

Перипартальная кардиомиопатия: патогенез, клиника, диагностика, лечение, прогноз

Д.м.н. Н.Г. Веселовская^{1,2}, Д.м.н. Г.А. Чумакова^{1,2}, Д.м.н. М.Г. Николаева^{2,3},
Н.С. Горбачева², к.м.н. А.В. Отт²

¹ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН, Кемерово

²ФГБОУ ВО АГМУТ Минздрава России, Барнаул

³Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Барнаул

РЕЗЮМЕ

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) — это патология миокарда с систолической дисфункцией левого желудочка и клиникой сердечной недостаточности, возникающая в конце беременности или в первые месяцы после родов у ранее здоровых женщин. Возникновение необратимых изменений в миокарде с развитием стойкой левожелудочковой недостаточности, нарушений ритма высоких градаций приводит к неблагоприятному исходу у женщин молодого возраста. Поэтому важна своевременная диагностика и лечение ПКМП, которое в большинстве случаев приводит к выздоровлению.

В последние годы изучается роль оксидативного стресса как потенцирующего фактора развития ПКМП. Доказана патогенная роль N-терминального 16кДа фрагмента пролактина, оказывающего токсическое влияние на миокард и апоптоз кардиомиоцитов. Кроме того, во время беременности плацента секретирует антиангиогенные факторы, такие как растворимый рецептор эндотелиального сосудистого фактора роста (так называемый sFlt-1), высокие концентрации которого приводят к дисфункции левого желудочка в период беременности. Патогенетическая терапия бромокриптином в ряде исследований показала улучшение сократительной функции миокарда и благоприятный исход заболевания.

Однако необходимы дополнительные исследования по изучению распространенности ПКМП в разных этнических группах и регионах, этиологии, факторов риска, оптимальной терапии, включая бромокриптин, с оценкой длительных исходов и продолжительности лечения после восстановления функции левого желудочка.

Ключевые слова: перипартальная кардиомиопатия, оксидативный стресс, сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, кардиомиоциты, бромокриптин, беременность, пролактин, апоптоз.

Для цитирования: Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Николаева М.Г. и др. Перипартальная кардиомиопатия: патогенез, клиника, диагностика, лечение, прогноз. РМЖ. 2021;10:44–48.

ABSTRACT

Peripartum cardiomyopathy: pathogenesis, presentations, diagnosis, treatment, and prognosis

N.G. Veselovskaya^{1,2}, G.A. Chumakova^{1,2}, M.G. Nikolaeva^{2,3}, Gorbacheva², A.V. Ott²

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

²Altay State Medical University, Barnaul

³Altay Branch of the National Medical Research Center of Hematology, Barnaul

Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a myocardial disorder with left ventricular (LV) systolic dysfunction and clinical signs of heart failure that presents in late pregnancy through the first months after delivery in previously healthy women. An irreversible myocardial lesion with persistent LV failure and high-grade abnormal heart rhythm result in unfavorable outcomes in young women. Therefore, timely diagnosis and treatment for PPCM (that provides recovery in most cases) are essential.

In recent years, oxidative stress as a factor potentiating PPCM development has been studied. The pathogenic relevance of a 16-kDa N-terminal prolactin fragment that provides a toxic effect on myocardium and cardiomyocyte apoptosis is established. In addition, the placenta produces antiangiogenic factors during pregnancy, e.g., soluble vascular endothelial growth factor receptor (sFlt-1). Its high concentrations provoke LV dysfunction during pregnancy. Some trials demonstrate the efficacy of pathogenic therapy with bromocriptine to improve myocardial contractility and disease outcome.

However, more studies on PPCM prevalence in various ethnic groups and regions, etiology, risk factors, optimal therapy (including bromocriptine), long-term outcomes, and treatment duration after LV functional recovery.

Keywords: peripartum cardiomyopathy, oxidative stress, heart failure, left ventricular dysfunction, cardiomyocytes, bromocriptine, pregnancy, prolactin, apoptosis.

