

Н.Т. Ватутин^{1,2}, Г.Г. Тарадин^{*1,2}, Л.Г. Попелнухина¹,
Ю.П. Гриценко¹, И.А. Сидоренко³

¹ — Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Украина

² — Кафедра госпитальной терапии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

³ — Кафедра клинической фармакологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИПАРТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

N.T. Vatutin^{1,2}, G.G. Taradin^{*1,2}, L.G. Popelnukhina¹, Y.P. Gritzenko¹, I.A. Sidorenko³

¹ — Department of Hospital Therapy, Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

² — Department of Emergency Cardiac Care and Cardiosurgery, Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, Donetsk, Ukraine

³ — Department of Clinical Pharmacology, Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

TREATMENT OF PERIPARTUM CARDIOMYOPATHY (REVIEW)

Резюме

Обзор посвящен обсуждению современных представлений о лечении перипартальной кардиомиопатии. В начале обзора приводится определение перипартальной кардиомиопатии, затрагиваются общие вопросы диагностики и патогенеза заболевания. В частности, обсуждается роль системы «пролактин — катепсин D — пролактин 16 кДа» в развитии кардиомиопатии. Освещаются общие подходы ведения больных. Приводятся детальные сведения о показаниях, осложнениях и клиническом опыте основных фармакологических препаратов, применяемых в лечении перипартальной кардиомиопатии с учетом их возможного неблагоприятного влияния на плод и лактацию. Дано подробное описание диуретиков, включая петлевые, тиазидового ряда и калийсберегающие препараты. Отмечена относительная безопасность и эффективность нитратов и гидралазина в условиях ограниченного выбора из группы вазодилататоров и, особенно, противопоказанных при беременности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину-II. Отдельное внимание уделено группе инотропных препаратов: левосимендану, милринону и сердечным гликозидам. Описана роль β-адреноблокаторов и ивабрадина в лечении сердечной недостаточности при перипартальной кардиомиопатии. Подробно представлены антикоагулянты, назначение которых оправдано при выраженной дилатации полостей сердца, снижении фракции выброса и наличии интракардиального тромбоза. В статье обсуждается место антиаритмических препаратов, применяемых при развитии разнообразных нарушений ритма сердца. Данные приведены с учетом потенциального влияния на плод при антенатальной перипартальной кардиомиопатии, при которой преимущественно назначаются лидокаин и соталол, с осторожностью — аденозин, хинидин и флекаинид и полностью противопоказаны амиодарон и дронедазон. С учетом предложенных патогенетических механизмов, представлена также информация о лекарственных средствах, направленных на коррекцию возможных звеньев механизма развития этой патологии. В частности на основе проанализированных данных обсуждается обоснованность, показания и побочные эффекты иммуносупрессивной терапии, иммуноглобулина, пентоксифиллина, блокаторов секреции пролактина — бромокриптина и каберголина. Приведен опыт трансплантации сердца у больных с рефрактерной ПКМП, а также затронуты вопросы родоразрешения при этом заболевании.

Ключевые слова: перипартальная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, лечение, патогенетическая терапия, блокаторы секреции пролактина, терапия сердечной недостаточности при беременности, бромокриптин

Для цитирования: Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Попелнухина Л.Г., Гриценко Ю.П., Сидоренко И.А. ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИПАРТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архив внутренней медицины. 2017; 7(5): 340-349. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-340-349

Abstract

The presented review concerns discussion about current insights into treatment of peripartum cardiomyopathy. The definition of peripartum cardiomyopathy and general issues about diagnosis and pathogenesis of the disorder are provided at the head of the review. Particularly, the role of the system «prolactin — cathepsin D — prolactin 16 kDa» in cardiomyopathy development is disclosed. The general approaches to management of the patients are highlighted. The review provides detailed data about indications, adverse effects and derived clinical experience concerning the main pharmacological drugs which had been used in peripartum cardiomyopathy treatment given their possible unfavorable influence on fetus

