g) [19]. W związku z powyższym twarde dowody na skuteczność suplementowania w ciąży kwasem dokozaheksaenowym w zapobieganiu wcześniactwu powinny w szczególności sposób przekonywać do stosowania tej metody prewencji w populacji kobiet polskich.

Powyższy przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat zastosowania suplementacji kwasem dokozaheksaenowym w prewencji porodu przedwczesnego skłania do następujących wniosków i zaleceń:

1. Istnieją dowody na najwyższym poziomie wiarygodności (IA) przemawiające za skutecznością DHA w zmniejszaniu ryzyka przedwczesnego zakończenia ciąży szczególnie przed 34 tygodniem jej trwania.
2. Ze względu na niski poziom spożycia w naszym kraju pokarmów stanowiących naturalne źródło kwasów omega-3, u kobiet w ciąży z populacji niskiego ryzyka porodu przedwczesnego należy rozważyć stosowanie przez cały okres ciąży DHA w dawce nie mniejszej niż 600 mg dziennie.
3. Kobiety w ciąży o wysokim ryzyku porodu przedwczesnego powinny przyjmować co najmniej 1000 mg DHA dziennie przez całą ciążę.

8. van Eijsden M, Hornstra G, van der Wal MF, [et al.]. Maternal n-3, n-6, and trans fatty acid profile early in pregnancy and term birth weight: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2008, 87 (4), 887-895.
9. Smuts CM, Huang M, Mundy D, [et al.]. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003, 101 (3), 469-479.
10. Secher NJ. Does fish oil prevent preterm birth? *J Perinat Med*. 2007, 35 (1), S25-27.
11. Szajewska H, Horvath A, Koletzko B. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2006, 83 (6), 1337-1344.
12. Horvath A, Koletzko B, Szajewska H. Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr*. 2007, 98 (2), 253-259.
13. Carlson SE, Colombo J, Gajewski BJ, [et al.]. DHA supplementation and pregnancy outcomes. *Am J Clin Nutr* 2013, 97 (4), 808-815.
14. Oken E, Kleinman KP, Olsen SF, [et al.]. Associations of seafood and elongated n-3 fatty acid intake with fetal growth and length of gestation: results from a US pregnancy cohort. *Am J Epidemiol*. 2004, 160 (8), 774-783.
15. Kesmodel U, Olsen SF, Salvig JD. Marine n-3 fatty acid and calcium intake in relation to pregnancy induced hypertension, intrauterine growth retardation, and preterm delivery. A case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997, 76 (1), 38-44.
16. Olsen SF. Is supplementation with marine omega-3 fatty acids during pregnancy a useful tool in the prevention of preterm birth? *Clin Obstet Gynecol*. 2004, 47 (4), 768-774; 881-882.
17. Yamashita A, Kawana K, Tomio K, [et al.]. Increased tissue level of omega-3 polyunsaturated fatty acids prevents pathological preterm birth. *Sci Rep*. 2013, 3 (3113), DOI: 10.1038/srep03113
18. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, [et al.]. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010, 304 (15), 1675-1683.
19. Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania kwasów omega-3 w położnictwie. *Ginekol Pol*. 2010, 81 (6), 467-469.
20. Giorlandino C, Giannarelli D. Effect of vaginally administered DHA fatty acids on pregnancy outcome in high risk pregnancies for preterm delivery: a double blinded randomized controlled trial. *J Prenat Med*. 2013, 7 (3), 42-45.

Piśmiennictwo

1. Bręborowicz G.H, Paszkowski T (red.) Poród Przedwczesny. Poznań: Ośrodek Wydawnictw Naukowych. 2006.
2. People's League of Health. The nutrition of expectant and nursing mothers in relation to maternal and infant mortality and morbidity. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1946, 53 (6), 498-509.
3. Olsen SF, Joensen HD. High liveborn birth weights in the Faroes: a comparison between birth weights in the Faroes and in Denmark. *J Epidemiol Comm Health*. 1985, 39, 27-32.
4. Olsen SF, Secher NJ. A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and pre-eclampsia: indications from a 50-year-old controlled trial. *Br J Nutr*. 1990, 64 (3), 599-609.
5. Olsen SF, Sorensen JD, Secher NJ, [et al.]. Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet*. 1992, 339 (8800), 1003-1007.
6. Salvig JD, Lamont RF. Evidence regarding an effect of marine n-3 fatty acids on preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011, 90 (1), 825-838.
7. Olsen SF, Secher NJ. Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *BMJ*. 2002, 324 (7325), 447.