

Peripartální kardiomyopatie – review patofyziologie a klinických aspektů onemocnění

Tereza Schimerová^{a,b}, Miloš Kubánek^a

^a *Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha*

^b *Fyziologický ústav, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha*

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 8. 10. 2020

Přepřacován: 2. 11. 2020

Přijat: 2. 11. 2020

Dostupný online: 21. 6. 2021

Klíčová slova:

Peripartální kardiomyopatie

Prolaktin

Srdeční selhání

SOUHRN

Peripartální kardiomyopatie (PPCM) je vzácná, ale potenciálně život ohrožující forma kardiomyopatie. Projevuje se srdečním selháním u žen bez předchozí kardiální anamnézy v časové návaznosti na období kolem porodu, u kterých nelze tento stav vysvětlit jinou příčinou. Incidence PPCM vykazuje velké geografické rozdíly, patrně kvůli rozdílům v socioekonomických a genetických faktorech. Jde o velmi vzácné onemocnění, v jehož etiologii, patofyziologii i léčbě existuje stále mnoho neznámých.

Podle současných představ jsou podkladem patofyziologie peripartální kardiomyopatie genetické predispozice a dále patologické procesy asociované s těhotenstvím – například preeklampsie, nadměrný oxidační stres a hypersekrece prolaktinu. I když je léčba tohoto onemocnění zatím vzdálena kauzálním postupům, PPCM má v podmínkách vyspělých zdravotnických systémů relativně příznivou prognózu.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Peripartum cardiomyopathy is a rare, but potentially life-threatening idiopathic form of cardiomyopathy characterized by manifestation of heart failure within the last month before or 5 months after the labour in previously healthy women when no other cause of heart failure is identified. The incidence of PPCM greatly varies geographically, most likely because of socioeconomic and genetic factors. The etiology, pathophysiology, and treatment of this rare disease are still quite poorly understood.

PPCM reflects genetic predisposition and/or can be triggered by pathologic processes associated with pregnancy, such as preeclampsia, oxidative stress, and prolactin hypersecretion. Despite the fact that no causal treatment is yet known, females with PPCM in well developed countries have a relatively good prognosis.

Keywords:

Heart failure

Peripartum cardiomyopathy

Prolactin

Úvod

Peripartální kardiomyopatie (PPCM) je definována jako neischemická systolická dysfunkce levé komory srdeční, která se manifestuje ke konci gravidity nebo v časném postpartálním období bez jiné zjištěné příčiny srdečního selhání.¹ I přes intenzivní výzkum v posledních desetiletích není etiologie PPCM plně objasněna a chybí kauzální léčba onemocnění. Cílem tohoto sdělení je poskytnout přehled nejnovějších informací k epidemiologii, patofyziologii a klinickým aspektům PPCM.

Historie

PPCM byla poprvé popsána Virchowem v roce 1880, který si všiml možné asociace srdečního selhání a období šesti-

nedělí. V roce 1937 diagnostikovali Gouley a spol. známky závažného srdečního selhání u sedmi žen v posledním měsíci před porodem a o rok později popsali Hull a spol. osmdesát pacientek s podobnými projevy onemocnění. V roce 1971 Demakis a spol. poprvé použili termín peripartální kardiomyopatie.² V 90. letech byl nalezen konsenzus ohledně diagnózy PPCM: 1) rozvoj srdečního selhání v posledním měsíci těhotenství nebo do pěti měsíců po porodu; 2) absence jiné příčiny srdečního selhání. Jedná se tedy o diagnózu per exclusionem.³ Pozdější práce Elkayama a spol. ukázala ve skupině 123 pacientek s dilatační kardiomyopatií (DKMP) manifestovanou v těhotenství a po porodu, že v 19 % se onemocnění manifestovalo v 17.–36. týdnu gravidity a mělo stejný klinický obraz a prognózu jako klasická PPCM.⁴

V současné době je PPCM chápána jako idiopatická forma kardiomyopatie vedoucí k manifestnímu srdeční-

Adresa pro korespondenci: MUDr. Tereza Schimerová, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4; Fyziologický ústav, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Kateřinská 1660/32, 121 08 Praha 2; e-mail: nedt@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.100

mu selhání v důsledku systolické dysfunkce levé komory (ejekční frakce levé komory [EF LK] < 45 %), která může nebo nemusí být dilatována. Časově je vázána na poslední měsíce před porodem a šest měsíců po porodu. Jedná se o diagnózu per exclusionem.¹