*Контакты/Contacts. E-mail: taradin@inbox.ru

maturation and maternal lactation. The detailed description is provided on diuretics including loop, thiazide and potassium-sparing drugs. It was noted relative safety and efficiency of nitrates and hydralazine in conditions of limited choice from vasodilator group and, particularly, angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin-II receptor blockers which are contraindicated in pregnancy. A special attention is paid to the group of inotropic drugs: levosimendan, milrinone, and cardiac glycosides. The role of β -blockers and ivabradine is disclosed in heart failure treatment of peripartum cardiomyopathy. Anticoagulants were presented in details given that these drugs are justified in severe cardiac chambers dilation, decrease in ejection fraction, and in presence of intracardiac thrombosis. The place of antiarrhythmic drugs administrating in various cardiac rhythm disorders is discussed in the review. The data is given with account of potential influence on fetus in antenatal peripartum cardiomyopathy in which lidocaine and sotalol are the most preferable drugs; adenosine, quinidine, and flecainide are useful with caution, but amiodarone and dronedarone are absolutely contraindicated. Taking into account proposed pathogenic mechanisms of this cardiomyopathy, the information about pharmacological drugs directed to correction of possible links of development mechanism of this pathology is introduced. On the basis of analyzed data authors discuss relevance, indications and side effects of immunosuppressive therapy, immunoglobulin, pentoxifylline, and prolactin secretion inhibitors — bromocriptine and cabergoline. The experience of cardiac transplantation is specified in patients with refractory peripartum cardiomyopathy, and issues of delivery are highlighted in women suffering from this disease.

Key words: *peripartum cardiomyopathy; heart failure; treatment; pathogenetic therapy; prolactin secretion inhibitors; heart failure treatment during pregnancy; bromocriptine*

For citation: Vatutin N.T., Taradin G.G., Popelnukhina L.G., Gritzenko Y.P., Sidorenko I.A. TREATMENT OF PERIPARTUM CARDIOMYOPATHY (REVIEW). Archive of internal medicine. 2017; 7(5): 340-349. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-340-349

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-340-349

β -АБ — β -адреноблокаторы, АД — артериальное давление, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, ЛЖ — левый желудочек, ПКМП — перипартальная кардиомиопатия, СГ — сердечные гликозиды, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений

Введение

Сердечно-сосудистые осложнения, развивающиеся примерно у 1-4% беременных, в 10-20% случаев становятся причиной материнской смертности [32, 35]. Даже в экономически развитых странах уровень материнской летальности, обусловленной кардиальной патологией, в последние годы имеет парадоксальную тенденцию к возрастанию [40, 53]. Коэффициент материнской смертности в странах с низким и средним уровнем дохода в 14 раз выше, чем в государствах с высоким уровнем [48], что даёт основания предполагать в действительности более высокие показатели материнской смертности в странах постсоветского пространства, где, к сожалению, отсутствуют точные данные о распространенности той или иной кардиальной патологии во время беременности и послеродовом периоде. Более половины летальных исходов, обусловленных кардиальными причинами, наступают вследствие ишемической болезни сердца, перипартальной кардиомиопатии (ПКМП) и распадающейся аневризмы аорты. Несмотря на относительно редкую частоту ПКМП (менее 0,1%), уровень летальности при этом заболевании достаточно высок и варьирует от 7 до 32% [21, 38].

Широкий разброс показателей летальности отчасти обусловлен этнической гетерогенностью течения заболевания, плохой осведомленностью врачей о ПКМП, ограничением своевременного и адекватного кардиологического обследования беременных с симптомами сердечной недостаточности (СН), а также запоздалой или неправильно назначенной терапией. Кроме того, СН, ассоциированная с беременностью, представляет существенные сложности для врачей при лечении больных в связи с недостат-

ком данных доказательной медицины. Представленный обзор посвящен общим принципам ведения больных и характеристике основных лекарственных средств, используемых при ПКМП, на основе анализа последних литературных данных.

