

Kardiomiopatia połogowa – wciąż niepoznana

Aktualny stan wiedzy

Peripartum cardiomyopathy – still unknown. Current state of knowledge

Kiet Anh Nguyen¹, Kamila Gniady¹, Małgorzata Lelonek² 

¹Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Kardiologii Nieinwazyjnej Katedry Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Kardiomiopatię połogową (PPCM) definiuje się jako idiopatyczną kardiomiopatię, która występuje pod koniec ciąży lub w pierwszych kilku miesiącach po porodzie z objawami niewydolności serca (HF) wtórnie do zaburzeń czynności lewej komory i jednocześnie nie stwierdza się żadnej innej przyczyny tego stanu. Patomechanizm choroby nie został w pełni poznany, natomiast prawdopodobnie opiera się na działaniu złożonych czynników. Przebieg kliniczny PPCM jest zróżnicowany: od zagrażającej życiu ostrej HF po łagodne objawy naśladujące dolegliwości charakterystyczne dla okresu okołoporodowego. W Europie PPCM jest dość rzadką chorobą, natomiast są rejony, gdzie występuje z częstością 1/300 przypadków (Haiti). Leczenie PPCM jest podobne jak dla HF z obniżoną frakcją wyrzutową, jednak ważne jest wykluczenie leków o działaniu teratogennym w trakcie trwania ciąży. Włączanie bromokryptyny do terapii PPCM wydaje się zasadne i w niektórych przypadkach poprawia rokowanie.

Słowa kluczowe: kardiomiopatia połogowa, PPCM, niewydolność serca, ciąża, bromokryptyna

Folia Cardiologica 2019; 14, 3: 305–314

Wstęp

Pierwsze doniesienia na temat kardiomiopatii połogowej (PPCM, *peripartum cardiomyopathy*) miały miejsce jeszcze w połowie XIX wieku, kiedy to Virchow i wsp. [1] opisali szereg przypadków sekcji kobiet, które zmarły w czasie porodu. Wówczas badacze nie wiedzieli jeszcze z czym mają do czynienia, natomiast zauważyli, że u pacjentek występowało zwyrodnienie mięśnia sercowego. Minęło kolejnych kilkadziesiąt lat zanim w 1937 roku Gouley i wsp. [1] powiązali okres okołoporodowy z kardiomiopatią. W swojej pracy opisali przypadki 7 ciężarnych pacjentek z ostrą i często śmiertelną niewydolnością serca (HF, *heart failure*), z których 4 zmarły. Charakterystyczna dla każdego przypadku była rozstrzeniowa kardiomiopatia w późnym etapie ciąży,

która utrzymywała się także po porodzie. Podczas sekcji zmarłych pacjentek wykazano przerost mięśnia sercowego z obszarami ciężkiej martwicy i zwłóknień. W 1971 roku Demakis i Rahimtoola wraz ze swoim zespołem po raz pierwszy zastosowali termin PPCM [1, 2]. W kolejnych latach dzięki udoskonaleniu technik badawczych, między innymi echokardiografii, biologii molekularnej oraz odkryciu nowych biomarkerów, opracowano nowe kryteria dla PPCM. Niniejsza praca przedstawia aktualny stan wiedzy na temat PPCM.

Definicja PPCM

Wcześniejsza definicja PPCM została zmieniona przez *Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*

Tabela 1. Najważniejsze znane czynniki wywołujące kardiomiopatię płożową (PPCM, *peripartum cardiomyopathy*)

Patogeneza PPCM	Krótką charakterystyka
Czynniki genetyczne/środowiskowe	Dane epidemiologiczne na temat zwiększonej liczby przypadków PPCM na niektórych terenach i wśród wybranych grup etnicznych, zwłaszcza afrykańskich czy afroamerykańskich [3]. W niektórych pracach sugeruje się powiązanie z rodzinną kardiomiopatią rozstrzeniową [5, 6]
Czynniki infekcyjne/autoimmunologiczne	Udokumentowana obecność genu wirusowego w kardiomiocytach u kobiet z PPCM (31%) [7] Wzrost stężenia markerów zapalnych w PPCM: TNF- α , interferonu γ , interleukiny 6, CRP [8]
Czynniki związane z angiogenezą	Pod koniec ciąży łożysko zaczyna wydelać substancje antyangiogenne. W przypadku upośledzonego działania mechanizmów ochronnych serca przed czynnikami antyangiogennymi lub nadmiaru tych czynników dochodzi do subklinicznej dysfunkcji kardiomiocytów [8]
Czynniki związane z prolaktyną	Fizjologicznie prolaktyna pełni funkcję ochronną śródbłona i sprzyja angiogenezie, jednak w okresie zwiększonego stresu oksydacyjnego wywołanego ciążą może powstać jej krótsza forma działająca toksycznie na kardiomiocyty [9]

TNF- α (*tumor necrosis factor α*) – czynnik martwicy nowotworów α ; CRP (*C-reactive protein*) – białko C-reaktywne

w 2010 roku i pozostaje wciąż aktualna. Jest to idiopatyczna kardiomiopatia, która objawia się HF występującą wtórnie do zaburzeń czynności lewej komory i jednocześnie nie stwierdza się żadnej innej przyczyny HF. Występuje pod koniec ciąży lub w pierwszych kilku miesiącach po porodzie. Dla rozpoznania PPCM nie ma konieczności obligatoryjnego udokumentowania powiększenia wymiaru lewej komory, natomiast jej frakcja wyrzutowa powinna wynosić 45% lub mniej.

W celu postawienia diagnozy stosuje się rozpoznanie na drodze wykluczenia. W odróżnieniu od definicji z 2000 roku nie uwzględnia ona ścisłego przedziału czasowego wystąpienia choroby (wcześniej był to ostatni miesiąc ciąży do 5–6 mies. po porodzie) ani też konkretnych kryteriów echokardiograficznych (wcześniej: obniżenie frakcji wyrzutowej < 45% i frakcji skracania < 30% oraz powiększenie końcoworozkurczowego wymiaru jamy lewej komory > 2,7 cm/m² powierzchni ciała). Obecna definicja jest mniej restrykcyjna, dzięki czemu zmniejsza się ryzyko przeoczenia pacjentki z tą jednostką chorobową [3, 4].