For citation: Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., Nikolaeva M.G. et al. Peripartum cardiomyopathy: pathogenesis, presentations, diagnosis, treatment, and prognosis. RMJ. 2021;10:44–48.

ВВЕДЕНИЕ

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) — это идиопатическая кардиомиопатия, протекающая с систолической дисфункцией левого желудочка и клиникой сердечной недостаточности, возникающая в конце беременности или в первые месяцы после родов у ранее здоровых женщин [1].

По определению рабочей группы по ПКМП Европейского общества кардиологов 2016 г. (Study Group on PPCM of the European Society of Cardiology (ESC)), диагностика ПКМП возможна при верификации фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <45% [2]. Во всех диагностических случаях ПКМП является диагнозом исключения. В процессе диагностики

необходимо исключить другие причины сердечной недостаточности (тромбоэмболия легочной артерии, врожденный или приобретенный порок сердца, дилатационная кардиомиопатия и т. д.) с помощью тщательного сбора анамнеза и дополнительного инструментального обследования [3].

Распространенность ПКМП значительно различается в зависимости от региональных и этнических особенностей. Точных статистических данных нет, но известно, что более часто ПКМП встречается в Нигерии и Гаити — 1 случай на 100 родов [4]. В Германии распространенность ПКМП составляет примерно 1:1000–1500 родов и сопоставима с данными из Южной Африки (1:1000) и США (1:1500) [3, 5, 6]. Уровень смертности при данной патологии колеблется от 2% до 30% [4].

К настоящему времени известны несколько факторов риска (ФР) ПКМП: экстремальный возраст матери, многоплодная беременность, экстракорпоральное оплодотворение, африканская раса, длительная токолитическая терапия, генетические факторы, дефицит питания в период беременности [7, 8].

К ФР ПКМП относят также артериальную гипертензию (АГ) в период беременности. У пациенток с ПКМП в 1,5 раза чаще встречается гестационная АГ, в 4 раза чаще — преэклампсия [9]. В экспериментальных работах на животных было показано, что в развитии ПКМП и преэклампсии важную роль играет дисбаланс ангиогенных факторов. В последнем триместре беременности плацента секретует большое количество антиангиогенных факторов, вызывающих эндотелиальную дисфункцию, вазоспазм, АГ и гипоперфузию органов. Однако не у всех пациенток с преэклампсией возникает ПКМП, вероятно, это генетическая предрасположенность [10]. В одном из исследований возникновение ПКМП ассоциировалось с наличием гестационной АГ в анамнезе, но на прогноз и восстановление систолической функции ЛЖ данный ФР не влиял [11].

Одно из крупных эпидемиологических исследований было проведено в США в период с 2004 по 2011 г. За этот период было зарегистрировано 34 219 женщин с диагнозом ПКМП в возрасте от 15 до 54 лет. Распространенность данного диагноза составила 1 случай на 968 живорожденных [5]. По данным регистра, было выявлено, что заболеваемость ПКМП увеличивалась с возрастом и была самой высокой среди женщин 40–54 лет. Наиболее часто ПКМП встречалась у афроамериканок, женщин с гипертонической болезнью, наличием эклампсии (или преэклампсии) и сахарным диабетом 2 типа [5].

К настоящему времени патогенез ПКМП до конца не изучен, было предложено несколько механизмов развития ПКМП, таких как аутоиммунная, воспалительная теория, вирусные инфекции и низкие уровни селена в крови [12]. Однако ни один из этих механизмов не нашел подтверждения.

В последние годы изучается роль оксидативного стресса как потенцирующего фактора ПКМП, одним из пусковых механизмов которого является N-терминальный 16кДа фрагмент пролактина и так называемый растворимый рецептор эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) [13].