Определение и патогенез

Согласно определению Рабочей группы по изучению ПКМП Ассоциации по Сердечной Недостаточности Европейского общества кардиологов (ESC), ПКМП это «идиопатическая кардиомиопатия, представленная СН вследствие систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ) <45%), возникшая в конце беременности или в течение нескольких месяцев после родов, если были исключены другие причины СН» [57]. Диагноз ПКМП является диагнозом исключения. При постановке диагноза «ПКМП» должна быть проведена полноценная дифференциальная диагностика для исключения ранее существовавших болезней сердца, которые либо проявились (развились) во время беременности, либо их течение усугубилось из-за гемодинамических изменений в организме матери во время гестации.

Несмотря на обширные исследования, направленные на изучение причин ПКМП, в настоящее время принято рассматривать это заболевание как кардиальную патологию неизвестной этиологии [1, 3]. Предложен ряд патогенетических событий, участвующих в развитии кардиомиопатии, в частности миокардит, включая вирусный и аутоиммунный генез, патологический ответ на гемодинамический стресс во время беременности, дисбаланс системы пролактин-пролактин 16 кДа-катепсин и др.

Получены данные о том, что окислительный стресс, способствующий расщеплению пролактина на меньшую форму биологически активного субфрагмента пролактина 16-kDa, играет важную роль в инициации и прогрессировании ПКМП (Рис. 1) [14, 31, 33]. Пролактин 16-kDa усиливает экспрессию микроРНК-146а, ответственную за большинство неблагоприятных эффектов самого гормона, а также

секретируется в циркуляцию в виде микрочастиц (экзосом), где непосредственно повреждает кардиомиоциты [31]. Аналогичными эффектами, характеризующимися нарушением ангиогенного баланса в оклородовом периоде, обладают и другие факторы, например растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1(sFlt-1), которые вместе с пролактином 16-kDa вызывают повреждение эндотелия, кардиомиоцитов и, в конце концов, приводят к СН [10, 14].

Диагностика

Клинически ПКМП напоминает дилатационную кардиомиопатию, но при этом ЛЖ не обязательно дилатирован. ФВ при ПКМП почти всегда ниже 45%, а сама патология является первичным или независимым заболеванием, постановка диагноза которого основывается, прежде всего, на выявлении его сочетания с беременностью и исключении других кардиомиопатий и поражений миокарда, сопровождаемых снижением систолической функции.

Поскольку ПКМП является диагнозом исключения, для его постановки необходимо проведение ряда дополнительных исследований. Особенности проявлений заболевания, клинической картины и возможностям современных методов диагностики посвящен ряд работ, опубликованные как в русскоязычной [2-5], так и англоязычной литературе [8, 12, 18, 27, 50, 57].

Общие принципы лечения

При ведении больных с ПКМП необходим мультидисциплинарный подход с привлечением кардиолога, акушера, анестезиолога, реаниматолога и неонатолога для максимально ранней диагностики заболевания и применения эффективных скоординированных действий, направленных, в первую очередь, на предупреждение материнской и фетальной смертности. Основными целями лечения СН, как проявление ПКМП, являются улучшение гемодинамического статуса, сведение к минимуму выраженности клинических проявлений и осложнений, а также обеспечение благоприятного исхода заболевания.

В целом, лечебная тактика ПКМП сравнима с таковой при других формах неишемической кардиомиопатии и включает в себя лечение СН, антикоагулянтную и антиаритмическую терапию [3, 9, 27]. Однако при обсуждении терапии крайне важно учитывать срок беременности из-за потенциального воздействия препаратов на внутриутробное развитие плода, а после родов — процесс лактации и попадание лекарственных средств в молоко матери.

Основные лечебные мероприятия должны быть направлены на уменьшение потребления соли и жидкости, пред- и постнагрузки на сердце, увеличение сократительной способности миокарда, профи-