Epidemiologická data a rizikové faktory

Ačkoli má PPCM pochopitelně celosvětové rozšíření, nejvíce epidemiologických dat pochází ze Spojených států amerických, Jihoafrické republiky, Nigérie a Haiti. Uváděná incidence PPCM se v jednotlivých studiích liší (od udávaných 1 : 100 v Nigérii po 1 : 20 000 v Japonsku), jde navíc jistě o poddiagnostikované onemocnění. Studie z registru pacientů v USA udává rostoucí incidenci PPCM při porovnání dat z roku 2004 a 2011 z 1 : 1 181 na 1 : 849 porodů.⁵ Autoři tyto nálezy vysvětlovali zlepšením diagnostiky onemocnění a dále narůstajícím věkem rodiček, častějším výskytem preeklampsie a vícečetných těhotenství, což jsou rizikové faktory pro vznik PPCM. Dále se v populaci rodiček zvyšuje celkové kardiovaskulární riziko, především výskyt arteriální hypertenze, diabetu a obezity.⁶ Rizikem je také příslušnost k afroamerickému etniku. Velmi vysoká incidence PPCM na Haiti a v Nigérii je vysvětlována pravděpodobnou genetickou predispozicí a dále některými vnějšími faktory, jako je zvýšený příjem soli a horké lázně při tradičních postupech během porodu a šestinedělí v Nigérii. Věk matky je nezávislým rizikovým faktorem – ženy starší 30 let mají riziko vzniku PPCM 1,7–1,8násobně vyšší než ženy mladší 30 let.⁷ Vyše zmíněná preeklampsie, či dokonce eklampsie sdílí s PPCM některé patofyziologické mechanismy (viz níže), není tedy divu, že je její výskyt asociován s vyšším výskytem PPCM. Metaanalýza 22 studií na pacientkách s PPCM z roku 2013 vyčíslila prevalenci preeklampsie u těchto žen na 22 %, což více než čtyřnásobně převyšuje prevalenci preeklampsie v běžné populaci.⁸ Podobné číslo udává u pacientek s PPCM registr EURObservational Research Programme, kde se u 411 zařazených žen vyskytla preeklampsie v 22,8 %.⁹ Heterogenita studií zatím brání jednoznačně rozlišit, zda se asociace mezi PPCM a preeklampsii liší u pacientek s tmavou pletí, u kterých se obě klinické jednotky vyskytují častěji, a u žen s jiným rasovým či etnickým zázemím.

Patofyziologie

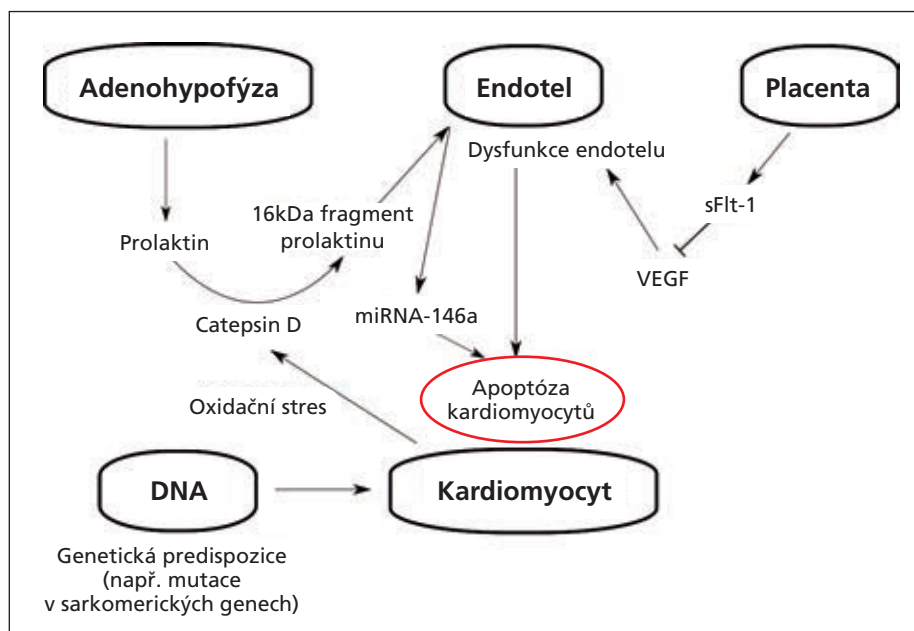
Dříve se předpokládalo, že je vznik PPCM iniciován virovou myokarditidou. Porovnání výsledků endomyokardiálních biopsií pacientek s PPCM s jinými typy kardiomyopatií ale ukázalo, že u obou skupin byl podobný výskyt genomů kardiotropních virů v endomyokardiální biopsii.¹⁰ S variabilní frekvencí byly v endomyokardiální biopsii zachyceny zánětlivé změny, jen výjimečně však splňovaly kritéria pro myokarditidu. Ačkoli jsou u pacientek s PPCM často zvýšeny zánětlivé parametry, infekce se nezdá být hlavní patofyziologickou příčinou.

V současné době je všeobecně přijímán model „dvou zásahů“. Za rozhodující je považována genetická predispozice v kombinaci s cévními změnami a hormonálními efekty v pozdním těhotenství nebo časně postpartum pe-

riodě. Byly pozorovány některé rodiny s vysokou incidencí PPCM. Byla provedena genetická analýza 43 genů (asociovaných s dilatační kardiomyopatií) u 172 žen s PPCM a u 15 % z nich byla nalezena pravděpodobně příčinná varianta, což je podobné jako u dilatační kardiomyopatie, kde byla ve stejné studii nalezena příčinná varianta celkem v 17 %.¹¹ Nejčastěji byly uváděny trunkující (genový produkt zkracující) mutace v genu pro titin, kde se v mnoha případech patogenní varianty popsány u DKMP a PPCM překrývaly.¹² Trunkující mutace v genu pro titin v porovnání s mutacemi v ostatních genech byly asociovány s nižší EF LK po 12 měsících od diagnózy.¹¹ Důvody, proč se u některých žen s těmito mutacemi vyvine PPCM a u některých DKMP (obvykle s manifestací v pozdějším věku, ale bez spontánní úpravy EF LK), zůstává neuspokojivě neobjasněna. Výskyt trunkujících mutací titinu je u zdravé populace přítomen ve 3 % případů.¹² Zvýšený výskyt těchto variant u PPCM tedy svědčí pro modifikující vliv genotypu na průběh onemocnění, ve většině případů ale zůstává genetická predispozice neobjasněna.

