

ZIELONKA, Bartłomiej, KOWALCZYK, Ilona, STAWIKOWSKI, Cezary, WOLANIN, Marta, WOLANIN, Izabela, STACHYRA, Bartłomiej, KRAWIEC, Paulina, MADEJ, Karolina, OSIŃSKA, Aleksandra & DENGLER, Barbara. Peripartum cardiomyopathy: current theories about etiopathogenesis, potential biomarkers and treatment - a literature review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;40(1):11-19. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.40.01.001>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43956>
<https://zenodo.org/record/8033918>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 11.05.2023. Revised: 05.06.2023. Accepted: 12.06.2023. Published: 13.06.2023.

Peripartum cardiomyopathy: current theories about etiopathogenesis, potential biomarkers and treatment - a literature review

Kardiomiopatia płożowa: aktualne teorie na temat etiopatogenezy, potencjalnych biomarkerów i leczenia - przegląd literatury

Bartłomiej Zielonka¹, Ilona Kowalczyk², Cezary Stawikowski³, Marta Wolanin⁴, Izabela Wolanin⁵, Bartłomiej Stachyra⁶, Paulina Krawiec⁷, Karolina Madej⁸, Aleksandra Osińska⁹, Barbara Dengler¹⁰

¹Bartłomiej Zielonka

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0000-0001-7788-1342>

bvrtlomiej.zi@gmail.com

²Ilona Kowalczyk

Independent Public Clinical Hospital prof. W. Orłowski CMKP in Warsaw

<https://orcid.org/0000-0002-8669-3068>

ilonaxkowalczyk@gmail.com

³Cezary Stawikowski

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0000-0003-3026-8617>

cezary.stawikowski@gmail.com

⁴Marta Wolanin

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0009-0000-3988-346X>

marta.wolanin03@gmail.com

⁵Izabela Wolanin

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0009-0001-3290-5635>

izabela-wolanin@wp.pl

⁶Bartłomiej Stachyra

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0009-0009-2119-416X>

bartlomiej.stachyra@gmail.com

⁷Paulina Krawiec

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0000-0002-9527-5837>

paulina.krawiec96@gmail.com

⁸Karolina Madej
1 Military Clinical Hospital in Lublin
<https://orcid.org/0009-0007-4571-6650>
karolinamadej01@gmail.com

⁹Aleksandra Osńska
1 Military Clinical Hospital in Lublin
<https://orcid.org/0009-0002-0351-9724>
aleksandraosinska23@gmail.com

¹⁰Barbara Dengler
1 Military Clinical Hospital in Lublin
<https://orcid.org/0009-0001-8220-8264>
barbaradengler@poczta.fm

ABSTRACT

Background: Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a form of an idiopathic systolic heart failure, which occurs the most often in the last weeks of pregnancy or in the early postpartum period. Symptoms of this disease include exertional dyspnea, orthopnoea, paroxysmal nocturnal dyspnoea and edema. They are typical for a heart failure, but also can be attributed to late pregnancy or the effects of labor, which is a cause of common misdiagnosis or its delay and significantly affects the worsening of the prognosis and the high mortality rate. In more severe cases, cardiogenic shock, arrhythmias, thromboembolic complications may occur, leading to death.

Aim of the study: The study aim is to summarize the current state of knowledge and the recent scientific reports on the potential etiopathogenesis, diagnostics including new biomarkers, and treatment of the peripartum cardiomyopathy.

Material and methods: The study is based on the scientific literature available in the PubMed and Google Scholar databases, using the following keywords: „peripartum cardiomyopathy”, „pregnancy-associated cardiomyopathy” and “16-kDa prolactin”.

Results and conclusions: The diagnosis of peripartum cardiomyopathy should be considered in every pregnant or postnatal woman with symptoms of heart failure. Despite great advances made in understanding and diagnosing PPCM over the last few years, the pathogenesis and complex interactions of genetics and the vascular and hormonal balance of late pregnancy are still unclear. Further research is needed to determine the benefits and risks of bromocriptine treatment and the use of new markers in the diagnostics of PPCM.

Keywords: peripartum cardiomyopathy, pregnancy-associated cardiomyopathy, 16-kDa prolactin

1. WSTĘP

Kardiomiopatia połogowa, zwana także okołoporodową (*ang. peripartum cardiomyopathy, PPCM*) jest jedną z postaci idiopatycznej skurczowej niewydolności serca. Występuje najczęściej w ostatnich tygodniach ciąży lub we wczesnym okresie poporodowym. Jednostka ta po raz pierwszy została opisana w 1849 roku przez Virchowa i wsp., którzy odkryli występowanie zwyrodnienia mięśnia sercowego podczas sekcji zwłok u niektórych kobiet, które zmarły w czasie porodu. Natomiast w 1937 roku Gouley i wsp. wykazali związek okresu okołoporodowego z wystąpieniem kardiomiopatii. W 1971 roku po raz pierwszy zastosowano termin PPCM (Demakis, Rahimtoola). [1,3,24]. Etiologia tego schorzenia pozostaje nieznana, jednak według ostatnich doniesień naukowych potencjalną rolę w etiopatogenezie PPCM odgrywać może prolaktyna o masie 16 kDa, obniżone stężenie czynnika transkrypcyjnego STAT-3, zwiększone stężenie cytokin prozapalnych, czynniki genetyczne oraz stres oksydacyjny. Ponadto w literaturze znacząco podkreśla się istnienie udokumentowanych czynników ryzyka, takich jak: rasa czarna, wielorództwo, nadciśnienie tętnicze, starszy wiek matki. Objawy PPCM obejmują duszność wysiłkową, ortopnoe, napadową duszność nocną, obrzęki i są z jednej strony dosyć typowe dla niewydolności serca, a z drugiej można przypisać je okresowi późnej ciąży lub skutkom wysiłku porodowego, przez co powszechne są błędy w rozpoznaniu lub jego opóźnienie, co znacznie wpływa na pogorszenie rokowania i wysoki wskaźnik śmiertelności. W cięższych przypadkach może wystąpić wstrząs kardiogeny, zaburzenia rytmu serca, powikłania zakrzepowo-zatorowe, prowadząc nawet do śmierci. Głównymi narzędziami diagnostycznymi w PPCM są: echokardiografia, badanie poziomu NT-pro-BNP lub BNP oraz EKG. Do badań przydatnych w postawieniu diagnozy należą: RTG klatki piersiowej i rezonans magnetyczny jako uzupełnienie echokardiografii. Ostatnie doniesienia naukowe wskazują na potencjalną możliwość wykorzystania nowych biomarkerów takich jak mikro-RNA-146a oraz sFIT1 w diagnostyce PPCM, jednak potrzebne są dalsze badania określające ich przydatność [1,3,16,24]. Leczenie PPCM jest zwykle wspomagające i ukierunkowane na leczenie objawów niewydolności serca z uwzględnieniem, czy do zachorowania doszło w czasie ciąży czy po porodzie, celem dobrania terapii bezpiecznej dla płodu lub narodzonego dziecka karmionego piersią. W przypadku ciężkiego przebiegu choroby może zaistnieć potrzeba prowadzenia mechanicznego