Patogeneza

Prawdopodobnie mechanizm wywołujący PPCM jest złożony i dlatego nie istnieje jedna teoria wyjaśniająca jej rozwój. W piśmiennictwie podaje się wiele czynników biorących udział w rozwoju choroby. Kilka ważniejszych z nich przedstawiano w tabeli 1 [3, 5–9]. W niniejszej pracy opisano dwa patomechanizmy, co do których wydaje się, że mają największe znaczenie w PPCM [6].

Prolaktyna

Fizjologicznie prolaktyna o masie 23 kDa działa ochronnie na śródbłonek i sprzyja angiogenezie. W okresie stresu oksydacyjnego wywołanego na przykład ciążą może powstać

jej krótsza forma o masie 16 kDa, która wykazuje silne działanie kardiotoksyczne. STAT-3 jest białkiem, które odpowiada za ochronę mięśnia sercowego poprzez indukcję enzymów antyoksydacyjnych. Zaburzenie funkcji STAT-3 prowadzi do nasilenia stresu oksydacyjnego i aktywacji wielu enzymów, a w tym katepsyny D, która odpowiada za powstanie krótszej formy prolaktyny (16 kDa). Wykazano, że u kobiet chorujących na PPCM poziom ekspresji białka STAT-3 jest zmniejszony, a produkcja 16 kDa prolaktyny zwiększona [9]. Na podstawie tej wiedzy oparta jest jedna z nowych strategii leczenia PPCM. Polega ona na dodaniu inhibitora prolaktyny – bromokryptyny – do standardowej terapii HF. Obecnie efekty terapii są zadowalające, a w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2018 roku leczeniu bromokryptyną przypisano klasę zaleceń IIa przy poziomie wiarygodności danych C [10].

sFLT1

W początkowym okresie ciąży proces angiogenezy jest zwiększony, jednak tendencja ta zmienia się wraz z upływem czasu i w okresie okołoporodowym łożysko zaczyna wydelać substancje antyangiogenne. Należy do nich między innymi rozpuszczalna forma kinazy tyrozynowej 1 podobna do fms (sFLT1, *soluble fms-like tyrosine kinase-1*) [11]. W prawidłowo przebiegającej ciąży są to procesy fizjologiczne i nie powodują żadnych powikłań, jednak w warunkach patologicznych, kiedy sFLT1 jest wydzielana w nadmiarze lub gdy upośledzone są mechanizmy chroniące serce przed czynnikami antyangiogennymi, może dojść do subklinicznej dysfunkcji kardiomiocytów. Wykazano, że pacjentki z PPCM mają istotnie podwyższone stężenie sFLT1, a ponadto wielokrotna ciąża oraz stan przedrzucawkowy powodują zwiększenie wydzielania tego antyangiogenu. To może wyjaśniać przyczynę, z powodu której wieloródki oraz

kobiety ze stanem przedzruciawkowym częściej zapadają na PPCM [10]. Jedną z form terapii jaką zaproponowano w leczeniu PPCM opierała się na zwiększeniu procesu angiogenezy poprzez podawanie czynnika wzrostu śródbłonnki naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Dotychczasowe próby były przeprowadzane tylko na myszach, a wynik stosowania samego VEGF nie dał oczekiwanych rezultatów. Dopiero leczenie VEGF w połączeniu z bromokryptyną okazało się zadowalające [12].

Epidemiologia

Częstość występowania PPCM charakteryzuje znaczne zróżnicowanie geograficzne, a w wielu obszarach nie jest znana rzeczywista liczba przypadków i potrzebne są dalsze badania. Największe zagęszczenie rozpoznanych przypadków PPCM notuje się w Nigerii, 1:100 przypadków, oraz na Haiti — 1:300 przypadków. Dla porównania choroba dotyka 1:1000–1500 kobiet w Niemczech, 1:1000 w Republice Południowej Afryki (RPA) i 1:2500–4000 w Stanach Zjednoczonych [3, 10]. Z danych, jakie w 2010 roku przytoczyli Sliwa i wsp. [3] jasno wynika, że pochodzenia afrykańskie oraz afrykańsko-amerykańskie predysponuje do częstszego występowania PPCM, natomiast średni wiek zapadalności na PPCM wyniósł 27–33 lata w zależności od regionu. Co więcej, średnia wieku ujawnienia się choroby okazywała się wyższa w badaniach przeprowadzonych w ciągu ostatnich kilku lat w porównaniu ze starszymi publikacjami [3]. Ponadto wykazano także zwiększone występowanie PPCM na przestrzeni ostatnich lat — od 1/4350 kobiet w latach 1990–1993 do 1/1229 w latach 2000–2002. Zaobserwowana tendencja może mieć swoje uzasadnienie w postaci kilku czynników: późniejszy wiek zajścia w ciążę, wzrost liczby ciąż mnogich, rozwijający się dostęp do metod wspomaganego rozrodu czy zwiększenie rozpoznawalności PPCM [14].

Obraz kliniczny

Trudności związane z postawieniem właściwej diagnozy wiążą się z faktem, że obraz kliniczny PPCM może naśladować dolegliwości postrzegane jako typowe dla końcowego okresu ciąży lub wysiłku związanego z samym porodem. Nierzadko objawy nie mają dużego nasilenia, co dodatkowo utrudnia postawienie właściwego rozpoznania [3].

U zdecydowanej większości pacjentek objawy rozwijają się w pierwszych 4 miesiącach po porodzie (78%), a jedynie u 9% początek choroby następuje w ostatnim miesiącu ciąży. Pozostałe 13% przypadków dotyczy kobiet, u których choroba ujawniła się wcześniej niż na miesiąc przed porodem lub później niż 4 miesiące po porodzie [3].