Dalším možným vysvětlením je skutečnost, že titin může v kardiomyocytech existovat ve dvou izoformách – N2BA a N2B – které se liší svou tuhostí/poddajností. Větší zastoupení N2BA titinové izoformy vede ke snížení pasivní tuhosti vláken myokardu a bylo již dříve popsáno u pacientů s dilatační kardiomyopatií (DKMP).¹³ Předpokládá se, že zastoupení izoformou titinu hraje roli ve schopnosti srdce měnit kontraktilitu v závislosti na pasivním tažení, tedy na Frankově-Starlingově mechanismu.¹⁴ Kromě posunu v zastoupení izoform mají na výslednou tuhost vláken s titinem vliv jeho posttranslační modifikace, například fosforylace.¹⁵ Zvýšení koncentrace formy titinu se sníženou tuhostí bylo pozorováno u jedné pacientky s PPCM.¹⁶ Data, která by blíže objasnila roli izoform titinu v patofyziologii PPCM, zatím bohužel chybějí.

Dalšími z hráčů v patofyziologii PPCM jsou zvýšený oxidační stres a hypersekrece prolaktinu, což je 23kDa protein vylučovaný adenohypofýzou. Těhotenství je spojeno s postupným nárůstem oxidačního stresu, který klesá v období po porodu k normálním hodnotám.¹⁷ Tyto změny jsou vyvažovány zvýšenou aktivitou antioxidantních systémů, která zůstává zachována i v období po porodu. K ochraně kardiomyocytů před oxidačním stresem přispívá STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3). Tento transkripční faktor zvyšuje produkci manganové superoxid dismutázy, která se podílí na inaktivaci kyslíkových radikálů.¹⁸ STAT3 je aktivován za fyziologických podmínek v kardiomyocytech matky během těhotenství a po porodu. V pokusu na myších se zvýšenou expresí transkripčního faktoru STAT3 byla prokázána relativní rezistence ke kardiotoxické indukované antracyklinem, kde je významným mechanismem právě zvýšený oxidační stres. Oxidační stres stimuluje kardiomyocyty neznámým mechanismem k produkci cathepsinu D, enzymu, který štěpí prolaktin na 16kDa fragment. Tento fragment prolaktinu má škodlivý efekt na kardiomyocyty a mikrovaskulaturu. Je zodpovědný za apoptózu buněk endotelu, což vede k snížení tvorby kapilár. U březích myší se sníženou expresí STAT3 docházelo ve zvýšené míře ke štěpení prolaktinu na 16kDa fragment. Tyto myši poté na rozdíl od myší se zachovanou expresí STAT3 vykazovaly fenotyp PPCM. Injekce adenovirového vektoru s expresí 16kDa fragmen-



Obr. 1 – Patofyziologie peripartální kardiomyopatie. Sekrece prolaktinu adenohypofýzou, upregulace endoteliální miRNA-146a a placentární sekrece solubilního fms-like tyrosinkinázového receptoru 1 (sFlt-1) vede k endoteliální dysfunkci a apoptóze kardiomyocytů. Genetická predispozice se u některých pacientů podílí na vnímavosti kardiomyocytů. Upraveno podle Honigberg a Givertz.⁵ sFlt-1 – solubilní fms-like inhibitor tyrosinkinázy 1; VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor.

tu prolaktinu u nebřezí myši replikovala fenotyp PPCM. Důležité je zjištění, že léčba bromocriptinem, inhibitorem sekrece prolaktinu, dokázala snížit projevy PPCM u myši se sníženou expresí STAT3. Nižší exprese STAT3 v kardiomyocytech (z provedených biopsií nebo explantátů při transplantacích), zvýšený oxidační stres, vysoké koncentrace cathepsinu D a vyšší hodnoty 16kDa fragmentu prolaktinu v séru v porovnání se zdravými kontrolami byly dokumentovány také u žen s PPCM.¹⁷ Kardiotoxické účinky 16kDa fragmentu jsou zprostředkovány microRNA-146a, jejíž produkce je jeho působením upregulována. MiR146a blokuje některé metabolické cesty v kardiomyocytech, snižuje jejich metabolickou aktivitu, a přispívá tak k fenotypovému projevu PPCM. Ženy s PPCM (na rozdíl od pacientů s DKMP) mají zvýšenou koncentraci miR-146a, která se normalizuje při užívání bromocriptinu. V experimentu podání antisense oligonukleotidů k vyvážení miR-146a snížila depleci kapilární sítě v srdci i kardiální fibrózu a vede ke zlepšení EF LK. MiR-146a by tak mohl sloužit zároveň jako marker i jako cíl léčby PPCM.¹⁹

Expresí miRNA – ať už volně cirkulujících, nebo tkáňově specifických – je vnímána jako modulátor a biomarker, který hraje roli v patofyziologii, diagnostice i prognóze mnohých onemocnění včetně srdečního selhání. V mnoha studiích byly potvrzeny změny skladby miRNA během komplikací v těhotenství, přičemž mnoho z nich je produkováno placentou. Je známo, že miRNA jsou mediátory mnoha zásadních procesů podílejících se na vzniku srdečního selhání, je tedy pravděpodobné, že hrají svou roli i v patofyziologii srdečního selhání při těhotenství. MiR-146a, jak je popsáno výše, má jasnou roli v patofyziologii PPCM. Kromě něj byla u pacientek s PPCM dále nalezena upregulace miR-199a-5p. V tomto kontextu snížená koncentrace STAT3 indukuje inhibici ERBB4 v kardiomyocytech,

která je zprostředkována miR-199a-5p. To vede ke snížení utilizace glukózy v buňkách srdečního svalu, ke zvýšení produkce kyslíkových radikálů a k buněčné smrti. Snížené koncentrace STAT3 navíc skrze miR-199a-5p snižují funkci ubiquitin-proteasomového systému, což vede k dezorganizaci sarkomer. Tato cesta aktivující ubiquitin-proteasomový systém dále vede k sekreci molekuly s názvem asymetrický dimetylarginin. Tato látka v krvi snižuje tvorbu oxidu dusnatého, a tím se zhoršuje endoteliální dysfunkce. Patrně také přispívá k progresi aterosklerózy.²⁰