wspomagania krążenia. U części pacjentek wskazana jest implantacja ICD lub CRT-D w zależności od wskazań, a w niektórych przypadkach zachodzi konieczność przeszczepienia serca. Trwają badania wykorzystania w terapii bromokryptyny, której mechanizm działania jest powiązany z teorią udziału prolaktyny 16 kDa w patogenezie PPCM. [1,2,3,7,18,24].

2. EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania kardiomiopatii połogowej cechuje znaczne zróżnicowanie geograficzne, przy czym największą zachorowalność obserwuje się u kobiet pochodzenia afrykańskiego i afro-amerykańskiego: w Nigerii (1:100 porodów), na Haiti (1:300), w Afryce Południowej (1:1000), w Stanach Zjednoczonych (1:2500-4000).[2,8,16,24] W populacji europejskiej częstość występowania jest większa w Niemczech (1:1000-1500) niż w innych krajach, takich jak na przykład Dania (1:10 000).[16,24] Nie są dokładnie znane dane z populacji polskiej, dotychczas opisano pojedyncze przypadki zachorowań.[2] W ostatnich latach zaobserwowano tendencję wzrostową występowania PPCM, co może wynikać z czynników takich jak: późniejszy wiek kobiet zachodzących w ciążę, lepszy dostęp do technik wspomaganego rozrodu, wzrost częstości ciąż mnogich, a także wzrost świadomości na temat tej jednostki chorobowej i ulepszenie diagnostyki prowadzące do zwiększenia rozpoznawalności PPCM.[5,8,24]

3. CZYNNIKI RYZYKA

Do czynników ryzyka rozwoju PPCM zalicza się [1,5,12,14,16,22]:

- Rasa czarna (przebieg choroby jest zazwyczaj cięższy i częściej dochodzi do powikłań)
- Wiek matki powyżej 30 lat
- Preeklampsja
- Nadciśnienie tętnicze
- Ciąża mnoga
- Wysoka rodność
- Przedłużająca się terapia tokolityczna
- Dodatni wywiad rodzinny w kierunku PPCM
- Niedożywienie
- Nadużywanie kokainy

4. OBJAWY

Kliniczny obraz kardiomiopatii połogowej obejmuje typowe objawy niewydolności serca, takie jak: duszność, obniżenie tolerancji wysiłku, ortopnoe, uporczywy kaszel, obrzęki, a także objawy natury psychicznej: uczucie lęku, niepokoju, panika. W badaniu fizykalnym pacjentki często prezentują tachykardię, tachypnoe, poszerzenie żył szyjnych, osłuchowo rżenia nad płucami i obrzęki obwodowe. Opisywano także występowanie trzeciego tonu serca, przesunięcie uderzenia koniuszkowego oraz szmer niedomykalności mitralnej.[1,2,23] W przypadkach o ciężkim przebiegu może wystąpić wstrząs kardiogeny, zaburzenia rytmu serca, powikłania zakrzepowo-zatorowe, a nawet śmierć. [1,3,19,24] Według literatury śmiertelność wynosi od 7% do 50%, z czego 50% zgonów przypada na pierwsze miesiące po rozpoznaniu. [23] Nasilenie i dynamika objawów może wykazywać znaczne różnice pomiędzy poszczególnymi pacjentkami. [2,19] Rozpoznanie PPCM stawiane jest najczęściej u chorych znajdujących się w III lub IV klasie czterostopniowej skali NYHA (*New York Heart Association*), skali służącej do klasyfikacji objawów niewydolności serca. [2,20,21] Wczesne objawy podmiotowe kardiomiopatii połogowej, ze względu na swoje podobieństwo do dolegliwości typowych dla ostatnich tygodni ciąży lub wysiłku związanego z samym porodem, mogą utrudniać lub opóźniać postawienie prawidłowej diagnozy. [2, 24]. Według literatury u większości, bo aż 78% pacjentek, objawy rozwijają się w ciągu pierwszych 4 miesięcy po porodzie, u 9% w ciągu ostatniego miesiąca ciąży, natomiast u pozostałych 13% choroba ujawnia się wcześniej niż miesiąc przed porodem lub później niż 4 miesiące po porodzie. [24]

5. ROZPOZNIANIE KARDIOMIOPATHI POŁOGOWEJ

Do niedawna PPCM definiowano jako objawową niewydolność serca pojawiającą się w ostatnim miesiącu ciąży i do 5 miesięcy po porodzie, jednak w 2010 roku Heart Failure Association of the European Society of Cardiology zaproponowała zaktualizowaną definicję PPCM jako "idiopatycznej kardiomiopatii z dysfunkcją skurczową lewej komory, występującą pod koniec ciąży lub w miesiącach po porodzie, gdy nie występują inne przyczyny niewydolności serca". [3, 5, 9,16]. Obecnie w literaturze spotyka się kryteria takie jak:

1. Niewydolność serca występująca pod koniec ciąży lub w pierwszych miesiącach po porodzie (najczęściej w miesiącu po porodzie)
2. Wykazanie w badaniu echokardiograficznym dysfunkcji skurczowej lewej komory, zwykle ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory <45%
3. Brak innej możliwej do zidentyfikowania przyczyny niewydolności serca. [7, 9, 11, 16]

Wynika stąd, iż kardiomiopatia połogowa jest rozpoznaniem z wykluczenia u kobiet z objawami niewydolności serca wynikającej z dysfunkcji skurczowej lewej komory. [1, 3, 24] Do jednostek chorobowych, które należy uwzględnić w trakcie diagnostyki różnicowej zalicza się [1, 3, 5, 7, 16, 24]:

- Kardiomiopatia Takotsubo
- Kardiomiopatia przerostowa

- Arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa
- Dodatni wywiad rodzinny w kierunku genetycznie uwarunkowanych chorób serca
- Wrodzone wady serca
- Nadciśnieniowa choroba serca
- Zapalenie mięśnia sercowego
- Stan przedrzucawkowy lub rzucawka
- Zatorowość płucna oraz zespół zatorowości
- płynem owodniowym
- Wcześniej nierozpoznana choroba zastawek serca
- Obrzęk płuc wynikający z preeklampsji lub przedłużającej się tokolizy
- Choroba niedokrwienności serca oraz arytmie
- Astma, zapalenie płuc
- Kardiomiopatia związana z zakażeniem wirusem HIV lub w przebiegu AIDS

6. BADANIA DIAGNOSTYCZNE W PPCM

U kobiet z objawami niewydolności serca, która wystąpiła pod koniec ciąży lub po porodzie zaleca się wykonanie badania EKG, echokardiograficznego oraz oznaczenia stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (*NT-pro-BNP*, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) lub peptydu natriuretycznego typu B (*BNP*, *B-type natriuretic peptide*). [2, 24] Nie ma specyficznych dla PPCM zmian w zapisie EKG, jednak u większości pacjentek zapis ten najczęściej jest nieprawidłowy. [2] W prospektywnym badaniu kobiet z Afryki Południowej, u których zdiagnozowano PPCM, wykazano, iż ponad 90% z nich miało przynajmniej jedną nieprawidłowość elektrokardiograficzną, a u blisko 50% badanych wykryto znaczne nieprawidłowości, takie jak: obniżenie odcinka ST, patologiczny załamek Q, odwrócenie załamka T, bloki odnogi pęczka Hisa czy bloki przedsionkowo-komorowe II lub III stopnia. [18] Istotne znaczenie diagnostyczne ma oznaczenie stężenia w surowicy NT-pro-BNP lub BNP, których główną rolą jest wykluczenie niewydolności serca, z progami <100 pg/ml dla BNP oraz <300 pg/ml dla NT-pro-BNP. [16,21] W badaniu przeprowadzonym w grupie 38 pacjentek z PPCM stężenie NT-pro-BNP było podwyższone u wszystkich chorych, a w porównaniu ze zdrowymi kobietami we wczesnym okresie połogu stężenie to było 5-krotnie wyższe. [2]

Najistotniejszym kryterium rozpoznania PPCM jest dysfunkcja skurczowa lewej komory, dlatego też w diagnostyce kluczową rolę odgrywa badanie echokardiograficzne. [2,12,22] Pozwala bowiem na potwierdzenie obecności dysfunkcji skurczowej lewej komory serca z obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (*left ventricular ejection fraction - LVEF*) zwykle poniżej 45% [18, 21]. Ponadto badanie to może wykluczyć w diagnostyce różnicowej inne jednostki chorobowe dające podobny obraz kliniczny. [18]

Po aktualizacji kryteriów rozpoznania nie stosuje się już arbitralnych kryteriów echokardiograficznych, tj.

- obniżenie frakcji wyrzutowej <45%
- obniżenie frakcji skracania <30%
- powiększenie końcoworozkurczowego wymiaru jamy lewej komory >2,7 cm/m² powierzchni ciała

dzięki czemu zmniejsza się ryzyko przeoczenia tej jednostki chorobowej u pacjentki. [2, 24]

Średnia wartość LVEF w momencie rozpoznania w globalnym badaniu dotyczącym PPCM wynosiła około 30% we wszystkich grupach etnicznych.[18] Oprócz dysfunkcji skurczowej echokardiogram może wykazać rozstrzeń lewej komory, a także poszerzenie i/lub dysfunkcję prawej komory, czynnościową niedomykalność zastawki mitralnej i/lub trójdzielnej, powiększenie lewego lub obu przedsionków, cechy nadciśnienia płucnego oraz zakrzep wewnątrzsercowy. [3]

Do badań przydatnych w trakcie diagnostyki kardiomiopatii połogowej zalicza się także: zdjęcie RTG klatki piersiowej (może uwidocznić powiększenie sylwetki serca, a także cechy obrzęku płuc i wysięku opłucnowego) [24], rezonans magnetyczny serca (pozwala na bardziej precyzyjne niż w echokardiografii określenie wymiarów jam serca, obecności skrzepin, których nie uwidocznili badanie echokardiograficzne czy uszkodzenia tkanki mięśnia sercowego, dzięki czemu odgrywa dużą rolę w diagnostyce różnicowej. Ograniczeniem tej metody diagnostycznej jest brak możliwości zastosowania gadolinowego środka kontrastowego u kobiet ciężarnych, wysokie koszty badania i ograniczona dostępność). [2,7] Biopsja mięśnia sercowego nie jest zalecana jako rutynowa metoda w diagnostyce PPCM. Wykonywana jest tylko w przypadku podejrzenia innych przyczyn ostrej niewydolności serca, takich jak: sarkoidoza, olbrzymiokomórkowe/limfocytarne/martwicze eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego. [1,2,7]

7. AKTUALNE TEORIE ETIOPATOGENEZY

Dokładny mechanizm rozwoju kardiomiopatii połogowej pozostaje niewyjaśniony. Znaczny postęp i rozwój badań naukowych w ostatnich latach pozwolił na poznanie wielu czynników predysponujących, a także opisanie nowych teorii obejmujących stres oksydacyjny, działanie prolaktyny, STAT-3, katepsyny D, sFIT1, miRNA-146a, PGC-1 α , cytokin prozapalnych oraz czynników genetycznych. Najnowsze odkrycia silnie sugerują pogląd, iż PPCM jest chorobą naczyniową wywołaną przez okołoporodowe środowisko hormonalne. [1,3,5] W literaturze opisywane są także inne możliwe czynniki wyzwalające, takie jak mikrochimeryzm, niski poziom selenu, infekcje wirusowe, reakcje autoimmunologiczne. [1, 5,10]