Do typowych objawów należą: duszność, obrzęki kończyn dolnych, *orthopnoë*, zmęczenie, ból w klatce

piersiowej, zmniejszona tolerancja wysiłku i kołatania serca. W Patel i wsp. [14] w swojej pracy z 2015 roku wyodrębnili 19 szwedzkich pacjentek (wg kryteriów ESC z 2010 r.), by określić, jakie objawy występują najczęściej w PPCM. Udało się ustalić, że wszystkie badane zgłaszały więcej niż jeden objaw. Najczęstszymi dolegliwościami były: duszność (18/19), retencja płynów (15/19), nadmierna męczliwość (14/19), uporczywy kaszel (8/19). W badaniu zwrócono uwagę także na objawy psychiczne: spośród 19 kobiet jedenaście zgłosiło przynajmniej jeden z następujących symptomów: uczucie nieuniknionej śmierci (7), odczuwanie paniki (5), niepokoju (5) lub strachu (3) [14].

Diagnostyka PPCM

Rozpoznanie PPCM jest ustalane na podstawie wykluczenia innych przyczyn HF [15]. Chorobę należy podejrzewać u wszystkich kobiet w okresie okołoporodowym z objawami HF lub u których następuje opóźnienie w powrocie do stanu zdrowia sprzed ciąży [16]. Dwa kluczowe badania, które muszą zostać wykonane przy podejrzeniu PPCM to echokardiografia oraz pomiar stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) lub peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*). Jeśli frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) wyniesie 45% lub mniej lub stężenie peptydów natriuretycznych będzie podwyższone, konieczne są dalsze badania w kierunku PPCM [12]. Do badań przydatnych w postawieniu diagnozy należą: badanie radiologiczne klatki piersiowej (może pokazać powiększenie sylwetki serca, cechy zastoiny w krążeniu małym i wysięku opłucnowego), elektrokardiografia (cechy przeciążenia lewej komory, niespecyficzne zmiany w odcinkach ST, wydłużony odstęp QT czy szerokie zespoły QRS). Dodatkowo można wykonać rezonans magnetyczny jako uzupełnienie echokardiografii [17] i biopsję mięśnia sercowego przy podejrzeniu HF o etiologii infekcyjnej [16].

Ponadto, obiecujące jest zastosowanie nowo odkrytych biomarkerów u kobiet chorujących na PPCM pomocne w diagnostyce różnicowej. Wybrane z nich przedstawiono w tabeli 2 [8, 18, 19].

Leczenie

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESC z 2018 roku leczenie, jakie powinno być wdrożone w przypadku PPCM, nie odbiega od zaleceń stosowanych w ostrej HF, wstrząsie kardiogennym czy przewlekłej HF o innej etiologii. Istotne jest, aby wykluczyć leki, które mogą mieć szkodliwy wpływ na rozwijający się płód lub mające przeciwwskazania w trakcie karmienia piersią (inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany, antagoniści receptora dla angiotensyny II i inhibitory

Tabela 2. Wybrane potencjalne markery w kardiomiopatii płożowej (na podstawie [8, 18, 19])

Nazwa markera	Stężenie w PPCM
mikro-RNA 146	Wzrost
Komórki śródbłonna oraz mikrocząsteczki monocytów	Zwiększona ilość w krwi krążącej
sFLT1	Wzrost w późnej ciąży, ale bardzo szybkie obniżenie po porodzie (trudność w wyznaczeniu wartości progowej)
Czynniki zapalne: CRP, TNF- α , interferon γ , interleukina 6	Wzrost
Prolaktyna 16 kDa	Wzrost
Katepsyna D	Wzrost
Relaksyna 2	Obniżenie (trudność w wyznaczeniu wartości progowych)
Oksydowane LDL	Wzrost
TGF- β_1	Obniżenie

PPCM (*peripartum cardiomyopathy*) – kardiomiopatia płożowa; sFLT1 (*soluble fms-like tyrosine kinase-1*) – rozpuszczalna forma kinazy tyrozynowej 1 podobna do fms; CRP (*C-reactive protein*) – białko C-reaktywne; TNF- α (*tumor necrosis factor α*) – czynnik martwicy nowotworów α ; LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteina o niskiej gęstości; TGF- β_1 (*transforming growth factor β_1*) – transformujący czynnik wzrostu β_1

neprylizyny (ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*), leki oszczędzające potas, warfaryna, iwabradyna [15]. Wybrane leki wraz z przeciwwskazaniami przedstawiono w tabeli 3 [15, 16]. Opieka nad ciężarną z PPCM powinna łączyć nadzór lekarza kardiologa oraz położnika, a możliwe powikłania wynikające dla płodu należy obserwować w ultrasonografii (USG) [3].

Ciąża u pacjentki z chorobą sercowo-naczyniową jest zawsze obciążona wysokim ryzykiem powikłań. Dlatego konieczne jest poinformowanie chorej, że częstość wykonywania USG płodu będzie odbiegać od standardowego postępowania przy ciąży niepowikłanej. Do 28. tygodnia ciąży badanie powinno być wykonywane raz w miesiącu dla pacjentek w I lub II klasie według *New York Heart Association* (NYHA) oraz co 2 tygodnie lub częściej w III i IV klasie według NYHA. Po 28. tygodniu ciąży badanie powinno się odbywać co tydzień aż do porodu [20].

W przypadku ostrej HF o ciężkim przebiegu należy mieć na uwadze konieczność przedwczesnego rozwiązania ciąży z zabezpieczonym dostępem do systemu mechanicznego wspomaganie krążenia (MCS, *mechanical circulatory support*) oraz wdrożeniem leczenia przyspieszającego dojrzewanie płuc u płodu powyżej 23. tygodnia ciąży + 5 dni [15]. Ponadto obowiązuje włączenie intensywnego leczenia ostrej HF.