Роль пролактина в патогенезе ПКМП

Впервые данная теория была описана в 2007 г. В экспериментальном исследовании D. Hilfiker-Kleiner et al. [14] была показана важная роль пролактина при грудном

вскармливании на модели мышей, отмечалось возникновение токсического влияния на кардиомиоциты и образование вследствие этого дисфункции сердечной мышцы. Так, из-за оксидативного стресса, связанного с беременностью и послеродовым периодом, происходит расщепление 23 кДа молекулы пролактина с образованием 16кДа фрагмента пролактина, который обладает антиангиогенным, провоспалительным действием. Данный фрагмент пролактина вызывает апоптоз кардиомиоцитов, имея сходные свойства с такими протеолитическими ферментами, как катепсин D и матриксные металлопротеиназы (MMPs). Причем повреждение молекулы пролактина с образованием 16кДа фрагмента может быть индуцировано. Так, у пациенток с ПКМП определялись повышенные уровни циркулирующих молекул MMPs-2, а в сердечной мышце мышей с ПКМП — высокие концентрации MMPs-3 [15].

16кДа фрагмент пролактина вызывает эндотелиальную дисфункцию и экспрессию micro-RNA 146a, оказывающую токсическое влияние с повреждением миоцитов и приводящую к развитию систолической сердечной недостаточности, которая потенциально обратима [16].

Кроме того, было показано, что повышение уровня 16кДа у пациенток с ПКМП было связано с замедлением транскрипции и активации коактиватора 1-альфа-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, гамма, (PGC-1 α), что играет существенную роль в пролиферации и защите миоцитов от гибели [17]. Рецепторы PGC- α 1 участвуют в снижении уровня антиоксидантной марганец-зависимой супероксиддисмутазы (MnSOD), это приводит к увеличению продукции активных форм кислорода, оказывающих повреждающее действие на клетки, что было продемонстрировано в экспериментальных работах на грызунах. Также было показано, что повышение уровня окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), маркера окислительного стресса и повышение активности катепсина D были связаны со снижением экспрессии PGC-1 α у пациенток с ПКМП [18]. До настоящего времени механизм, лежащий в основе снижения PGC-1 α у пациенток с ПКМП, неизвестен.

У пациенток с ПКМП в раннем послеродовом периоде определялось повышение уровня проангиогенного плацентарного фактора роста (PLGF). Была показана эффективность введения анти-PLGF-фактора как способа профилактики дисфункции миокарда [13]. Эти результаты подчеркивают необходимость дальнейшего изучения функции эндотелия и проангиогенной системы при ПКМП, поиска новых эффективных способов ее специфической профилактики и лечения.

Роль sFlt-1 в патогенезе ПКМП

Во время беременности плацента секретует антиангиогенные факторы, такие как sFlt-1. Этот фактор важен для регуляции образования кровеносных сосудов в различных тканях, в ряде исследований указывалось на его связь с развитием преэклампсии и сердечной недостаточности. Ранее было доказано, что sFlt-1 играет важную роль в патогенезе преэклампсии [19]. Продукция sFlt-1 происходит в том числе и в плаценте в III триместре беременности [13]. Было выявлено, что у мышей sFlt-1 вызывают нарушение сократимости миокарда и развитие ПКМП [18]. Причем введение бромокриптина приводило к улучшению функции миокарда. Результаты

этих исследований еще раз подтверждают важную роль пролактина и других ангиогенных факторов в патогенезе ПКМП.

Таким образом, возникающая эндотелиальная дисфункция и ангиогенный дисбаланс у пациенток в период беременности приводят к нарушению поступления кислорода в миоциты, что сопровождается метаболическими изменениями и нарушением сократительной функции миокарда. Развитие сердечной недостаточности идет главным образом двумя путями: первый путь — пролактин 16 кДа ингибирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, вызывает их апоптоз и разрывает ранее сформированные капиллярные структуры, усиливает вазоконстрикцию и ухудшает функцию кардиомиоцитов, второй путь — нарушение баланса между ангиогенным фактором sFlt-1 и проангиогенным фактором VEGF.