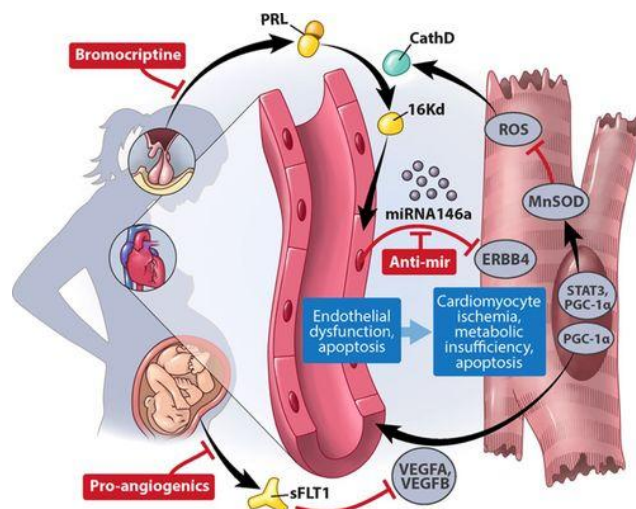
Prolaktyna (*PRL*) o masie 23 kDa fizjologicznie wykazuje działanie proangiogenne oraz ochronne na śródbłonek. W okresie wzmożonego stresu oksydacyjnego wywołanego ciążą może powstać krótsza forma PRL o masie 16 kDa wykazująca silne działanie kardiotoksyczne. [16, 24] Białko STAT-3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) jest odpowiedzialne za ochronę mięśnia sercowego przed stresem oksydacyjnym poprzez indukcję enzymów antyoksydacyjnych. [13, 24] W wyniku zaburzenia funkcji STAT-3 dochodzi do nasilenia stresu oksydacyjnego oraz

aktywacji katepsyny D, która jest proteazą odpowiedzialną m.in. za rozszczepienie pełnej długości prolaktyny, w wyniku czego powstaje antyangiogeny N-końcowy fragment PRL o masie 16 kDa (*16 kDa-PRL*). Uważa się, że jest on potencjalnym czynnikiem inicjującym i napędzającym PPCM. [10] Wykazano, że u kobiet chorujących na kardiomiopatię połączoną z podwyższoną ekspresją białka STAT-3 jest zmniejszony i jednocześnie zwiększa się poziom kardiotoksycznej 16 kDa-PRL. [13, 24] Hipoteza o jej patofizjologicznym znaczeniu została poparta badaniami klinicznymi, w których wykorzystano w leczeniu PPCM bromokryptynę, co przyniosło korzystne efekty lecznicze. [24] Wzrost poziomu 16 kDa-PRL przypisuje się także obniżonemu stężeniu koaktywatora receptora gamma aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów 1-alfa (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 α*). Zarówno STAT-3 jak i PGC-1 α pełnią ważną funkcję w proliferacji i ochronie kardiomiocytów. Jak dotąd mechanizm leżący u podstaw obniżenia ekspresji obu tych czynników pozostaje niejasny. [3,5,10]

Obserwacje eksperymentalne wykazały zwiększenie poziomu utlenionych lipoprotein o małej gęstości (*oxidized low-density lipoprotein, oxLDL*) oraz wzrost aktywności katepsyny D powiązany ze zmniejszoną ekspresją STAT-3 i PGC-1 α u pacjentek chorych na PPCM, [10]

Wykazano, że rozszczepienie PRL może być również powodowane przez metaloproteinazy (MMP -1,-2,-3, -8,-13). U pacjentek z PPCM obserwuje się wzrost poziomu krążącej we krwi MMP-2, natomiast w modelach mysich wysoki poziom ekspresji MMP-3. [10]

Wraz z czasem trwania ciąży łożysko zwiększa produkcję antyangiogennej rozpuszczalnej formy kinazy tyrozynowej 1 podobnej do fms (*sFLT1, soluble fms-like tyrosine kinase-1*), co w połączeniu upośledzeniem działania innych mechanizmów chroniących serce przed czynnikami antyangiogennymi może doprowadzić do dysfunkcji komórek mięśnia sercowego. Obniżenie poziomu PGC-1 α powoduje niedobór czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF (*VEGF, vascular endothelial growth factor*) i wraz ze zwiększonym poziomem sFLT1 obserwowanym w fazie okołoporodowej pogłębia zaburzenia angiogenezy. [10] Wykazano, że pacjentki cierpiące na PPCM mają istotnie podwyższony poziom sFLT1. [24] Ponadto zaobserwowano, że do czynników ryzyka powodujących wzmożone wydzielanie tej kinazy należą wielorództwo i preeklampsja, co może tłumaczyć dlaczego te obciążenia zaliczane są do czynników ryzyka rozwoju PPCM. [16, 24] Metaanaliza 22 badań obejmujących 979 przypadków PPCM wykazała, że stan przedzrutowy występował u 22% kobiet z PPCM w porównaniu ze średnim światowym wskaźnikiem wynoszącym 5%. [3]



Rycina 1. Schemat opisujący hipotezę naczyniowo-hormonalną patofizjologii kardiomiopatii połogowej. [5]

Przeprowadzono badania na modelach mysich, których wyniki wydają się potwierdzać prawdziwość powyższych teorii na temat mechanizmów potencjalnie odpowiedzialnych za rozwój PPCM u ludzi. Pierwszy model obejmował myszy z genetycznie usuniętym w kardiomiocytach STAT-3. Stres oksydacyjny zwiększył poziom katepsyny D oraz 16 kDa-PRL, która wykazała właściwości naczyniotoksyczne i proapoptyczne w mięśniu sercowym. Utrata STAT-3 w mysich sercach prowadzi do zmniejszenia ekspresji genów, które odpowiadają za ochronę przed reaktywnymi formami tlenu, w szczególności dysmutazy nadadtlenkowej (*MnSOD, manganese superoxide dismutase*). [5] U myszy leczonych bromokryptyną uzyskano całkowite odwrócenie kardiomiopatii. [3,5]