Zasady leczenia PPCM przedstawiono na rycinie 1 z uwzględnieniem okresu przed porodem i po porodzie.

Poza postępowaniem standardowym warto także zwrócić uwagę na możliwość włączenia bromokryptyny do leczenia PPCM. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESC z 2018 roku dołączenie bromokryptyny do standardowej terapii HF może korzystnie wpływać na wydolność lewej komory oraz poprawić rokowanie u kobiet z ciężkim przebiegiem PPCM [15]. W niepowikłanej PPCM zalecana jest dawka 2,5 mg dziennie przez co najmniej tydzień. U pacjentek z frakcją wyrzutową poniżej 25% i/lub wstrząsem kardiogenym można rozważyć dawkę 2,5 mg 2 razy na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 2,5 mg raz/dobę przez 6 tygodni.

Przy leczeniu bromokryptyną należy pamiętać o leczeniu przeciwwkrzepliwym (heparyna drobnocząsteczkowa) przynajmniej w dawkach profilaktycznych [15]. W badaniach wykazano bardzo dobre efekty leczenia: w 6-miesięcznej obserwacji stwierdzono całkowity powrót do zdrowia w 60% przypadków oraz śmiertelność wynoszącą 0%. Pacjentki nie wymagały także przeszczepienia serca ani zastosowania urządzeń wspomagających pracę serca [21].

Prewencja nawrotu oraz dalsze postępowanie

Antykoncepcja

Pacjentki u których zdiagnozowano PPCM zwykle są w wieku, który umożliwia kolejne zajścia w ciążę. Związane z tym ryzyko nawrotu PPCM, zwłaszcza w przypadku braku normalizacji parametrów frakcji wyrzutowej, sprawia, że powinno się wdrożyć skuteczną i relatywnie bezpieczną metodę antykoncepcji [3].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESC z 2018 roku [15] środki zawierające etynyloestradiol są przeciwwskazane u pacjentek z PPCM ze względu na wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Sliwa i wsp. opisali możliwe konsekwencje [3]. Ich zdaniem doustne dwuskładnikowe środki łączące estrogeny i pochodne progesteronu nie stanowią dobrej metody antykoncepcji ze względu na niekorzystny profil zakrzepowo-zatorowy. Alternatywą dla tych środków są gestageny. Uważa się, że mają one niewielki wpływ na ryzyko zakrzepowo-zatorowe w przypadku implantu podskórnego i iniekcji lub nawet jego brak dla preparatów doustnych i wkładki domacicznej. Szczególnie docenia się bezpieczny profil i wysoką skuteczność lewonorgestrelu dostępnego w formie systemu domacicznego i implantu podskórnego [15].

Należy pamiętać, że właściwa forma antykoncepcji jest kluczowym sposobem prewencji nawrotu PPCM. Konieczne jest przedstawienie pacjentce możliwych sposobów zapobiegania kolejnej ciąży, a wybierając konkretną metodę, lekarz jest zobowiązany uwzględnić zarówno przesłanki medyczne, jak również komfort użytkowania dla kobiety.

Tabela 3. Wybrane leki stosowane w kardiomiopatii połogowej (opracowano na podstawie [15, 16])