Vysoká prevalence preeklampsie u pacientek s PPCM naznačuje přítomnost možných sdílených mechanismů vzniku těchto dvou klinických jednotek. Placenta produkuje angiogenní protein jménem solubilní fms-like inhibitor tyrosinkinázy 1 (sFlt-1). Jeho produkce během těhotenství exponenciálně stoupá. sFlt-1 snižuje působení vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) a placentárního růstového faktoru (PIGF), a je tedy považován za hlavní příčinu hypertenze a endoteliální dysfunkce při preeklampsii. Koncentrace sFlt1 navíc koreluje se snížením globálního longitudinálního strainu a se zvýšením hmotnosti LK u pacientek s preeklampií. Experimenty provedené na myším modelu naznačují, že sFlt-1 má roli také v patogenezi PPCM.²¹ K vysvětlení tohoto mechanismu je třeba ještě představit proliferator activated receptor gamma coactivator-1 α (PGC-1 α), což je transkripční koaktivátor, který kromě regulace mitochondriálního metabolismu také zvyšuje angiogenezi a expresi manganové superoxid dismutázy (MnSOD), a tím snižuje oxidační stres. U myši s delecí genu pro PGC-1 α v kardiomyocytech se po období březosti vyvinula DKMP. Pokud byl těmto myším exogenně dodán sFlt-1, vyvinula se u nich DKMP a srdeční selhání nezávisle na březosti. U myši bez delecí genu pro PGC-1 po injekci sFlt-1 byl

také pozorován vznik kardiomyopatie (KMP). Bromocriptin a VEGF podávané dohromady dokázaly zcela znormálnizovat systolickou funkci, při separátním podání jen jedné z uvedených substancí KMP regredovala částečně. Hodnota sFlt-1 po porodu u zdravých žen rychle klesá, jelikož zdrojem je placenta. Naproti tomu u žen s PPCM klesá pomaleji – zdroj jeho sekrece ale není znám. Koncentrace sFlt-1 u zkoumané kohorty pacientek s PPCM dokonce korelovala s třídou NYHA. U většiny žen se PPCM manifestuje až v postpartum periodě. Během porodu je stejně jako ostatní hormony produkované placentou sFlt-1 vylučován nejvíce a tento vrchol pravděpodobně vede k manifestaci PPCM po porodu (což je majorita případů). Role dalších placentárních hormonů v patogenezi kardiomyopatie není zatím zcela známa (obr. 1).^{5,22}

Klinické projevy

Pacientky s PPCM mívají typické projevy kongesce – stěžují si na dušnost při mírné zátěži, která může progredovat až do ortopnoe, mohou trpět paroxysmální noční dušností a také otoky dolních končetin. V některých případech se může onemocnění projevit kardiogenním šokem vyžadujícím inotropní nebo mechanickou podporu cirkulace.

K raritnějším projevům mohou patřit arytmie či systémové embolizace u pacientek s trombem v dutině LK.

Fyzikální vyšetření odhalí projevy levostranné (chrůpky na plicích) a pravostranné kardiální insuficience (zvýšená náplň krčních žil, otoky dolních končetin...). Někdy může být slyšitelná 3. ozva, která je ale v těhotenství nespecifická a může být přítomna i fyziologicky. EKG může být normální, často s nespecifickými změnami úseku ST. Rentgen hrudníku typicky odhalí známky městnání v malém oběhu a může ukázat i zvětšení srdečního stínu, případně pleurální výpotky. Laboratorní hodnoty natriuretického peptidu typu B (BNP) a N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) bývají obvykle zvýšeny.⁵ Zlatým standardem je vždy echokardiografické vyšetření, které odhalí redukcí EF LK pod 45 %, přičemž levá komora může a nemusí být dilatována.¹

Diferenciální diagnostika

Symptomy srdečního selhání při PPCM mohou někdy zůstat bez povšimnutí, protože se částečně překrývají s obtížemi, které ženy v pokročilém stadiu těhotenství zažívají běžně. Diferenciální diagnóza zahrnuje preexistující kardiomyopatii, prodělanou myokarditidu, toxiny nebo

Tabulka 1 – Diferenciální diagnostika dušnosti v těhotenství. Upraveno podle Honigberg a Givertz.⁵