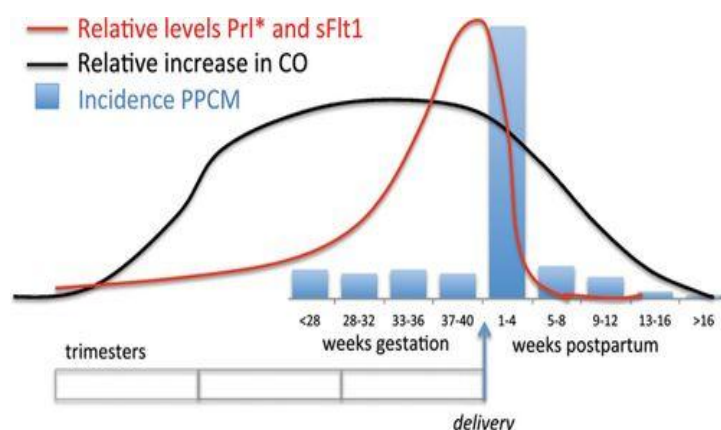
Drugi model obejmował myszy ze specyficzną dla serca delecją genetyczną PGC-1 α , co doprowadziło do toksyczności naczyniowej poprzez zwiększenie stężenia 16 kDa-PRL i zmniejszoną ekspresję VEGF. W tym modelu kardiomiopatię można było tylko częściowo odwrócić za pomocą samej bromokryptyny, dopiero dodanie VEGF powodowało całkowite wyleczenie. [3,5] Dodatkowo wykazano, że egzogenny sFLT1 był wystarczający do spowodowania głębokiej dysfunkcji skurczowej u myszy pozbawionych sercowego PGC-1 α nawet przy braku ciąży. [3] Podobnie jak STAT-3, PGC-1 α steruje ekspresją dysmutazy nadadtlenkowej MnSOD, tłumiąc w ten sposób reaktywne formy tlenu (*ROS, reactive oxygen species*). [5]

W literaturze opisywany jest szlak wywołujący zaburzenia naczyniowe. Dotyczy on 16 kDa-PRL, która poprzez czynnik jądrowy-kappa B (*NF κ B*) zwiększa ekspresję mikroRNA-146a w śródbłonce. MikroRNA-146a hamuje proliferację i migrację komórek śródbłonna, a dodatkowo może indukować dysfunkcje metabolizmu kardiomiocytów

prowadząc do ich śmierci. [5,10] U kobiet z PPCM poziom miRNA-146a jest dramatycznie podwyższony, a zastosowanie bromokryptyny w leczeniu powoduje jego znaczny spadek. To sprawia, że miRNA-146a w przyszłości może być wykorzystany jako biomarker kardiomiopatii połogowej. Ponadto może stać się realnym celem terapeutycznym, ponieważ miRNA można skutecznie i specyficznie hamować metodami inżynierii genetycznej. W przeciwieństwie do PRL ten rodzaj terapii nie hamowałby laktacji. [5]

Badania wskazują również na rolę zapalenia mięśnia sercowego i reakcji autoimmunologicznych jako możliwych podstawowych patomechanizmów. Poziomy cytokin prozapalnych (interleukiny-6, czynnika martwicy nowotworów- α , interferonu- γ i białka C-reaktywnego) były istotnie podwyższone i dodatnio skorelowane z dysfunkcją serca. [10,12,18] Literatura podaje, że zastosowanie pentoksyfiliny (pochodna ksantyny), leku, który zmniejsza uwalnianie TNF α i IL-6, poprawiło wyniki pacjentek w kohorcie afrykańskiej. Potwierdza to możliwy udział procesów zapalnych w etiopatogenezie PPCM. [18]

Ciąża to czas, w którym następują znaczne zmiany hemodynamiczne w organizmie kobiety, które istotnie zwiększają obciążenie serca. Zwiększa się objętość krwi krążącej, rzut serca wzrasta nawet o 50%, rośnie częstość akcji serca, zwiększa się objętość wyrzutowa, a całkowity opór naczyniowy zmniejsza się nawet o 30%. Wszystkie te zmiany pojawiają się między I a II trymestrem ciąży, a u pacjentek ze stwierdzoną przed ciążą chorobą strukturalną serca zazwyczaj w tym okresie występują objawy niewydolności serca. To wszystko kontrastuje z faktem, iż PPCM ujawnia się w okresie okołoporodowym. [5,14,21]



Rycina 2. Porównanie czasu wystąpienia zmian hemodynamicznych w trakcie ciąży i po porodzie na przykładzie pojemności minutowej serca (*CO, cardiac output*), podwyższenia stężenia PRL oraz sFLT1 i częstości występowania kardiomiopatii połogowej. [5]

W badaniach przeprowadzonych na populacjach europejskiej i amerykańskiej kobiet chorych na PPCM opisano występowanie kilku rzadkich mutacji skracających (mutacje typu nonsense, przesunięcie ramki odczytu lub miejsca splicingu) w genie *TTN*. [18] Gen *TTN* koduje największe ludzkie białko tytynę - krytyczny składnik strukturalny sarkomeru w mięśniach poprzecznie prążkowanych. [3] W przeprowadzonym badaniu u około 10% kobiet z PPCM występowały krótsze sekwencje kodujące genu tytyny (*TTN*). W badaniu tym opisano, że kobiety te miały niższą frakcję wyrzutową lewej komory w momencie zgłoszenia (23,5%), niż kobiety bez tej mutacji (29%). Oprócz obniżonej frakcji wyrzutowej, u tych kobiet częściej występowały powikłania i ciężki przebieg choroby (21%, natomiast u kobiet bez mutacji 17%). Powrót LVEF >50% odnotowano u 68% chorych (60% u kobiet bez mutacji). [17] Badanie asocjacyjne obejmujące cały genom u 79 pacjentek z PPCM wykazało polimorfizm pojedynczego nukleotydu w bliskim sąsiedztwie genu *PTHLH*, który może brać udział w utrzymaniu homeostazy naczyniowej. [3,5] Zidentyfikowano prawdopodobne warianty patogenne w genie *BAG3* (który razem z *TTN* przyczynia się do rozwoju innego rodzaju kardiomiopatii - kardiomiopatii rozstrzeniowej), który przy współdziałaniu czynników środowiskowych, innych genetycznych lub epigenetycznych, może także predysponować do rozwoju PPCM. [3]

Na podstawie wyżej przedstawionych wyników badań i modeli eksperymentalnych, wzrost stężenia niektórych substancji może zostać wykorzystany w przyszłości jako potencjalne markery w diagnostyce kardiomiopatii połogowej. Należą do nich między innymi [24]:

- mikro-RNA 146
- sFLT1
- cytokiny zapalne: CRP, TNF- α , IFN- γ , IL-6
- prolaktyna 16 kDa
- katapsyna D
- oxLDL