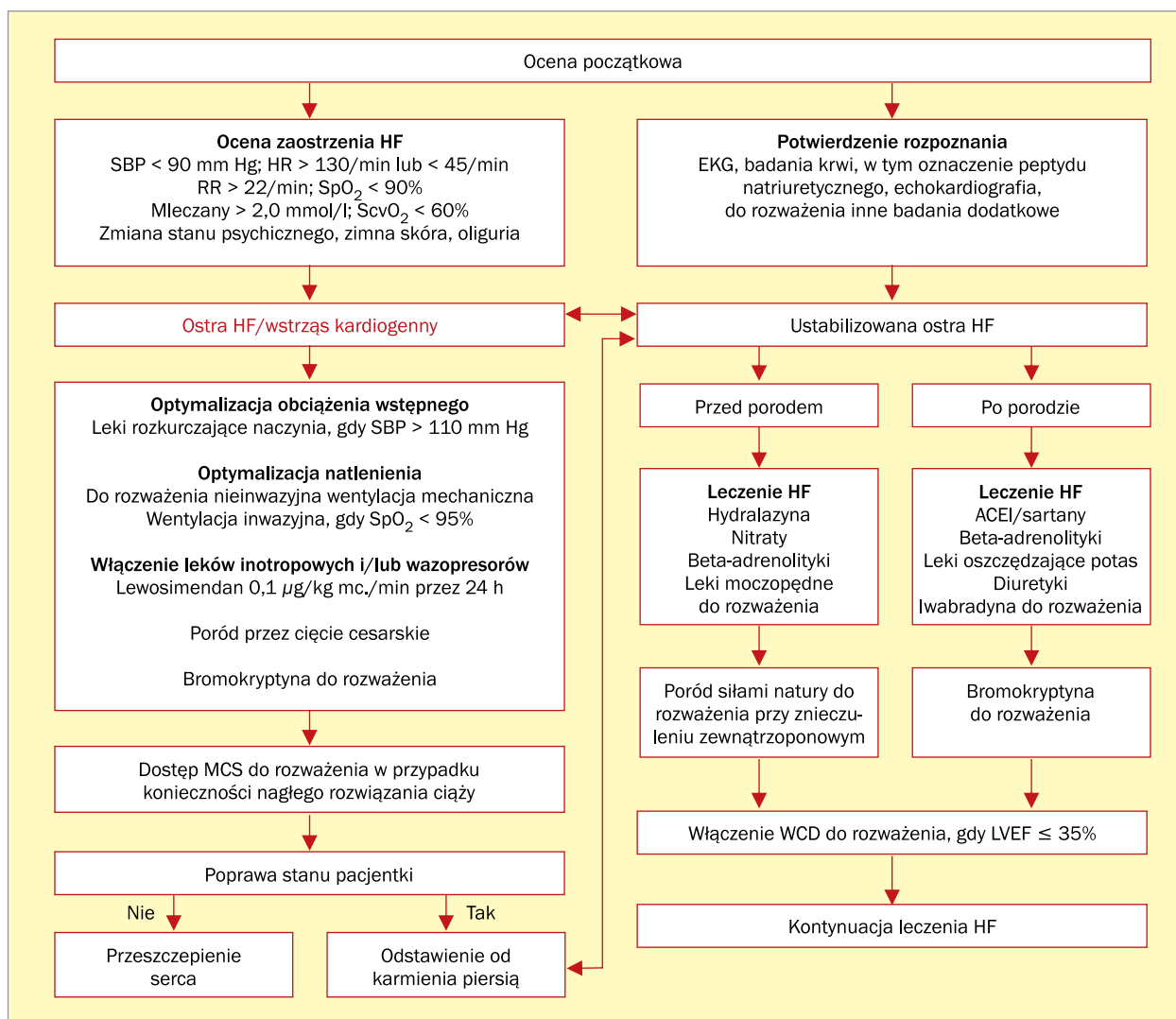
Grupa leków	Nazwa substancji	Komentarz
ACEI	Kaptopril	Przeciwwskazane w ciąży (ryzyko uszkodzenia nerek, wystąpienia malformacji i hipotensji u płodu)
	Enalapril	
	Ramipril	Brak danych o ryzyku w okresie ciąży
Sartany	Kandesartan	Przeciwwskazane w okresie ciąży i w czasie laktacji
	Walsartan	
Leki oszczędzające potas	Spironolakton	Przeciwwskazane w okresie ciąży i w czasie laktacji (możliwy wpływ antyandrogeny na płód)
	Eplerenon	Negatywne działanie nie zostało w pełni poznane (kategorii B wg klasyfikacji FDA)
Beta-adrenolityki	Metoprolol o przedłużonym uwalnianiu	Rzadkie ryzyko bradykardii i niewydolności oddechowej u noworodka. Podczas ciąży preferowane preparaty kardioselektywne
	Karwedilol	
	Atenolol	Ryzyko wystąpienia małej masy urodzeniowej oraz bradykardii u płodu, gdy podawany w II lub III trymestrze
Leki rozkurczające naczynia	Hydralazyna	W połączeniu z nitratami jako bezpieczna alternatywa dla ACEI/sartanów w okresie ciąży
	Nitrogliceryna	Ryzyko hipotensji
Leki moczopędne	Hydrochlorotiazyd	Ryzyko zmniejszonego przepływu krwi przez łożysko. Stosować tylko w przypadku cech zastój w krążeniu płucnym
	Furosemid	Stosować tylko w przypadku cech zastój w krążeniu płucnym
Leki inotropowe	Digoksyna	Do rozważenia przy niskiej EF. Uwaga na zatrucia w przypadku stosowania w dużych dawkach
	Dobutamina	Brak wystarczających dowodów na bezpieczne stosowanie w okresie ciąży
	Milrinon	
Leki przeciwkrzepliwie	Warfaryna	Ryzyko nieprawidłowego rozwoju kości nosa, kończyn, chrząstek stawowych, a także ryzyko anomalii narządu słuchu, wzroku i ośrodkowego układu nerwowego
	Heparyna drobnocząsteczkowa	Stosować w przypadku leczenia bromokryptyną. Włączyć u kobiet z EF < 35%
Inhibitor prolaktyny	Bromokryptyna	Zwiększa ryzyko zakrzepowo-zatorowe; klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności danych C Schemat podawania: 2,5 mg 2 ×/d. przez 2 tyg., a następnie 2,5 mg raz/d. przez kolejnych 6 tyg.
Leki zmniejszające częstość akcji serca	Iwabradyna	Stosować w przypadku wysokiego rytmu serca. Przeciwwskazane w okresie ciąży i podczas karmienia piersią
ARNI	Sakubitryl/walsartan	Przeciwwskazane w okresie ciąży i podczas karmienia piersią

Kolor czerwony – przeciwwskazane w okresie ciąży, kolor niebieski – brak badań na temat szkodliwości dla płodu; ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*) – inhibitory konwertazy angiotensyny; ARNI (*angiotensin receptor neprilysin inhibitors*) – antagoniści receptora dla angiotensyny II i inhibitora neprylizyny; EF (*ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa; FDA (*Food and Drug Administration*) – Agencja ds. Żywności i Leków

Karmienie piersią

W przypadku rozpoznanej PPCM powinno się rozważyć odstąpienie od karmienia piersią. Utrzymujące się wysokie stężenie prolaktyny w czasie laktacji może niekorzystnie

wpływać na przebieg choroby oraz rokowanie chorej. Dlatego u pacjentek ze znacznym upośledzeniem czynności skurczowej lewej komory należy odejść od karmienia piersią i rozważyć włączenie do leczenia bromokryptyny. Wyjątkiem



Rycina 1. Algorytm leczenia kardiomiopatii połogowej (opracowano na podstawie [15]); SBP (*systolic blood pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze; HR (*heart rate*) – częstość akcji serca; RR (*respiratory rate*) – częstość oddechów; SpO₂ – saturacja krwi tętniczej tlenem; ScvO₂ (*central venous oxygen saturation*) – saturacja centralnej krwi żyłnej; MCS (*mechanical circulatory support*) – system mechanicznego wspomaganie krążenia; EKG – elektrokardiografia; HF (*heart failure*) – niewydolność serca; ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*) – inhibitory konwertazy angiotensyny; WCD (*wearable cardioverter-defibrillator*) – zewnętrzny kardiowerter-defibrylator; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory

od powyższego zalecenia jest sytuacja, gdy niewielkie upośledzenie czynności skurczowej lewej komory u chorej współwystępuje z utrudnionym dostępem do mleka modyfikowanego i niekorzystnymi warunkami środowiskowymi. Wówczas podtrzymanie możliwości karmienia piersią wydaje się uzasadnione [22].