РОЛЬ ГЕНЕТИКИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПКМП

Известно, что около 15% пациенток с ПКМП имеют такие же мутации в генах, как при дилатационной кардиомиопатии, что подтверждает роль генетики в развитии ПКМП [15]. Ранее было описано несколько мутаций генов, таких как тяжелая цепь сердечного миозина (MYH), титин (TSN) и SCN5 [20, 21]. У большинства носителей мутации являются бессимптомными до беременности. На последних сроках беременности, во время родов и раннем послеродовом периоде возникают гемодинамические изменения (увеличение частоты сердечных сокращений, сердечного выброса, снижение общего периферического сосудистого сопротивления, перегрузка сердца объемом). Этот гемодинамический стресс может быть пусковым механизмом активации генетических поломок. Кроме того, более высокая заболеваемость в конкретных этнических группах и определенных районах мира подтверждает определенную роль генетических факторов.

Клиника и диагностика ПКМП

Течение болезни может варьировать от незначительных изменений в состоянии пациентки с неярко выраженными симптомами до крайне тяжелых форм с клиникой кардиогенного шока [22]. Очень часто к концу беременности и в раннем послеродовом периоде даже здоровые женщины начинают предъявлять жалобы на общий дискомфорт, слабость, астению, одышку, отечный синдром, связанный с общей задержкой жидкости. Необходимо дифференцировать жалобы на патологическую одышку с явлениями ортопноэ и гипотонией. В ряде случаев ПКМП дебютирует кардиогенным шоком и отеком легких [22]. Во всех случаях возникновения ПКМП крайне важной является ранняя диагностика, которая позволит своевременно начать правильное лечение [23]. Клиника ПКМП — это клиника дебюта хронической сердечной недостаточности (ХСН), которую необходимо уметь дифференцировать при обращении пациентки в последнем триместре беременности и в ранний послеродовой период. Пациентки предъявляют жалобы на выраженную немотивированную слабость, головокружение, тяжесть и вздутие живота, отеки нижних конечностей. В одном из исследований было показано, что из 262 пациенток, обратившихся с жалобами на одышку в период беременности, только в 4% случаев это было связано

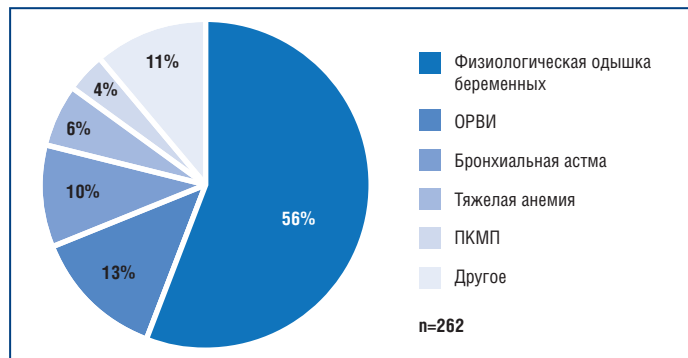


Рис. 1. Этиология одышки у женщин в период беременности [24]

с дебютом ПКМП, в 96% случаев одышка была обусловлена физиологическими изменениями в системе дыхания беременной, респираторной инфекцией, тяжелой анемией (рис. 1) [24].

При осмотре должны обращать на себя внимание такие симптомы, как влажные хрипы в легких, периферические отеки, увеличение печени, набухшие яремные вены [23].

При подозрении на ПКМП необходимо в кратчайшие сроки определить уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) или неактивного фрагмента — N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [25]. Повышенные уровни BNP не всегда являются патогномоничным фактором ПКМП, его нормальные значения позволяют быстро исключить острую сердечную недостаточность. Также необходимо выполнить трансторакально эхокардиографию (ЭхоКГ), которая доступна и информативна для диагностики дисфункции миокарда. Определение снижения ФВ ЛЖ <45% позволит быстро поставить диагноз.

Для диагностики ПКМП в рутинной клинической практике МРТ не используется, так как отсутствуют патогномоничные признаки. Но возможности МРТ для оценки состояния ткани миокарда и систолической функции в рамках дифференциальной диагностики миокардита или ишемического повреждения сердца являются востребованными. Коронарная ангиография может быть проведена только в случае подозрения на наличие коронарного атеросклероза у пациенток с наличием ФР ИБС (возраст, АГ, курение, ожирение, отягощенная наследственность и т. д.) [22]. Использование эндомиокардиальной биопсии миокарда также не рекомендовано в связи с отсутствием данных о дальнейшей тактике лечения при получении результатов биопсии в период беременности [26].