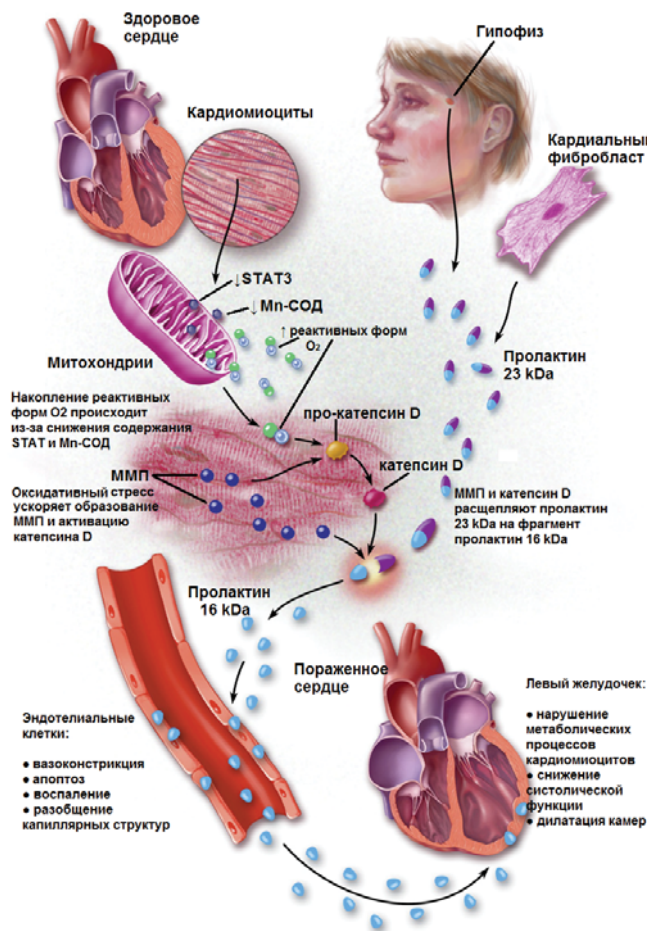


Рисунок 1. Роль системы «пролактин – катепсин D – пролактин 16 kDa» в патогенезе перипартальной кардиомиопатии

Описание: снижение концентрации передатчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) в кардиомиоцитах приводит к уменьшению экспрессии акцепторов реактивных форм кислорода с помощью супероксиддисмутазы (MnSOD). Это вызывает накопление реактивных форм кислорода, что способствует образованию матричных металлопротеиназ (MMP), активации катепсина D и пролактина 23 kDa, продуцируемого гипофизом и кардиальными фибробластами. Затем, MMP и катепсин D расщепляют пролактин 23 kDa на его меньшую форму размером 16 kDa. Появление пролактина 16 kDa ухудшает клеточный метаболизм кардиомиоцитов и повреждает эндотелиальные клетки, приводя к вазоконстрикции, апоптозу, воспалению и разобщению капиллярных структур. Адаптировано из L.Blauwet и L.Cooper [14].

Figure 1. The role of the “prolactin – cathepsin D – prolactin 16 kDa” in peripartum cardiomyopathy pathogenesis

Description: reduced concentrations of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT-3) in the cardiomyocyte leads to attenuated expression of the oxygen radical scavenger the mitochondrial antioxidant manganese superoxide dismutase (MnSOD). This leads to accumulation of reactive oxygen species (ROS) which promote the release of matrix metalloproteinases (MMPs) and activation of cathepsin D, and prolactin (23 kDa) is produced by the pituitary gland and cardiac fibroblasts. Cathepsin D and MMPs cleave 23 kDa prolactin into its 16 kDa form. Expression of 16 kDa prolactin decreases cardiomyocyte metabolism and destroys endothelial cells, resulting in vasoconstriction, apoptosis, inflammation, and dissociation of capillary structures. Adopted from L.Blauwet and L.Cooper [14].

лактику осложнений, в частности снижение риска тромбоэмболий, прогрессирования СН и нарушенный ритма сердца [2, 26, 50].

Больным ПКМП рекомендуется ограничение приема жидкости до 2 л/сут., поваренной соли до 1,5-2 г/сут. [27]. Нет рекомендаций придерживаться строгого постельного режима, кроме случаев, когда больная плохо переносит физическую нагрузку, вследствие выраженной СН, или из-за высокого риска тромбоэмболических осложнений. Более того, при клиническом улучшении ПКМП пациентам рекомендуется выполнять контролируемые физические упражнения.