ONEMOCNĚNÍ	ANAMNÉZA A FYZIKÁLNÍ NÁLEZY	DIAGNOSTIKA
Benigní dyspnea v těhotenství	Obvykle mírná, postupně se zhoršující, bez náhlého začátku, normální saturace kyslíkem, náplň krčních žil v normě	Není nutná, ale rtg srdce a plic i echokardiografické vyšetření by měly být v normě
PPCM	Známky a symptomy srdečního selhání, ve většině případů vzniká v prvním měsíci po porodu	Plicní edém na rtg srdce a plic, echokardiograficky EF LK < 45 % s globální hypokinezí
Preeklampsie či eklampsie	Obvykle před porodem, přítomny otoky, bolest hlavy, hypertenze	Proteinurie, plicní edém na snímku srdce a plic, echokardiograficky zachovaná nebo mírně snížená EF LK, při dlouhodobější hypertenzi je přítomna hypertrofie stěn
Ischemie vedoucí ke kardiální dysfunkci nebo stresová kardiomyopatie	Bolest na hrudi následovaná známkami a symptomy akutního srdečního selhání	Ischemické změny na EKG, zvýšené hodnoty kardiomarkerů, plicní edém na snímku srdce a plic, echokardiograficky ložisková porucha kinetiky, koronarografie může odhalit stenózu/uzávěr věnčitě tepny
Arytmie vedoucí ke kardiální dysfunkci	Palpitace následované známkami a symptomy akutního srdečního selhání, tachykardie	Tachyarytmie na EKG nebo teletetrii, plicní edém na snímku srdce a plic, echokardiograficky typicky difúzní hypokineze
Nově zjištěná chlopenní vada	Obvykle začátek projevů ve třetím trimestru, známky a symptomy srdečního selhání, poslechový šelest	EKG může poukázat na zvětšení některého ze srdečních oddílů, plicní edém na snímku srdce a plic, echokardiograficky zřejmena chlopenní vada
Plicní embolie	Náhlý začátek obtíží dušnosti, často doprovázený pleurálními bolestmi, může být doprovázena symptomy hluboké žilní trombózy (jednostranný otok a bolestivost), často tachykardie	CT angiografie zobrazí plicní embolii
Embolie plodovou vodou	Náhlý nástup respiračního a oběhového selhání v těsné časové souvislosti s porodem, často asociovaný s krvácením při diseminované intravaskulární koagulaci, tachypnoe, hypotenze	Elevace hodnot D-dimerů, schistocyty, nízká hodnota fibrinogenu, trombocytopenie, nutné vyloučit jiné příčiny stavu pomocí echokardiografie, CT
Asthma bronchiale	Anamnéza astmatu, kašel, expirační pískoty	Spirometrie s pozitivním provokačním testem, odpověď na bronchodilataci

CT – výpočetní tomografie; EF – ejekční frakce; EKG – elektrokardiografie; LK – levá komora; rtg – rentgen.

Tabulka 2 – Léky používané u pacientů se srdečním selháním a jejich užití v těhotenství a při kojení. Upraveno podle Honigberg a Givertz.⁵

LÉK	UŽÍVÁNÍ BĚHEM TĚHOTENSTVÍ	UŽÍVÁNÍ BĚHEM KOJENÍ
Klíčková diuretika	Kompatibilní	Kompatibilní
Beta-blokátory	Kompatibilní	Kompatibilní
ACEI a sartany	Nekompatibilní	Kompatibilní (captopril, enalapril, quinapril, benazepril)
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů	Nekompatibilní	Kompatibilní
Sacubitril/valsartan	Nekompatibilní	Chybějící data
Hydralazin/nitrát	Kompatibilní	Kompatibilní
Ivabradin	Nedoporučovaný	Chybějící data
Digoxin	Kompatibilní	Kompatibilní
Heparin (nefrakcionovaný nebo nízkomolekulární)	Kompatibilní	Kompatibilní
Warfarin	Nedoporučovaný	Kompatibilní
NOAC	Nekompatibilní	Chybějící data

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; NOAC – nová perorální antikoagulancia.

léky indukovanou kardiomyopatii, významnou chlopenní vadu (nejčastěji se v období těhotenství demaskuje mitrální stenóza či aortální stenóza), vrozené srdeční vady, případně plicní arteriální hypertenzi. V těhotenství se zvýší objem krve a srdeční výdej se zvýší o 50 % do konce druhého trimestru. Pacientky s výše uvedenými diagnózami obvykle mají obtíže již v tomto stadiu, tedy dříve, než pacientky s PPCM.⁵ Riziko vzniku akutního infarktu myokardu (ať už mechanismem ruptury aterosklerotického plátu, či spontánní koronární disekcí) je v peripartální periodě troj až čtyřnásobně vyšší v porovnání s ostatními ženami a může se projevit bolestí na hrudi, dušností i známkami srdečního selhání.²³ V neposlední řadě je v diferenciální diagnostice třeba myslet i na plicní embolii, jejíž vznik je během těhotenství a v postpartum periodě 5-10x pravděpodobnější než v běžné populaci, a embolii plodovou vodou (tabulka 1).

Léčba

Doporučení týkající se léčby pacientek s PPCM vycházejí z léčby jiných forem srdečního selhání s redukcí EF LK, případně jsou na úrovni evidence C, opírají se tedy o názory expertů, nikoli o větší studie. Léčba by tedy měla probíhat standardně podle doporučení pro srdeční selhání, s nutnou modifikací u žen, které jsou stále těhotné. Restrikce příjmu sodíku je preferována před užitím klíčkových diuretik při hyperhydrataci; ta mohou být použita při známkách městnání v malém nebo velkém oběhu. Důležité je ale vyvarovat se hypovolemie a hypotenze, které mohou vést k hypoperfuzi placenty a plodu. Pokud je pacientka hemodynamicky stabilní, má být zahájena terapie beta-blokátory (BB) s preferencí β_1 -selektivních (například metoprolol). Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a blokátory receptoru pro angiotenzin (sartany) jsou v těhotenství kontraindikovány z důvodu jejich teratogenicity. Některé ACEI je nicméně možno užívat

během kojení. Sacubitril/valsartan je v těhotenství kontraindikován a jeho případné nežádoucí účinky v době laktace nebyly zatím studovány. Hydralazin i nitráty je možno užít k vazodilataci i u těhotných žen. Podávání antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA) je indikováno u pacientů ve třídě NYHA II–IV se srdečním selháním a EF LK < 40 %. Během těhotenství je jejich podávání kontraindikováno z důvodu jejich anti-androgeních účinků, ale během laktace je jejich užívání možné. Digoxin lze v těhotenství užívat.^{5,24,25}

Tromboembolismus je relativně častou komplikací PPCM. Nejsou k dispozici žádná data, která by naznačovala, jak vybírat ženy s PPCM vhodné k antikoagulaci. Doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) radí zahájit antikoagulaci u pacientek s PPCM s EF LK < 35 % a u těch, kterým je podáván bromocriptin. Doporučení American Heart Association (AHA) radí zvážit antikoagulaci u pacientek s EF LK < 30 %. Existují i názory, že by měly být antikoagulovány všechny pacientky s PPCM do doby osm týdnů po porodu.²⁶ Warfarin přestupuje přes placentu a může být teratogenní, ale lze ho užívat během kojení. Studie s novými perorálními antikoagulancii (NOAC) na těhotných a kojících ženách nejsou dostupné. Heparin (nefrakcionovaný i nízkomolekulární) nepřestupuje přes placentární bariéru, a proto je považován za lék volby u těhotných žen s PPCM (tabulka 2).