Wizyty kontrolne

Zaleca się wykonywanie badań echokardiograficznych co 6 miesięcy, aż do powrotu LVEF powyżej 50%. U kobiet

z przywróconą wydolnością lewej komory, które pozostają stabilne po zmniejszeniu dawek leku na HF, zalecana jest coroczna wizyta kontrolna przez kolejnych 10 lat [22].

Rokowanie

Mimo że przebieg kliniczny PPCM może się znacznie różnić, ogólne rokowanie pacjentek po prawidłowym leczeniu jest dobre. Około 50% kobiet w pełni zdrowieje (co zdefiniowano jako: LVEF > 55% i klasa I wg NYHA), podczas gdy 35–40%

Tabela 4. Podsumowanie danych z najważniejszych prac wykorzystanych w artykule

Autor	Data i miejsce obserwacji	Liczba obserwowanych pacjentek z PPCM	Średni wiek postawienia diagnozy (lata)	Wartości EF/NYHA (%)	Wyleczenia	Nawroty	Zgony (%)	Inne (%)	Powikłania (%)
Sliwa i wsp. [23]	Od 31.03.2016 43 kraje	411	30,07	LVEF: 32,2 NYHA I-II: 31,2 NYHA III: 36,6 NYHA IV: 32,2	n/a	n/a	2,4 Niewydolność serca: 60 Udar mózgu: 10 Nagła śmierć sercowa: 30	PM: 0,7 ICD: 1,2 CRT: 0,2 VAD: 2,0	Niewydolność serca utrzymująca się 1 mies. po rozpoznaniu: 86,9 Udar krwotoczny mózgu: 0,7 Udar niedokrwienny mózgu: 1,0 Zakrzepica żył głębokich: 1,5 Zatorowość płucna: 2,4 Zator tętniczy kończyny górnej: 1,0 Zator tętniczy kończyny dolnej: 0,2 Przedwcześnie zakończona ciąża: 8,8
Hilfiker-Kleiner i wsp. [24]	2005–2015 Niemcy, Szkocja, RPA	34	27 ± 7% dla LVEF < 50% 29 ± 5% dla LVEF > 50%	31 ± 7	18/34	16/34	2,9 25 przy nawrocie w kolejnej ciąży	-	-
Ersbøll i wsp. [25]	2005–2014 Dania	61	31,7 ± 6,3	26,7 ± 9,0	32/61	n/a	3,8	-	Krwotok poporodowy: 22,9 Przewlekła HF z LVEF < 35%: 1,83 MCS: 3,28 MCS i przeszczepienie serca: 3,28 MCS i zgon: 1,64 n/a
Perveen i wsp. [26]	2012–2013 Pakistan	22	27,4	44,7 ± 2,3 dla pacjentek wyleczonych (LVEF > 50%) 29,7 ± 8,0 dla pacjentek niewyleczonych (LVEF < 50%)	14/22	n/a	9,1	-	-
Wu i wsp. [27]	1997–2011 Tajwan	925	30,4 ± 5,7	n/a	n/a	n/a	Zgony z przyczyn sercowych: 3,3 Zgony ogółem: 7,8 MACE: 7,0	Cewnikowanie serca: 8,1 IABP: 0,8 ECMO: 4,1	Przeszczepienie serca: 0,5 Incident mózgowo-naczyniowy: 0,4 Zawał serca: 0,1 Ponowna hospitalizacja z powodu HF: 3,6 Wznowienie dializ: 0,2
McNamara i wsp. [28]	2009–2013 Stany Zjednoczone	100	30 ± 6	LVEF: 0,35 ± 0,10 NYHA I: 12 NYHA II: 46 NYHA III: 25 NYHA IV: 17	72	n/a	4,4	-	Spśród 91 kobiet w piątym roku: LVAD: 4 osoby, w tym 2 zmarły, a 1 wymagała przeszczepienia serca
Kolte i wsp. [29]	2004–2011 Stany Zjednoczone	34 219	30,3 ± 7,0	n/a	n/a	n/a	1,3 – zgony wewnątrzszpitalne	-	Zatrzymanie akcji serca: 2,1 Przeszczepienie serca: 0,5 MCS: 1,5 Ostry obrzęk płuc: 1,8 Choroba zakrzepowo-zatorowa: 6,6 Wstrząs kardiogeny: 2,6

cd. →

Tabela 4. cd. Podsumowanie danych z najważniejszych prac wykorzystanych w artykule

Autor	Data i miejsce obserwacji	Liczba obserwowanych pacjentek z PPCM	Średni wiek postawienia diagnozy (lata)	Wartości EF/NYHA (%)	Wyleczenia (%)	Nawroty	Zgony (%)	Inne (%)	Powikłania (%)
Kamiya i wsp. [30]	2007-2008 Japonia	102	32,7	31,6 ± 12,0	63	n/a	4	LVAS: 2	Obrzęk płuc: 0,9 Ostra HF: 0,9 Nagłe zatrzymanie krążenia: 0,9 Zaostrzenie przewlekłej HF: 0,9
Pillarsetti i wsp. [31]	1999-2012 Stany Zjednoczone	100	30 ± 6,5	28 ± 9 NYHA I: 30 NYHA II: 17 NYHA III: 45 NYHA IV: 8	42	35 zaszło w kolejną ciążę, a 11% z nich zmarło	11	VAD: 1 ICD: 13 w tym 2 przypadki CRT-D	Poród przedwczesny: 40 Przeszczepienie serca: 2