Среди фармакологических препаратов, используемых при лечении собственно СН у пациенток с ПКМП, используются диуретики, вазодилататоры, инотропные средства, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы (β -АБ), антикоагулянты, антиаритмические препараты [58]. Имеется опыт применения перспективных, однако до конца не изученных фармакологических средств, влияющих на патогенетические механизмы ПКМП.

Диуретики

Для уменьшения легочного застоя, снижения центрального венозного давления и преднагрузки показано назначение диуретиков, хотя C.Schaefer et al. отмечает, что в последние годы диуретики используют у беременных лишь в крайних случаях: при отеке легких и тяжелой СН [55]. В госпитальных условиях более безопасными считаются петлевые диуретики, однако в менее тяжелых случаях допустимо применение диуретиков тиазидового ряда, среди которых наиболее изучен гидрохлортиазид. Результаты исследования применения гидрохлортиазида у 567 женщин во время первого триместра не показали увеличения числа специфических аномалий или патологии развития плода [16]. Аналогичные результаты получены и при лечении индапамидом.

При применении фуросемида, частота врожденных пороков плода была незначительно повышена (5,1%) среди 350 младенцев, подверженных воздействию диуретика в первый триместр, однако без выявленного специфического характера патологии [16]. Описаны неонатальные ототоксические эффекты фуросемида, особенно в комбинации с аминогликозидами. Несмотря на его экскрецию в материнское молоко, до настоящего времени не сообщалось о случаях токсического воздействия на новорожденного, поэтому считается, что применение этого препарата безопасно при грудном вскармливании [16].

На экспериментальных моделях не доказана безопасность спиронолактона, а информация о его влиянии на течение беременности пока ограничена. Ис-

пользование спиронолактона и эплеренона, кроме гиперкалиемии, может осложняться феминизацией плода в силу их антиандрогенного эффекта, хотя к настоящему времени точных клинических данных по этому вопросу не получено [41, 55].

Назначать диуретики следует осторожно из-за возможного развития метаболического ацидоза матери и обезвоживания, что приводит к гипоперфузии матки и дистрессу плода. Диуретики уменьшают объем циркулирующей плазмы, снижая плацентарную перфузию, что в последующем приводит к ухудшению гемодинамики плода [55].

Вазодилататоры

Применение нитратов и гидралазина в периоде беременности считается безопасным. Гидралазин является препаратом выбора при лечении в период гестации [12]. Во время беременности при невозможности назначения ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, нитраты и гидралазин выступают в качестве основных вазодилататоров, допустимых к использованию. Внутривенное введение нитроглицерина начинают с минимальной дозы (10-20 мкг/мин) и титруют до необходимой (200 мкг/мин) пациентам с систолическим артериальным давлением (АД) 110 мм рт. ст. и более [57]. При более низких цифрах АД необходима особая осторожность его применения. Нитропруссид натрия назначать не рекомендуется из-за возможного токсического эффекта на плод метаболитов препарата — цианидов и тиоцианатов [55].

Инотропные препараты

Препараты с положительным инотропным эффектом рассматриваются при состояниях с низким сердечным выбросом, проявляющихся симптомами гипоперфузии (ощущение озноба, холодная и влажная кожа, вазоконстрикция, ацидоз, ухудшение функции почек, нарушение мозговой деятельности), а также признаками застоя, несмотря на применение вазодилататоров и/или диуретиков [57].

Если возникает необходимость, обычно используют допамин, добутамин, милринон или сердечные гликозиды (СГ) [53, 58]. Ранее сообщалось, что левосимендан у больных ПКМП снижает давление заклинивания в легочных капиллярах и увеличивает сердечный выброс [11], однако в рандомизированном исследовании при его назначении 24 больным (0,1 мкг/кг/мин. в течение 24 ч) это предположение не подтвердилось [13]. В настоящее время считается малоизученным применение левосимендана у больных ПКМП, поэтому его рекомендуется назначать лишь по показаниям на короткий период времени до стабилизации параметров гемодинамики [12]. Учитывая, что у беременных наблюдается системная вазоконстрикция,

нежелательно назначение вазопрессоров (например, норадреналина) в дородовом периоде [42].