Лечение ПКМП

Терапия ПКМП — это в первую очередь терапия синдрома ХСН согласно современным рекомендациям ESC (2016) и рабочей группы по ПКМП [27]. Пациентки с клиникой острой сердечной недостаточности (систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт. ст., SpO₂ <90% или повышение уровня лактата в крови >2,0 мм/л) должны быть немедленно госпитализированы в палату интенсивной терапии специализированного центра. При САД >110 мм рт. ст. для снижения постнагрузки во время беременности предпочтительно введение гидралазина. При нестабильной гемодинамике рекомендована инотропная поддержка и/или вазопрессоры, однако было показано, что катехоламины

(особенно добутамин) отрицательно влияли на прогноз при ПКМП, поэтому их назначения необходимо избегать, когда это возможно [27]. В случае критической сердечной недостаточности у пациенток с ПКМП предпочтение должно быть отдано внутривенному введению левосимендана [28]. При отсутствии эффекта от консервативного лечения нужно рассмотреть методы экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), механической поддержки ЛЖ. Одновременно должен решаться вопрос о досрочном родоразрешении абдоминальным путем в любом сроке дебюта заболевания.

При стабилизации состояния пациентки и после родоразрешения должна быть продолжена терапия ХСН, которая включает назначение β -адреноблокаторов, блокаторов РААС, при наличии задержки жидкости — диуретиков [29].

Кроме того, в лечении ПКМП, помимо стандартной терапии ХСН, применяется бромокриптин, который назначают, преследуя несколько целей: во-первых, исключение лактации, во-вторых, необходимость ингибирования высвобождения пролактина в рамках патогенетической терапии ПКМП.

Бромокриптин для лечения ПКМП был внедрен в клиническую практику после проведения ряда экспериментальных работ, доказавших пользу препарата при этой патологии [4, 7]. В одном из исследований был выполнен сравнительный анализ 2 групп пациенток с ПКМП, принимающих бромокриптин, причем группа плацебо не была допущена к исследованию локальным этическим комитетом из-за явно положительных эффектов бромокриптина при данной патологии в ряде ранее проведенных работ [30]. В данное исследование было включено 63 пациентки с ПКМП и ФВ ЛЖ <35%, которые были разделены на 2 группы: получавшие бромокриптин 2,5 мг 1 р/сут в течение 7 дней; получавшие бромокриптин 2,5 мг 2 р/сут в течение 14 дней, затем 2,5 мг 1 р/сут в течение еще 42 дней.

В исследовании было выявлено, что ФВ ЛЖ в группе женщин, получавших терапию бромокриптином длительно, была на 3% выше в период наблюдения, чем в группе женщин, получавших терапию бромокриптином краткосрочно. При субанализе группы женщин, имевших более тяжелое поражение миокарда (ФВ ЛЖ <30%), различия были более выраженными и составили 6%. В данном исследовании не было смертельных исходов и необходимости имплантации вспомогательных устройств. Применение бромокриптина не сопровождалось какими-либо неблагоприятными явлениями [30].

Известно, что в 50% случаев при ПКМП встречается внутрисердечный тромбоз, что сопровождается высоким риском тромбоэмболических осложнений. Беременность и ранний послеродовой период ассоциируются с явлениями гиперкоагуляции вследствие повышенного уровня прокоагулянтных факторов свертывания крови. При ПКМП снижение сократимости ЛЖ является мощным ФР, приводящим к возникновению тромба на фоне существующей гиперкоагуляции [32]. В литературе описаны ряд случаев внутрисердечного тромбоза при ПКМП (рис. 2) [31]. Кроме стандартной терапии ХСН и лечения бромокриптином необходимо назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений [28].