8. LECZENIE

Leczenie niewydolności serca w przebiegu kardiomiopatii połogowej, podobnie jak w przypadku innych postaci niewydolności skurczowej, jest zwykle wspomagające i opiera się na kontroli stanu nawodnienia, ograniczeniu podaży

sodu, zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym oraz zaburzeniom rytmu serca. [1,5,7,20] Ponadto w czasie ciąży szczególnie ważne jest wykluczenie leków, które mogą mieć teratogenne i toksyczne działanie na rozwijający się płód, niekorzystny wpływ na perfuzję łożyska i działania antytokolityczne. [2,24] Po porodzie natomiast należy ustalić, czy kobieta karmi piersią, aby dobrać farmakoterapię bezpieczną dla dziecka.[16]

W przypadku wystąpienia ostrej niewydolności serca kluczowe jest podjęcie szybkiego i intensywnego leczenia. Przy obecności objawów świadczących o przecięciu objętościowym, obrzęku płuc i obrzękach obwodowych można zastosować furosemid, który uważany jest za preferowany diuretyk pętlowy w trakcie karmienia piersią. [4, 24] Podczas stosowania diuretyków w trakcie ciąży należy zachować szczególną ostrożność celem uniknięcia niedociśnienia, które może spowodować hipoperfuzję macicy i łożyska stwarzając potencjalne zagrożenie dla płodu. [6,7] Istnieje obawa, że intensywna diureza może spowodować zahamowanie laktacji, dlatego po porodzie istotne jest monitorowanie noworodka pod kątem przybierania na wadze, cech odwodnienia i letargu. [4] Celem redukcji obciążenia wstępnego (*preload*) i następczego (*afterload*) można wykorzystać leki rozszerzające naczynia takie jak nitrogliceryna czy hydralazyna, które uważane są za bezpieczne w czasie ciąży [6, 24] i karmienia piersią, jednak należy monitorować niemowlę pod kątem objawów wchłaniania azotanów np. uderzeń gorąca po karmieniu. [4] W przypadku utrzymywania się objawów zastoju mimo zastosowania adekwatnego leczenia oraz objawów małego rzutu serca wskazane jest zastosowanie leków inotropowo-dodatnich, takich jak: dobutamina, noradrenalina. [2,4, 16,24] U pacjentek stabilnych klinicznie z euwolenią zarówno w ciąży jak i połogu wskazane jest stosowanie beta-blokerów. [16] W trakcie ciąży preferuje się leki β 1-kardioselektywne, aby uniknąć inicjacji czynności skurczowej macicy zależnej od receptorów β -2 adrenergicznych. [2,5]

W ciąży przeciwwskazane jest stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (*ACEI - angiotensin-converting-enzyme inhibitors*), antagonistów receptora dla angiotensyny (*ARB - angiotensin receptor blockers*), nowej generacji leków ARNI (*ARNI - angiotensin receptor neprilysin inhibitor*) (sakubitryl-walsartan), iwabradyny oraz antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego (*MRA - mineralocorticoid receptor antagonists*) ze względu na znane działanie teratogenne i toksyczne dla płodu. [16] ACEI można stosować w trakcie karmienia piersią [4,5] i preferowany jest enalapril [4]. W tym czasie niemowlę karmione piersią powinno być monitorowane pod kątem hipotensji, senności, nieprawidłowego przyrostu masy ciała i zaburzeń funkcji nerek. [4] MRA można stosować dopiero po zakończeniu ciąży [4,7] i preferowany jest spironolakton [4]. Brakuje danych opisujących bezpieczeństwo stosowania ARNI w trakcie karmienia piersią [3,6,7]. ARB i iwabradyna także nie mają wystarczających danych opisujących bezpieczeństwo stosowania w trakcie laktacji, dlatego należy ich w tym okresie unikać. [6] Jeśli mimo optymalnego leczenia farmakologicznego, stan pacjentki wymaga stosowania leków inotropowych lub kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej, należy rozważyć wszczęcie LVAD (*left ventricular assist device*) - urządzenia do mechanicznego wspomagania krążenia. [2,5] W literaturze opisywana jest także możliwość zastosowania urządzenia Impella. [6] W przypadku występowania odpornej na leczenie dysfunkcji płuc, należy rozważyć zastosowanie ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) - pozaustrojowego utlenowania krwi. [5,7] Nawet 60% przypadków wstrząsu kardiogenego w trakcie ciąży lub w połogu może być spowodowane przez PPCM. [3] W razie braku poprawy stanu zdrowia, urządzenia wspomagające pracę serca mogą służyć jako pomost do czasu przeszczepienia serca. [5] Badanie na grupie 485 kobiet z rozpoznaniem PPCM, które przeszły zabieg przeszczepienia serca w latach 1987-2010 wykazało, że w porównaniu z kobietami po przeszczepieniu serca z innych wskazań, obserwowano wyższy odsetek niepowodzeń przeszczepu oraz krótszy czas przeżycia. [3,5] Według literatury 5% przeszczepów serca u kobiet w Stanach Zjednoczonych wykonuje się ze wskazania PPCM. [5] Kobiety z PPCM mogą doświadczyć zatrzymania krążenia w pierwszych miesiącach po rozpoznaniu, dlatego uważa się, że w prewencji nagłego zatrzymania krążenia należy rozważyć zastosowanie ICD (*implantable cardioverter-defibrillator*). [3] Jednak biorąc pod uwagę wysoki wskaźnik poprawy funkcji lewej komory podczas optymalnej farmakoterapii niewydolności serca, nie jest wskazane wczesne wszczęcie ICD u pacjentek ze świeżo rozpoznaną PPCM. Dlatego też zaproponowano rozważenie nadających się do noszenia kardiowerterów-defibrylatorów WCD (*wearable cardioverter-defibrillator*) w prewencji nagłej śmierci sercowej w ciągu pierwszych 3-6 miesięcy od rozpoznania jako pomostu do wyzdrowienia lub czasu podjęcia ostatecznej decyzji o wszczęciu ICD. [3,7,16]

Natomiast u kobiet, u których utrzymuje się ciężka dysfunkcja lewej komory powyżej 6 miesięcy optymalnego leczenia zachowawczego, zaleca się rozważenie wszczęcia stałego ICD [16] lub w przypadku poszerzenia QRS powyżej 120ms i objawów niewydolności serca - implantacji CRT-D (*cardiac resynchronization therapy with defibrillator function*).[2]