Все СГ способны проникать через плаценту и концентрация препаратов в фетальной плаценте соответствует материнской, хотя чувствительность фетального миокарда к препаратам дигиталиса ниже, чем у взрослых [55]. Имеются многочисленные описания случаев хорошей переносимости СГ при лечении тахикардии матери или плода. Дигоксин считается безопасным в течение беременности и лактации и используется для улучшения контрактильности миокарда при тщательном контроле сывороточных уровней препарата в терапевтическом диапазоне [41]. Применение препарата оправдано при имеющихся суправентрикулярных нарушениях ритма сердца, включая фибрилляцию предсердий. Осторожность назначения СГ обусловлена оспариванием в последние годы их ведущей роли в терапии СН [8, 17]. После стабилизации гемодинамического статуса инотропные препараты следует отменить как можно раньше [57].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИАПФ противопоказаны для терапии ПКМП во время гестации, так как доказано, что лечение ими во 2-м и 3-м триместрах ассоциировано с токсическими эффектами на плод (ухудшение функции почек, олигогидрамнион, уменьшение свода черепа и, иногда, фетальная почечная недостаточность и смерть). Однако ИАПФ (каптоприл, эналаприл, беназеприл) могут назначаться после родов во время лактации [53].

Для снижения постнагрузки в гестационном периоде вместо препаратов ИАПФ или блокаторов ангиотензин-II рецепторов рекомендуют применять гидралазин в отдельности или в комбинации с нитратами [25, 41].

β-адреноблокаторы

Для снижения риска развития аритмий и внезапной сердечной смерти, а также улучшения отдаленного прогноза, показано назначение β-АБ при отсутствии специфических противопоказаний. Преимущества назначения β-АБ для материнского здоровья обычно превышают возможный риск для ребенка, который связан с ограничением внутриутробного роста и низким весом новорожденного. Необходимо применять β₁-селективные адреноблокаторы для предотвращения антитоксической активности опосредованной блокадой β₁-рецепторов (или из-за риска стимуляции матки через β₂-адренергическую иннервацию) [27, 34].

В отношении использования β-АБ бесспорный интерес представляют данные крупного исследования, выполненного К.М. Petersen et al. [49] Авторы изучили

влияние β-АБ на течение беременности в 2 459 случаях и сравнили полученные результаты с группами беременных, не получавших медикаментозную терапию вообще, либо принимавших другие препараты (антагонисты кальция, метилдопа и др.). В целом, лечение β-АБ ассоциировалось с увеличенным риском снижения веса плода на период гестации, преждевременных родов и перинатальной смертности, хотя отмечено, что лабеталол был более безопасным в сравнении с другими представителями этой группы и не оказывал влияние на сердечный ритм плода [49].

В основном применяют метопролол, карведилол и бисопролол, хотя при беременности наиболее часто используется метопролол [8, 27]. Считается, что чаще назначаемым β-АБ при беременности в европейских странах является метопролол, а в США — лабеталол [41].

Ингибитор I_f-канала ивабрадин

Необходимость замедления частоты сердечных сокращений (ЧСС) продиктована часто наблюдаемой тахикардией у больных ПКМП, что в сочетании с низким АД является неблагоприятным предиктором исхода заболевания [42]. У некоторых пациентов, имеющих резко сниженную ФВ ЛЖ, применение β-АБ в высоких дозировках ограничено из-за артериальной гипотензии, что, в свою очередь, уменьшает возможность контроля высокой ЧСС [42].

Имеется сообщение об эффективном использовании ингибитора I_f-канала ивабрадина у 20 больных ПКМП [30]. Наряду со значительным урежением ЧСС по сравнению с исходным значением до лечения (в среднем 108±14 уд/мин), достигшего к концу 12 и 24 нед. значений 62±6 и 61±10 уд/мин, соответственно, отмечалось улучшение систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ превышала 55% у 94% больных). Несмотря на малое число больных, включенных в исследование, авторы отмечают потенциальную клиническую пользу ранней терапии СН вместе с ивабрадином у больных ПКМП, сопровождаемой тахикардией [30].