На основании исследований, доказавших эффективность и безопасность применения бромокриптина в лечении ПКМП, в США в систему здравоохранения была

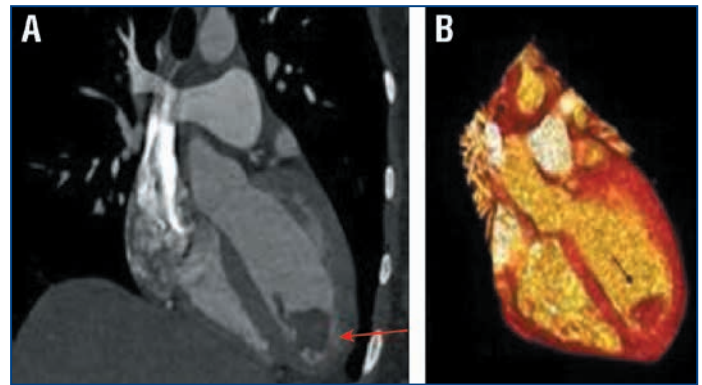


Рис. 2. Пациентка, 25 лет, с ПКМП и тромбозом полости левого желудочка; двухмерный (А) и трехмерный (В) режимы МРТ [31]



Рис. 3. BOARD-терапия ПКМП [28]

внедрена схема BOARD (рис. 3) [28]. Схема включает 5 пунктов: терапия бромокриптином, пероральные препараты для терапии ХСН в максимально переносимых дозировках, антикоагулянтная терапия, вазодилаторы при АД >110 мм рт. ст. с целью снижения постнагрузки, диуретики при задержке жидкости [33, 34].

У пациенток с ПКМП и ФВ ЛЖ <35% часто встречаются желудочковые нарушения ритма высоких градаций, которые являются причиной неблагоприятного прогноза и внезапной сердечной смерти [35]. В одном из исследований, проведенном в Германии, 12% пациенток имели желудочковые нарушения ритма [36]. У большинства пациенток с ПКМП в течение 3–6 мес. после родоразрешения происходит восстановление ФВ ЛЖ и снижается риск внезапной смерти, поэтому имплантация постоянного кардиовертера-дефибриллятора (КВД) нецелесообразна. В этих случаях с целью профилактики внезапной смерти используют временное устройство в виде переносного КВД [37, 38]. Когда не происходит восстановления ФВ ЛЖ >35%, несмотря на адекватную лекарственную терапию или в случае рецидивирующей желудочковой тахикардии, показана имплантация КВД и, при наличии показаний, ресинхронизирующая терапия [38].

Прогноз

Несмотря на то, что пациентки с ПКМП могут иметь разное клиническое течение заболевания, в большинстве случаев прогноз благоприятный. В 50% случаев происходит восста-

новление функции ЛЖ с достижением ФВ ЛЖ >55% и стабилизации ХСН на уровне I функционального класса (ФК) по NYHA, в 35–40% случаев — частичное восстановление с увеличением ФВ ЛЖ на 10% [7]. В оставшихся 10–15% случаев не происходит восстановление функции ЛЖ, сохраняется III–IV ФК ХСН по NYHA, что требует имплантации вспомогательных устройств ЛЖ и/или трансплантации сердца.

В исследовании IPAC (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy) были выявлены неблагоприятные ЭхоКГ-признаки, связанные с плохим прогнозом, к которым были отнесены ФВ ЛЖ <30% и конечный диастолический размер ЛЖ >60 мм [6].

После перенесенной ПКМП риск возникновения декомпенсации ХСН в последующую беременность очень высокий. Таким образом, всем пациенткам рекомендуется использовать безопасную контрацепцию и не планировать следующую беременность ввиду высокого риска осложнений [39]. В одном из исследований было показано, что назначение бромкриптина женщинам, перенесшим ранее ПКМП, с профилактической целью в период подготовки к следующей беременности приводило к лучшему прогнозу данной беременности, чем в группе не получающих с целью подготовки бромкриптин [33]. Поэтому в настоящее время рабочая группа по ПКМП Европейского общества кардиологов рекомендует принимать бромкриптин женщинам в период подготовки к беременности, если предыдущая беременность осложнилась ПКМП [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ПКМП — редкое и потенциально опасное для жизни матери и ребенка заболевание. В связи с этим необходима ранняя диагностика на основе оценки ЭхоКГ и уровня натрийуретического пептида у пациенток, предъявляющих жалобы на одышку, слабость, гипотонию на последних сроках беременности и в послеродовом периоде. Госпитализация данных пациенток должна проводиться в специализированный центр, имеющий опыт ведения и лечения ПКМП. При верификации диагноза может быть использована схема BOARD-терапии, которая помимо стандартной терапии ХСН включает назначение бромкриптина, антикоагулянтов, вазодилататоров и, при необходимости, диуретиков.