Bromocriptin je podáván na základě předchozích studií, které ukázaly, že prolaktin, hormon vylučovaný při kojení, jehož hodnoty jsou při porodu extrémně vysoké, má pravděpodobně vliv v patofyziologii PPCM. Prolaktin se vlivem mnoha faktorů, například oxidačního stresu, štěpí na 16kDa velký antiangiogenní a proapoptotický fragment, který má negativní vliv na funkci kapilární sítě v myokardu. Bromocriptin inhibuje sekreci prolaktinu, a snižuje tak pravděpodobnost zhoršení PPCM.¹⁷ Efekt bromocriptinu byl nejdříve zkoumán v malých klinických studiích, kde měl pozitivní efekt na průběh onemocnění. Podání ihned po porodu je považováno za relativně

bezpečné a je asociováno s lepší prognózou. Nyní se jeho použití u pacientek s vážnějším průběhem PPCM považuje za zlatý standard.²⁷ Jeho podání je naproti tomu spíše nevhodné u žen s mírným průběhem onemocnění a jen lehkou systolickou dysfunkcí LK, a to zvláště v zemích s nižší hygienickým standardem, kde by zastavení kojení mohlo vést k vážným komplikacím pro novorozence.²⁸ Po podávání bromocriptinu byly popsány trombotické komplikace včetně infarktu myokardu a ischemické cévní mozkové příhody.⁵ Podání tohoto léku je off-label a je vyhrazeno pro těžké případy PPCM.

Prognóza

PPCM je onemocněním mladých fertálních žen, proto je velmi důležité pomýšlet na jejich dlouhodobější prognózu. Relativně velké množství studií se zabývalo krátkodobým výstupem a klinickým stavem pacientek, ale existuje minimum studií popisujících vývoj po dobu několika let až dekád. Je ale nasnadě, že mladé pacientky s PPCM nezajímá pouze jejich krátkodobá léčba, ale chtějí mít informace i o své dlouhodobější prognóze či rizicích dalšího těhotenství. V této chvíli jsou data z větších kohort, která by vyčíslila pětileté přežití pacientek s PPCM či pravděpodobnost normalizace EF LK, značně limitována.

Dlouhodobá prognóza pacientek s PPCM se jeví příznivěji než u většiny ostatních kardiomyopatií. Nedávná data ukazují, že u 50–80 % žen s PPCM se EF LK znormalizuje – u většiny k tomu dojde během prvních šesti měsíců. Tato čísla ukazují výrazné zlepšení prognózy PPCM proti období 70. let 20. století, kdy byla dokumentována mortalita 30–50 %. Recentnější mortalitní data u PPCM jsou ale stále velmi omezená a byla sbírána a publikována především mimo Evropu (Haiti, JAR, USA, Pákistán, Turecko). Většina studií měla navíc pouze krátkou dobu sledování a soustředila se na šest měsíců po stanovení diagnózy. Dostupná mortalitní data se značně liší a kolísají od 2 % v Německu po 12,6 % v Jihoafrické republice.^{29,30} Podobná variabilita panuje v mortalitních datech po měsíci sledování.

Některé studie s delším sledováním neshledávají rozdíl v mortalitě na základě srdečního selhání při porovnání EF LK a end-diastolického rozměru (EDD) v době diagnózy.^{1,31} Naproti tomu stojí výsledky turecké studie na 42 ženách, kde byly EF LK a EDD v době diagnózy identifikovány jako významný prediktor pozdní mortality na srdeční selhání. Podobná pozorování byla nalezena v kohortě IPAC, kde byl end-diastolický rozměr LK > 60 mm v době diagnózy PPCM asociován se sníženou pravděpodobností normalizace EF LK a zároveň znamenal zvýšené riziko nutnosti zavedení mechanické srdeční podpory či podstoupení transplantace. Z 27 žen s EF LK < 30 % v době diagnózy se pouze u deseti z nich po 12 měsících normalizovala EF LK. K normalizaci EF LK po 12 měsících došlo naproti tomu u 56 z 65 žen s EF LK > 30 % v době diagnózy.³² Prediktory pozdní mortality tedy ještě nejsou zcela vyjasněny.