Okres okołoporodowy jest stanem nadkrzepliwości, która prawdopodobnie jest ewolucyjną adaptacją mającą na celu zminimalizowanie krwotoku poporodowego, który opisywany jest w literaturze jako historycznie najczęstsza przyczyna śmierci matek. Dodatkowo sama PPCM wiąże się z większą częstością powikłań zakrzepowo-zatorowych niż inne formy kardiomiopatii. [5] W związku z powyższym należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe w sytuacji znacznie zmniejszonej LVEF, w późnej ciąży i 6-8 tygodni po porodzie. American Heart Association sugeruje rozpoczęcie leczenia przeciwzakrzepowego gdy LVEF <30%, podczas gdy Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne sugeruje stosowanie wartości progowej LVEF \leq 35%. [3] Heparyna drobnocząsteczkowa (HDCz) nie przenika przez łożysko, dlatego też może być stosowana w trakcie ciąży. [3] Warfaryna natomiast ze względu na przenikanie przez łożysko i właściwości teratogenne jest przeciwwskazana w ciąży z powodów innych niż antykoagulacja u pacjentek z mechanicznymi zastawkami serca. [3] Zarówno warfaryna jak i HDCz są bezpieczne podczas laktacji.[3]

Doniesienia naukowe, według których forma prolaktyny 16 kDa bierze udział w patogenezie kardiomiopatii połogowej, zasugerowały możliwość stosowania bromokryptyny, która hamuje wydzielanie PRL. Przeprowadzone

badania na modelach mysich wykazały obiecujące efekty leczenia. [3,5] W oparciu o wyżej opisany szlak patofizjologiczny PPCM, małe (n=20), prospektywne, randomizowane badanie pilotażowe potwierdziło hipotezę, że dodanie bromokryptyny do standardowego leczenia niewydolności serca ma korzystny wpływ na poprawę LVEF i obniżenie śmiertelności u kobiet z ciężkim PPCM. [15,16] Z kolei w prospektywnym, randomizowanym badaniu przeprowadzonym w Niemczech, wzięto pod uwagę krótko- i długoterminowe stosowanie bromokryptyny u kobiet z PPCM o ciężkim przebiegu (LVEF <35%). Wykazano wtedy, że leczenie zarówno niskimi jak i wysokimi dawkami bromokryptyny wiązało się z obniżeniem śmiertelności chorych. [16] Z uwagi na fakt, iż podczas stosowania bromokryptyny zgłaszano incydenty zakrzepowo-zatorowe, leczenie to powinno się łączyć z leczeniem przeciwzakrzepowym, przynajmniej w dawkach profilaktycznych. [16,24] W literaturze opisywane są niespójne korzyści kliniczne, co może być powodem międzynarodowych różnic w stosowaniu bromokryptyny. W USA nie ma jednoznacznych wytycznych jej stosowania i rzadko jest używana w leczeniu PPCM. Natomiast wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2018 roku zawierają słabe zalecenia (klasa IIb, poziom wiarygodności: B). [3,6] W Niemczech leczenie to jest powszechne.[16] Do czasu uzyskania dokładniejszych danych leczenie bromokryptyną powinno być traktowane jako eksperymentalne.[3]

Poznanie nowych czynników biorących udział w patogenezie PPCM pozwoliło także na rozważania wykorzystania terapii antysensownej przeciwko mikroRNA-146a. Ten sposób leczenia ma teoretyczną przewagę ze względu na brak hamowania laktacji, jednak dotychczas nie przeprowadzono badań na modelach ludzkich, a jedynie mysich. Zastosowanie tej terapii spowodowało złagodzenie dysfunkcji skurczowej, jednak bez całkowitego odwrócenia kardiomiopatii okołoporodowej. [7]

9.WNIOSKI

Rozpoznanie kardiomiopatii połogowej należy rozważyć u każdej kobiety w ciąży lub po porodzie z objawami wskazującymi na niewydolność serca. Pomimo wielu postępów w rozumieniu choroby, wciąż nie została jasno poznana patogeneza oraz złożone interakcje genetyki ze środowiskiem hormonalnym i naczyniowym późnej ciąży. Potrzebne są dalsze badania kliniczne celem określenia korzyści i ryzyka z leczenia bromokryptyną oraz wykorzystania nowych biomarkerów w diagnostyce. Zalecane jest także interdyscyplinarne podejście do chorych z podejrzeniem PPCM i szerzenie świadomości o tej chorobie wśród medyków pracujących w opiece nad ciężarną. Opóźnienia w rozpoznaniu lub trudności w postawieniu właściwej diagnozy wynikają najczęściej z nakładania się objawów niewydolności serca z objawami prawidłowo przebiegającej ciąży i połogu, co prowadzi do zwiększonej częstości powikłań i ciężkiego przebiegu choroby. Badania sugerują, że przyspieszenie procesu diagnostyki poprzez świadomość możliwości wystąpienia PPCM i szybkie włączenie odpowiedniego leczenia mogą poprawić rokowanie i zmniejszyć śmiertelność.