Несмотря на это, необходимы дополнительные исследования по изучению распространенности ПКМП в разных этнических группах и регионах, этиологии, ФР, оптимальной терапии, включая бромкриптин, с оценкой длительных исходов и продолжительности лечения после восстановления функции ЛЖ.

Литература

- Davis M.B., Arany Z., McNamara D.M. et al. Peripartum Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(2):207–221. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.014.
- Bauersachs J., Arrigo M., Hilfiker-Kleiner D. et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2016;1096–1105. DOI: 10.1002/ehf.586.
- Hilfiker-Kleiner D., Haghikia A., Nonhoff J. et al. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J.* 2015;1090–1097. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv009.
- Sliwa K., Hilfiker-Kleiner D., Petrie M.C. 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;767–778. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq120.

- Kolte D., Khera S., Aronow W.S. Temporal Trends in Incidence and Outcomes of Peripartum Cardiomyopathy in the United States: A Nationwide Population-Based Study. *J Am Heart Assoc.* 2014;4(3):e001056. DOI: 10.1161/JAHA.114.001056.
- McNamara D.M., 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(8):905–914. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1309.
- 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(4):366. DOI: 10.1007/s00395-013-0366-9.
- 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(9):1131–1141. DOI: 10.1002/ehf.780.
- Rana K.F., Saeed A., Shamim S.A. et al. The Association between Hypertensive Disorders of Pregnancy and Peripartum Cardiomyopathy. *Cureus.* 2019;8(11(10)):e5867. DOI: 10.7759/cureus.5867.
- Behrens I., Basit S., Lykke J.A., Ranthe M.F. Hypertensive disorders of pregnancy and peripartum cardiomyopathy: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2019;20(14(2)):e0211857. DOI: 10.1371/journal.pone.0211857.
- Lewey J., Levine L.D., Elovitz M.A. et al. Importance of Early Diagnosis in Peripartum Cardiomyopathy. *Hypertension.* 2020;75(1):91–97. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13291.
- Hilfiker-Kleiner D., Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:364–370. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.37.
- Mebazaa A., Seronde M.F., Gayat E. et al. Imbalanced angiogenesis in peripartum cardiomyopathy—diagnostic value of placenta growth factor. *Circ J.* 2017;81(11):1654–1661. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1193.
- 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.
- Macotela Y., Aguilar M.B., Guzman-Morales J et al. Matrix metalloproteases from chondrocytes generate an antiangiogenic 16 kDa prolactin. *J Cell Sci.* 2006;119(Pt 9):1790–1800. DOI: 10.1242/jcs.02887.
- Halkein J., Tabruyn S.P., 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.
- Rowe G.C., Jiang A., Arany Z. PGC-1 coactivators in cardiac development and disease. *Circ Res.* 2010;107(7):825–838. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223818.
- Patten I.S., Rana S., Shahul S. et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature.* 2012;485(7398):333–338. DOI: 10.1038/nature11040.
- Levine R.J., Maynard S.E., Qian C. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672–683. DOI: 10.1056/NEJMoa031884.
- Ware J.S., Li J., Mazaika E. et al. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med.* 2016;374(3):233–241. DOI: 10.1056/NEJMoa1505517.
- Lee Y.Z.J., Judge D.P. The role of genetics in peripartum cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res.* 2017;10(5–6):437–445. DOI: 10.1007/s12265-017-9764-y.
- Bauersachs J., Arrigo M., Hilfiker-Kleiner D. et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1096–1105. DOI: 10.1002/ehf.586.
- Bauersachs J., Koenig T. Devil in disguise: hints and pitfalls in diagnosis of peripartum cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2018;11(4):e004620. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004620.
- Wang W.-W., Wang Yu. Peripartum women with dyspnea in the emergency department: Is it peripartum cardiomyopathy? *Medicine (Baltimore).* 2018;97(31):e11516. DOI: 10.1097/MD.00000000000011516.
- 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(4):366. DOI: 10.1007/s00395-013-0366-9.
- Hilfiker-Kleiner D., Haghikia A., Nonhoff J. et al. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J.* 2015;36(18):1090–1097. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv009.
- Stapel B., Kohlhaas M., Ricke-Hoch M. et al. Low STAT3 expression sensitizes to toxic effects of beta-adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2017;38(5):349–361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw086.
- Labbene I., Arrigo M., Tavares M. et al. Decongestive effects of levosimendan in cardiogenic shock induced by postpartum cardiomyopathy. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2017;36(1):39–42. DOI: 10.1016/j.acccp.2016.02.009.
- Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J., Blomström-Lundqvist C. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165–3241. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340.
- Hilfiker-Kleiner D., Haghikia A., Berliner D. et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J.* 2017;2671–2679. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx355.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