PPCM (peripartum cardiomyopathy) – kardiomiopatia połogowa; LVEF (left ventricular ejection fraction) – frakcja wyrzutowa lewej komory; EF (ejection fraction) – frakcja wyrzutowa lewej komory; EF (ejection fraction) – dane niedostępne; MACE (major adverse cardiac events) – poważne niepożądane incydenty sercowe; PM (pacemaker) – rozrusznik serca; ICD (implantable cardioverter-defibrillator) – implantowany kardioverter-defibrylator; CRT (cardiac resynchronization therapy) – terapia resynchronizująca; VAD (ventricular assist device) – urządzenie wspomagające pracę komór serca; IABP (intra-aortic balloon pump) – kontrapulsacja wewnątrzortalna; ECMO (extra corporeal membrane oxygenation) – układ pozaustrojowego natleniania krwi; ESC (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; HF (heart failure) – niewydolność serca; LVAD (left ventricular assist device) – urządzenie do mechanicznego wspomagania lewej komory; CRT-D (cardiac resynchronization therapy with a defibrillator) – terapia resynchronizująca z defibrylacją; MCS (mechanical circulatory support) – system mechanicznego wspomagania krążenia

ma szansę częściowo wyzdrowieć (zdefiniowano jako: wzrost LVEF $\geq 10\%$ i poprawa co najmniej o jedną klasę wg NYHA) [12]. Na podstawie przytoczonych publikacji śmiertelność w okresie 1-6 miesięcy po porodzie waha się między 2% w Niemczech do 12,6% w Republice Południowej Afryki (RPA). Śmiertelność między 6. a 12. miesiącem po porodzie wynosi 4-14%, a u kobiet pochodzenia afrykańskiego 12-14%. Kolejno, w przedziale 1-5 lat śmiertelność w populacji 182 kobiet w Stanach Zjednoczonych w momencie badania kontrolnego w 19. miesiącu wynosiła 7%. Dla pacjentek czarnoskórych wskaźnik ten był wyższy i w 2. roku badania śmiertelność wyniosła 28% w RPA, 16% w Stanach Zjednoczonych oraz 15% na Haiti. Między 2. a 5. rokiem wartości te wahały się znacząco w zależności od regionu i wynosiły od 0-6% we Francji oraz Stanach Zjednoczonych do 15-30% w Chinach, Brazylii, Turcji, RPA i na Filipinach. Najmniej danych jest dostępnych dla rokowania powyżej 5 lat. W tym okresie śmiertelność wynosi 7-16% w Indiach oraz 8,3% w Malesji [8].

Ponadto, nadal brakuje publikacji na temat długoterminowego rokowania pacjentek po przeszczepieniu serca oraz ze wszczepionym urządzeniem wspomagającym pracę lewej komory (LVAD, left ventricular assist device). W tabeli 4 zebrano najważniejsze informacje z prac dotyczących PPCM.

Podsumowanie

W ostatnich latach obserwuje się wzrost świadomości na temat PPCM, a rosnące zainteresowanie tą jednostką chorobową sprzyja pojawianiu się kolejnych publikacji. Mimo że wciąż brakuje danych o liczbie chorujących kobiet w większości rejonów świata i wiele kwestii pozostaje niewyjaśnionych, to w ostatnich latach dokonano szeregu odkryć, które przyczyniły się do poprawy diagnostyki i leczenia PPCM. Zaproponowano nowe biomarkery, poznano kolejne mechanizmy przyczyniające się do powstania choroby, wprowadzono leczenie bromokryptyną. Udokumentowano, że bromokryptyna w terapii PPCM jest korzystna, aczkolwiek potrzebne są dalsze badania nad stosowaniem tego leku.

Abstract

Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is defined as idiopathic cardiomyopathy which occurs at the end of pregnancy or in the first few months after delivery, with symptoms of heart failure (HF) secondary to left ventricular dysfunction, and at the same time no other cause for this condition. The pathomechanism of the disease has not yet been fully understood, but it is probably based on the interaction of complex factors. The clinical course of PPCM varies from life-threatening acute heart failure to mild symptoms mimicking the symptoms typical of the perinatal period. In Europe, PPCM is a rare disease but there are areas of the world where it occurs in one in every 300 cases. The treatment of PPCM is similar to that of HF with reduced ejection fraction. However, it is important to exclude drugs with teratogenic effects during pregnancy. The inclusion of bromocriptine in PPCM therapy seems to be justified, and in some cases improves the prognosis.

Key words: peripartum cardiomyopathy, PPCM, heart failure, pregnancy, bromocriptine