Nedávná studie porovnávající morbiditu a mortalitu pacientek s PPCM z Německa a z Jihoafrické republiky potvrdila předchozí pozorování, kdy byl u pacientek z Afriky popisován horší průběh onemocnění. U pacientek z Německa byla EF LK na začátku sledování nižší (24 ± 8 %), ale bylo dosaženo signifikantnějšího zvýšení funkce po šesti

měsících (úplná normalizace EF LK v 52 %, mortalita 0 %) v porovnání s kohortou z Jihoafrické republiky (vstupně 30 ± 9 %, úplná normalizace EF LK 32 %, mortalita v 11 %).³³

Riziko úmrtí je nejvyšší v časně postpartum periodě, přesto nejsou výjimkou ani úmrtí pozdější, která nastávají buď vlivem progresu srdečního selhání, následkem maligních arytmií, nebo z nekardiálních příčin (jako např. HIV v jihoafrickém souboru). Kardiální komplikace se vyskytují častěji u žen, kde nedošlo k normalizaci funkce levé komory. Přestože riziko vzniku komorových arytmií a náhlé srdeční smrti je jistě vyšší v akutní fázi PPCM, může se objevit i v dalších fázích onemocnění. V časně fázi onemocnění lze využít při ambulantním sledování pacientek s těžkou systolickou dysfunkcí LK nositelného externího kardioverteru-defibrilátoru dle platných evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání.³⁴ Při přetrvávání těžké systolické dysfunkce LK na optimální farmakoterapii je indikace k primární preventivní implantaci defibrilátoru (ICD). Byly popsány ojedinělé případy náhlé srdeční smrti u pacientek s normalizací funkce LK, zatím není jasné jak tyto pacientky identifikovat.

S výše uvedenou nejistotou se přímo pojí další, pro ošetřující lékaře velmi praktická otázka, kdy a zda vůbec vysadit léky na srdeční selhání u pacientek, kterým se EF LK znormalizovala? Současné guidelines se tomuto problému vyhýbají a existují jen skromná data popisující průběh onemocnění u pacientek, jimž byla terapie srdečního selhání po určité době vysazena. Je nicméně dokumentováno, že podobně jako u pacientů s DKMP se může EF LK po přechodném zlepšení (či normalizaci) opět snížit, a vysazení léků tedy musí být pečlivě zváženo.

Současné postupy vycházejí z konsenzu Heart Failure Association (HFA) PPCM Study Group members. Pacientky mají být sledovány v pravidelném odstupu maximálně šesti měsíců včetně provedení echokardiografie, dokud není EF LK > 50 %. Pokud zůstanou stabilní i po postupném vysazování medikace na srdeční selhání, je možné omezit kontroly na jednou ročně po dobu až deseti let.³⁵

Pacientky s přetrvávající sníženou EF LK by měly pokračovat v terapii ACEI/sacubitril/valsartanem, BB a MRA, eventuálně ivabradinem podle platných evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání.³⁴ Neexistuje žádné doporučení, kdy, jak a jestli vůbec zredukovat či vysadit léčbu srdečního selhání pacientkám s úplným zotavením EF LK či se subklinickou dysfunkcí LK. Pokud se ale pro postupné vysazování rozhodneme, má být provedeno postupně a za častých klinických kontrol, ideálně se zátěžovým testem.³⁶ Někteří členové PPCM Study Group doporučují terapii srdečního selhání nevysazovat a podávat ji celý život v maximálních tolerovaných dávkách. Své doporučení odůvodňují pozorováním, že u některých žen s normalizací EF LK byla později pozorována opětovná deteriorace EF LK. Podobné pozorování bylo učiněno u pacientů s DKMP, u kterých došlo k zotavení EF LK. Britská studie TRED-HF rozdělila 51 těchto pacientů do dvou větví, přičemž u jedné větve byla terapie srdečního selhání ukončena a u druhé se v ní dále pokračovalo. V prvních šesti měsících byla u první větve pozorována deteriorace EF LK u 11 (46 %) pacientů, kdežto zhoršení EF LK se nedostavilo u žádného pacienta pokračujícího v léčbě. Po šesti měsících byla ukončena terapie srdečního selhání u dru-

hé skupiny pacientů a u devíti (35 %) z nich po šesti měsících došlo ke zhoršení EF LK. Z této studie plyne, že dokud neobjevíme jasné prediktory relapsu onemocnění u těchto pacientů, měli bychom u nich v léčbě srdečního selhání pokračovat i přes normalizaci EF LK z důvodu vysoké pravděpodobnosti relapsu.³⁷

U některých pacientek, zejména u těch s rodinnou anamnézou kardiomyopatie, je vhodné zvážit provedení genetického screeningu. Nedávné studie totiž ukazují, že přinejmenším některé pacientky s PPCM nesou mutace zodpovědné za vznik jiných kardiomyopatií. Například pacientky nesoucí trunkující varianty v genu pro titin měly signifikantně nižší EF LK při jednoletém sledování.¹¹ Rodinný screening a genetické testování se zaměřením na „kardiomyopatické“ geny tedy může mít potenciální význam pro dlouhodobou strategii léčby.

Doporučení k dalšímu těhotenství

Zatím největší studie zabývající se průběhem dalších těhotenství u žen s diagnózou PPCM byla publikována v *New England Journal of Medicine* již v roce 2001. Popisuje soubor 44 žen, z nichž 16 mělo perzistující dysfunkci LK. U všech žen bylo další těhotenství spojeno se snížením EF LK (ze $49,9 \pm 12$ % na 42 ± 13 %, $p < 0,001$). U žen s normalizovanou EF LK před dalším těhotenstvím nebylo zaznamenáno žádné úmrtí z kardiálních příčin na rozdíl od pacientek s perzistující dysfunkcí LK, kde byla mortalita 19 %. Vzhledem k tomu, že se jednalo o retrospektivní studii, není zde údaj o užívané medikaci a jejím eventuálním přerušení.³⁸

Recentnější prospektivní studie na 34 ženách s diagnózou PPCM z Německa, Skotska a Jihoafrické republiky zaznamenala relaps PPCM (snížení EF LK pod 50 % nebo úmrtí z kardiálních příčin) u následujícího těhotenství u 56 % pacientek, z čehož 12 % zemřelo (zde se ve všech čtyřech případech jednalo o pacientky s perzistující dysfunkcí před následujícím těhotenstvím). Pacientky léčené standardní terapií srdečního selhání a bromocriptinem ihned po porodu měly signifikantně lepší EF LK při dalším sledování a také vyšší procento úplné normalizace EF LK v porovnání s pacientkami léčenými pouze standardní terapií srdečního selhání. Toto pozorování nebylo závislé na rase pacientek.³⁹