PIŚMIENNICTWO

- [1]Mubarik A, Chippe V, Iqbal AM. Postpartum Cardiomyopathy. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30521191.
- [2]Strona internetowa Po Dyplomie [https://podyplomie.pl/kardiologia/08849,kardiomiopatia-pologowa] (<https://podyplomie.pl/kardiologia/08849,kardiomiopatia-pologowa>) Kardiologia po Dyplomie 2012; 11 (2): 38-45 (dostęp 03.05.2023)
- [3]Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Golland S, Elkayam U. Peripartum Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jan 21;75(2):207-221. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.014. PMID: 31948651.
- [4]Kearney L, Wright P, Fhadil S, Thomas M. Postpartum Cardiomyopathy and Considerations for Breastfeeding. *Card Fail Rev.* 2018 Aug;4(2):112-118. doi: 10.15420/cfr.2018.21.2. PMID: 30206487; PMCID: PMC6125711.
- [5]Arany Z, Elkayam U. Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation.* 2016 Apr 5;133(14):1397-409. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020491. PMID: 27045128.
- [6]Iorgoveanu C, Zaghoul A, Ashwath M. Peripartum cardiomyopathy: a review. *Heart Fail Rev.* 2021 Nov;26(6):1287-1296. doi: 10.1007/s10741-020-10061-x. Epub 2021 Jun 17. PMID: 34138401; PMCID: PMC8510921.
- [7]Chaudhari K, Choudhary M, Chaudhari K, Verma N, Kumar S, Madaan S, Talwar D. Advancement in Current Therapeutic Modalities in Postpartum Cardiomyopathy. *Cureus.* 2022 Mar 3;14(3):e22813. doi: 10.7759/cureus.22813. PMID: 35382200; PMCID: PMC8976525.
- [8]Isogai T, Kamiya CA. Worldwide Incidence of Peripartum Cardiomyopathy and Overall Maternal Mortality. *Int Heart J.* 2019 May 30;60(3):503-511. doi: 10.1536/ihj.18-729. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31019181.
- [9]Rodriguez Ziccardi M, Siddique MS. Peripartum Cardiomyopathy. 2022 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29489231.
- [10]Azibani F, Sliwa K. Peripartum Cardiomyopathy: an Update. *Curr Heart Fail Rep.* 2018 Oct;15(5):297-306. doi: 10.1007/s11897-018-0404-x. PMID: 30051292; PMCID: PMC6132730.
- [11]Chen PC, Chueh HY, You SH. Clinical outcomes and maternal associated conditions between antepartum and postpartum-onset of peripartum cardiomyopathy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022 Nov;61(6):999-1003. doi: 10.1016/j.tjog.2022.03.046. PMID: 36428005.
- [12]Bhattacharyya A, Basra SS, Sen P, Kar B. Peripartum cardiomyopathy: a review. *Tex Heart Inst J.* 2012;39(1):8-16. PMID: 22412221; PMCID: PMC3298938.

- [13]Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, Forster O, Quint A, Landmesser U, Doerries C, Luchtefeld M, Poli V, Schneider MD, Balligand JL, Desjardins F, Ansari A, Struman I, Nguyen NQ, Zschemisch NH, Klein G, Heusch G, Schulz R, Hilfiker A, Drexler H. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. 2007 Feb 9;128(3):589-600. doi: 10.1016/j.cell.2006.12.036. PMID: 17289576.
- [14]Chinweuba GC, Rutkowsky IH. Unveiling the Mystery of Peripartum Cardiomyopathy: A Traditional Review. *Cureus*. 2020 Oct 4;12(10):e10790. doi: 10.7759/cureus.10790. PMID: 33042652; PMCID: PMC7535944.
- [15]Hoevelmann, J., Engel, M.E., Muller, E., Hohlfeld, A., Böhm, M., Sliwa, K. and Viljoen, C. (2022), A global perspective on the management and outcomes of peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*, 24: 1719-1736. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2603>
- [16]Bauersachs, J., König, T., van der Meer, P., Petrie, M.C., Hilfiker-Kleiner, D., Mbakwem, A., Hamdan, R., Jackson, A.M., Forsyth, P., de Boer, R.A., Mueller, C., Lyon, A.R., Lund, L.H., Piepoli, M.F., Heymans, S., Chioncel, O., Anker, S.D., Ponikowski, P., Seferovic, P.M., Johnson, M.R., Mebazaa, A. and Sliwa, K. (2019), 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*, 21: 827-843. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1493>
- [17]Goli R, Li J, Brandimarto J, Levine LD, Riis V, McAfee Q, DePalma S, Haghghi A, Seidman JG, Seidman CE, Jacoby D, Macones G, Judge DP, Rana S, Margulies KB, Cappola TP, Alharethi R, Damp J, Hsieh E, Elkayam U, Sheppard R, Alexis JD, Boehmer J, Kamiya C, Gustafsson F, Damm P, Ersbøll AS, Goland S, Hilfiker-Kleiner D, McNamara DM; IMAC-2 and IPAC Investigators; Arany Z. Genetic and Phenotypic Landscape of Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation*. 2021 May 11;143(19):1852-1862. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052395. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33874732; PMCID: PMC8113098.
- [18]Sliwa K, Bauersachs J, Arany Z, Spracklen TF, Hilfiker-Kleiner D. Peripartum cardiomyopathy: from genetics to management, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 32, 21 August 2021, Pages 3094–3102, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab458>
- [19]Sliwa K, Petrie MC, van der Meer P, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Jackson AM, Maggioni AP, Laroche C, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, Roos-Hesselink JW, Seferovic P, van Spaendonck-Zwarts K, Mbakwem A, Böhm M, Mouquet F, Pieske B, Johnson MR, Hamdan R, Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, McMurray JJV, Bauersachs J. Clinical presentation, management, and 6-month outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: an ESC EORP registry. *Eur Heart J*. 2020 Oct 14;41(39):3787-3797. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 11;42(6):680. PMID: 32840318; PMCID: PMC7846090.
- [20]Moulig, V., Pfeffer, T.J., Ricke-Hoch, M., Schlothauer, S., Koenig, T., Schwab, J., Berliner, D., Pfister, R., Michels, G., Haghikia, A., Falk, C.S., Duncker, D., Veltmann, C., Hilfiker-Kleiner, D. and Bauersachs, J. (2019), Long-term follow-up in peripartum cardiomyopathy patients with contemporary treatment: low mortality, high cardiac recovery, but significant cardiovascular co-morbidities. *Eur J Heart Fail*, 21: 1534-1542. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1624>
- [21]Kim MJ, Shin MS. Practical management of peripartum cardiomyopathy. *Korean J Intern Med*. 2017 May;32(3):393-403. doi: 10.3904/kjim.2016.360. Epub 2017 Apr 14. PMID: 28407464; PMCID: PMC5432806
- [22]Tamrat, R., Kang, Y., Scherrer-Crosbie, M., Levine, L. D., Arany, Z., and Lewey, J. (2021) Women with peripartum cardiomyopathy have normal ejection fraction, but abnormal systolic strain, during pregnancy. *ESC Heart Failure*, 8: 3382– 3386. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13323>
- [23]Bednarek AM, Wita M, Wybraniec M, Mizia-Stec K. Kardiomiopatia połogowa — opis przypadku klinicznego. *Folia Cardiologica* 2017; 12; 5: 489-492
- [24]Nguyen KA, Gniady K, Lelonek M, Kardiomiopatia połogowa — wciąż niepoznana. Aktualny stan wiedzy *Folia Cardiologica* 2019;14(3):305-314 DOI: 10.5603/FC.2019.0064 ISSN 2353–7752