КАРДИОМАГНИЛ

НАДЕЖНЫЙ ПОМОЩНИК В ЗАЩИТЕ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ ОТ ТРОМБОЗОВ И ИНФАРКТОВ¹

ТЕПЕРЬ
В НОВОЙ
УПАКОВКЕ



Длительный ежедневный прием ацетилсалициловой кислоты 75 мг — доказанная профилактика сердечно-сосудистых осложнений²

Кардиомагнил 75 мг — благоприятный профиль безопасности за счет оптимальной дозы ацетилсалициловой кислоты³

Защита желудка благодаря антациду в составе¹

Адаптировано из материалов:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кардиомагнил. РУ П № 013875/01 от 25.12.07.
2. Консенсус экспертов по анти тромботическим препаратам. Британский медицинский журнал. 2002; 324: 71–86.
3. Серебряный В. и соавт. Американский гематологический журнал. 2004; 75: 40–47.

Сокращенная информация по применению. Торговое название: Кардиомагнил®. МНН: ацетилсалициловая кислота (АСК) + магния гидроксид. Лек. форма и дозировка: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг + 15,2 мг, 150 мг + 30,39 мг. Показания к применению: нестабильная стенокардия и стабильная стенокардия; профилактика повторного инфаркта миокарда; профилактика повторной ТИА и повторного ишемического инсульта у пациентов, ранее перенесших нарушение мозгового кровообращения; профилактика тромботических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах. Противопоказания: повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП; кровоизлияние в головной мозг; склонность к кровотечению (недостаточность витамина К, тромбоцитопения, геморрагический диатез); бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК или других НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения); желудочно-кишечное кровотечение; тяжелое нарушение функции печени; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); ХСН III-IV ФК по классификации NYHA; беременность (I триместр, в сроке более 20 недель); период грудного вскармливания; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный прием с метотрексатом (>15 мг в неделю); детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: внутрь. 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75–150 мг, 1 раз в сутки. Побочное действие: головокружение, шум в ушах, носовое кровотечение, ринит, диспепсия, боль со стороны ЖКТ и в животе, желудочно-кишечное воспаление, кровотечения из ЖКТ, кожная сыпь, кожный зуд, кровотечения из мочеполовых путей и др. С осторожностью: при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечений, нарушении функции печени, нарушении функции почек, бронхиальной астме, сенной лихорадке, полипозе носа, во II триместре беременности до 20 недель и др. Условия хранения: в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: отпускают без рецепта. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

На правах рекламы

101029, дата выпуска: декабрь 2021

АО «НИХФАРМ», 603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7. Тел. +7 831 278 80 88, +7 800 250 50 00. E-mail: med@stada.ru

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

STADA