Dle HFA PPCM Study Group je úplná normalizace EF LK před dalším těhotenstvím asociována s nižší mortalitou a lepší EF LK při dalším sledování. I tyto ženy jsou ale ve vysokém riziku zhoršení EF LK a dle doporučení ESC pro léčbu kardiiovaskulárních onemocnění (KVO) během těhotenství patří mezi rizikové pacientky do třídy mWHO III, kde procento kardiálních komplikací během těhotenství dosahuje 19–27 %. Pacientky se sníženou EF LK před následujícím těhotenstvím mají riziko relapsu ještě vyšší, častější je výrazné zhoršení srdečního selhání a úmrtí. U těchto pacientek se další těhotenství jednoznačně nedoporučuje. Dle doporučení ESC pro léčbu KVO během těhotenství jsou tyto pacientky zařazeny do třídy mWHO IV, tedy třídy s nejvyšším rizikem, kde procento kardiálních komplikací během těhotenství dosahuje 40–100 %.²⁵ U těhotných pacientek se musí ukončit terapie ACEI, které jsou teratogenní. Načasování porodu má být modifi-

kováno od normálního průběhu pouze při progresivním zhoršování EF LK s manifestací srdečního selhání se snahou o dosažení alespoň 37. týdnu těhotenství.²⁸

Závěr

I přes významné pokroky zůstává řada patofyziologických a klinických aspektů PPCM neobjasněna. Je třeba věnovat další úsilí výzkumu tohoto onemocnění.

Financování

Podporováno institucionální podporou – projekt 00023001 (IKEM, Praha, ČR) a grantem Ministerstva zdravotnictví ČR [NV19-08-00122]. Všechna práva vyhrazena.

Literatura

1. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. 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;12:767–778.
2. Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971;44:1053–1061.
3. Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States: Diagnosis, prognosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:659–670.
4. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: Clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005;111:2050–2055.
5. Honigberg MC, Givertz MM. Peripartum cardiomyopathy. *BMJ* 2019;364:1–14.
6. 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;3:1–13.
7. Kao DP, Hsieh E, Lindenfeld JA. Characteristics, adverse events, and racial differences among delivering mothers with peripartum cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2013;1:409–416.
8. Bello N, Rendon ISH, Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1715–1723.
9. 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;19:1131–1141.
10. Bültmann BD, Klingel K, Näbauer M, et al. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:363–365.
11. Ware JS, Li J, Mazaika E, et al. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;374:233–241.
12. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2011;23(1):1–7.
13. Makarenko I, Opitz CA, Leake MC, et al. Passive stiffness changes caused by upregulation of compliant titin isoforms in human dilated cardiomyopathy hearts. *Circ Res* 2004;95:708–716.
14. Fukuda N, Wu Y, Farman G, et al. Titin isoform variance and length dependence of activation in skinned bovine cardiac muscle. *J Physiol* 2003;553:147–154.
15. Granzier H, Labeit S. Cardiac titin: An adjustable multi-functional spring. *J Physiol* 2002;541:335–342.

16. Van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, Van Den Berg MP, et al. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35:2165–2173.
17. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A Cathepsin D-Cleaved 16 kDa Form of Prolactin Mediates Postpartum Cardiomyopathy. *Cell* 2007;128:589–600.
18. Negoro S, Kunisada K, Fujio Y, et al. Activation of signal transducer and activator of transcription 3 protects cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress through the upregulation of manganese superoxide dismutase. *Circulation* 2001;104:979–981.
19. Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, Haghikia A, et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013;123:2143–2154.
20. Aryan L, Medzikovic L, Umar S, Eghbali M. Pregnancy-associated cardiac dysfunction and the regulatory role of microRNAs. *Biol Sex Differ* 2020;11:1–17.
21. Shahul S, Medvedofsky D, Wenger JB, et al. Circulating antiangiogenic factors and myocardial dysfunction in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertension* 2016;67:1273–1280.
22. Patten IS, Rana S, Shahul S, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 2012;485:333–338.
23. Elkayam U, Golland S, Pieper PG, Silverside CK. High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part I. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:396–410.
24. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:579–646.
25. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165–3241.
26. Arany Z, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2016;133:1397–1409.
27. 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;19:1723–1728.
28. 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;20:951–962.
29. Libhaber E, Sliwa K, Bachelier K, et al. Low systolic blood pressure and high resting heart rate as predictors of outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2015;190:376–382.
30. Haghikia A, Podewski E, Libhaber E, et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2013;108:366.
31. Huang GY, Zhang LY, Long-Le MA, Wang LX. Clinical characteristics and risk factors for peripartum cardiomyopathy. *Afr Health Sci* 2012;12:26–31.
32. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, et al. Clinical Outcomes for Peripartum Cardiomyopathy in North America Results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:905–914.
33. Azibani F, Pfeffer TJ, Ricke-Hoch M, et al. Outcome in German and South African peripartum cardiomyopathy cohorts associates with medical therapy and fibrosis markers. *ESC Heart Fail* 2020;7:512–522.
34. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
35. Bauersachs J, König T, van der Meer P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2019;21:827–843.
36. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: Current management and future perspectives. *Eur Heart J* 2015;36:1090–1097.
37. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019;393:61–73.
38. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *JACC Hear Fail* 2013;23:1–7.
39. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:364–370.