Folia Cardiologica 2019; 14, 3: 305–314

Piśmiennictwo

- Arany Z, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation*. 2016; 133(14): 1397–1409, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020491](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020491), indexed in Pubmed: [27045128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27045128/).
- Murali S, Baldisseri MR. Peripartum cardiomyopathy. *Crit Care Med*. 2005; 33(10 Suppl): S340–S346, indexed in Pubmed: [16215357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16215357/).
- Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on Peripartum Cardiomyopathy. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010; 12(8): 767–778, doi: [10.1093/eurjhf/hfq120](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq120), indexed in Pubmed: [20675664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20675664/).
- Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA*. 2000; 283(9): 1183–1188, indexed in Pubmed: [10703781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10703781/).
- Ware JS, Li J, Mazaika E, et al. IMAC-2 and IPAC Investigators. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med*. 2016; 374(3): 233–241, doi: [10.1056/NEJMOA1505517](https://doi.org/10.1056/NEJMOA1505517), indexed in Pubmed: [26735901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26735901/).
- van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2010; 121(20): 2169–2175, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.929646](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.929646), indexed in Pubmed: [20458010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20458010/).
- Bültmann BD, Klingel K, Näbauer M, et al. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193(2): 363–365, doi: [10.1016/j.ajog.2005.01.022](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.01.022), indexed in Pubmed: [16098856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16098856/).
- Azibani F, Sliwa K. Peripartum Cardiomyopathy: an Update. *Curr Heart Fail Rep*. 2018; 15(5): 297–306, doi: [10.1007/s11897-018-0404-x](https://doi.org/10.1007/s11897-018-0404-x), indexed in Pubmed: [30051292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30051292/).
- Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. 2007; 128(3): 589–600, doi: [10.1016/j.cell.2006.12.036](https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.12.036), indexed in Pubmed: [17289576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17289576/).
- Patten IS, Rana S, Shahul S, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature*. 2012; 485(7398): 333–338, doi: [10.1038/nature11040](https://doi.org/10.1038/nature11040), indexed in Pubmed: [22596155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22596155/).
- Bello NA, Arany Z. Molecular mechanisms of peripartum cardiomyopathy: A vascular/hormonal hypothesis. *Trends Cardiovasc Med*. 2015; 25(6): 499–504, doi: [10.1016/j.tcm.2015.01.004](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.01.004), indexed in Pubmed: [25697684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25697684/).
- Koenig T, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D, et al. Peripartum cardiomyopathy. *Herz*. 2018; 43(5): 431–437, doi: [10.1007/s00059-018-4709-z](https://doi.org/10.1007/s00059-018-4709-z), indexed in Pubmed: [29767811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29767811/).
- Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2014; 11(6): 364–370, doi: [10.1038/nrcardio.2014.37](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.37), indexed in Pubmed: [24686946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24686946/).
- Patel H, Berg M, Barasa A, et al. Symptoms in women with peripartum cardiomyopathy: a mixed method study. *Midwifery*. 2016; 32: 14–20, doi: [10.1016/j.midw.2015.10.001](https://doi.org/10.1016/j.midw.2015.10.001), indexed in Pubmed: [26515744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26515744/).
- Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018; 39(34): 3165–3241, doi: [10.1093/eurheartj/ehy340](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340), indexed in Pubmed: [30165544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165544/).
- Kim MJ, Shin MS. Practical management of peripartum cardiomyopathy. *Korean J Intern Med*. 2017; 32(3): 393–403, doi: [10.3904/kjim.2016.360](https://doi.org/10.3904/kjim.2016.360), indexed in Pubmed: [28407464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28407464/).
- Schelbert EB, Elkayam U, Cooper LT, et al. Investigations of Pregnancy Associated Cardiomyopathy (IPAC) Investigators. Myocardial damage detected by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance is uncommon in peripartum cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(4), doi: [10.1161/JAHA.117.005472](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005472), indexed in Pubmed: [28373243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28373243/).
- Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2013; 123(5): 2143–2154, doi: [10.1172/JCI64365](https://doi.org/10.1172/JCI64365), indexed in Pubmed: [23619365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23619365/).
- Walenta K, Schwarz V, Schirmer SH, et al. Circulating microparticles as indicators of peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2012; 33(12): 1469–1479, doi: [10.1093/eurheartj/ehr485](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr485), indexed in Pubmed: [22307461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22307461/).

20. Leśniak-Sobelga A, Gąsior Z, Kostkiewicz M, et al. Współczesna kardiologiczna diagnostyka obrazowa w ciąży. Stanowisko grupy ekspertów polskiego Klinicznego Forum Obrazowania Serca i Naczyń. *Kardiologia Pol.* 2013; 71(11): 1194–1203, doi: [10.5603/kp.2013.0305](https://doi.org/10.5603/kp.2013.0305).
21. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J.* 2017; 38(35): 2671–2679, doi: [10.1093/eurheartj/ehx355](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx355), indexed in Pubmed: [28934837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28934837/).
22. Sliwa K, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, et al. Long-term prognosis, subsequent pregnancy, contraception and overall management of peripartum cardiomyopathy: practical guidance paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(6): 951–962, doi: [10.1002/ejhf.1178](https://doi.org/10.1002/ejhf.1178), indexed in Pubmed: [29578284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29578284/).
23. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(9): 1131–1141, doi: [10.1002/ejhf.780](https://doi.org/10.1002/ejhf.780), indexed in Pubmed: [28271625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28271625/).
24. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Masuko D, et al. Outcome of subsequent pregnancies in patients with a history of peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(12): 1723–1728, doi: [10.1002/ejhf.808](https://doi.org/10.1002/ejhf.808).
25. Ersbøll AS, Johansen M, Damm P, et al. Peripartum cardiomyopathy in Denmark: a retrospective, population-based study of incidence, management and outcome. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(12): 1712–1720, doi: [10.1002/ejhf.882](https://doi.org/10.1002/ejhf.882), indexed in Pubmed: [28597481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28597481/).
26. Perveen S, Ainuddin J, Jabbar S, et al. Peripartum cardiomyopathy: frequency and predictors and indicators of clinical outcome. *J Pak Med Assoc.* 2016; 66(12): 1517–1521, indexed in Pubmed: [27924958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27924958/).
27. Wu VCC, Chen TH, Yeh JK, et al. Clinical outcomes of peripartum cardiomyopathy: a 15-year nationwide population-based study in Asia. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(43): e8374, doi: [10.1097/MD.0000000000008374](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008374), indexed in Pubmed: [29069030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29069030/).
28. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, et al. IPAC Investigators. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(8): 905–914, doi: [10.1016/j.jacc.2015.06.1309](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1309), indexed in Pubmed: [26293760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26293760/).
29. Kolte D, Khera S, Aronow WS, et al. Temporal trends in incidence and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: a nationwide population-based study. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3(3): e001056, doi: [10.1161/JAHA.114.001056](https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001056), indexed in Pubmed: [24901108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24901108/).
30. Kamiya CA, Kitakaze M, Ishibashi-Ueda H, et al. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders. Results from the Japanese Nationwide survey of peripartum cardiomyopathy. *Circ J.* 2011; 75(8): 1975–1981, indexed in Pubmed: [21617320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21617320/).
31. Pillarisetti J, Kondur A, Alani A, et al. Peripartum cardiomyopathy: predictors of recovery and current state of implantable cardioverter-defibrillator use. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(25 Pt A): 2831–2839, doi: [10.1016/j.jacc.2014.04.014](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.014), indexed in Pubmed: [24814494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24814494/).