Антикоагулянты

При любых кардиомиопатиях, особенно при выраженной дилатации полостей сердца и снижении ФВ, существует повышенный риск развития интракардиального тромбоза и, соответственно, тромбоэмболических эпизодов, что требует проведения профилактической антикоагулянтной терапии. Беременность и послеродовой период увеличивают этот риск за счет состояния физиологической гиперкоагуляции.

Фибрилляция предсердий, наличие интракардиальных тромбов, использование бромокриптина

и снижение ФВ <30-35% являются показаниями к назначению антикоагулянтной терапии [56]. Следует помнить, что варфарин обладает тератогенным эффектом в ранние сроки беременности, а во 2-м и 3-м триместре его назначение может осложняться развитием церебральных геморрагий плода. Поэтому, у больных ПКМП используют нефракционированный гепарин, так как он не проникает в плаценту (в отличие от варфарина) [55]. В последнее время среди прямых антикоагулянтов отмечен ряд преимуществ у низкомолекулярных гепаринов (далтепарин, эноксапарин, тинзапарин) по сравнению с гепарином. Низкомолекулярные гепарины имеют больший период полураспада, что ограничивает число введений до 1-2 в сутки, лучшую биодоступность (около 85%) и ассоциируются с низкой частотой остеопороза, аллергических реакций и гепарин-обусловленной тромбоцитопении [55]. При наличии показаний после родов назначать варфарин и гепарин можно без опасений за процесс естественного вскармливания, учитывая, что ни один из них не экскретируется в грудное молоко [44].

Антиаритмические препараты

Некоторым пациенткам, у которых развились нарушения ритма сердца вследствие ПКМП, при острых состояниях возникает необходимость во внутривенном введении антиаритмических препаратов (ААП), а при хронических формах — применяемых перорально [34]. Имеется существенный недостаток данных о влиянии ААП на плод. Поэтому, Администрация по Контролю за Пищевыми и Лекарственными продуктами США (FDA) относит большинство ААП к категории C (риск не может быть исключен) [34]. Относительное исключение касается лидокаина и соталола (категория B по данным FDA), рассматриваемых как наиболее безопасные средства [37, 60].

Другие ААП, такие как аденозин, хинидин и флекаинид, следует применять с осторожностью и лишь в urgentных ситуациях, которые в основном переносятся больными хорошо, хотя и не гарантировано их безопасное влияние на плод [45]. Амiodарон относится к категории D (прямые доказательства имеющегося риска развития специфического фетального гипотиреозидизма, замедления внутриутробного роста и преждевременных родов), а дронадарон — к X (противопоказан при беременности) [34]. Следует избегать необоснованного использования противоаритмических лекарств при ПКМП из-за их высокого аритмогенного потенциала при ухудшении функции ЛЖ.

Продолжительность терапии

В соответствии с соглашением экспертов Исследовательской Группы по ПКМП ESC, непрерывная те-

рапия СН считается оправданной в течение как минимум 12 мес. Учитывая, что у некоторых больных наблюдается медленное восстановление функции сердца (до 5 лет после диагноза), больным с устойчиво сниженной ФВ ЛЖ стандартное лечение СН может быть пролонгировано на годы или даже пожизненно [32].

Полное восстановление структуры и функции ЛЖ не всегда ассоциируется со стабильным состоянием здоровья больной. Поэтому, представляется целесообразным опыт некоторых специалистов, предлагающих продлевать лекарственную терапию СН при ПКМП с использованием ИАПФ, β -АБ, антагонистов минералокортикоидных рецепторов и др. на срок не менее 6 мес после полного восстановления функции ЛЖ, а затем придерживаться подхода медленного уменьшения дозировок препаратов [32].

Патогенетическая терапия перипартальной кардиомиопатии

Существуют схемы лечения, разработанные для коррекции возможных механизмов развития ПКМП. Применение **иммуносупрессивной терапии** (ИСТ) при ПКМП было предложено по аналогии с исследованиями, проведенных среди больных воспалительной кардиомиопатией, в тех случаях, когда выполнена эндомикардиальная биопсия и имеется гистологическое подтверждение миокардита [7]. В то же время, при обычном морфологическом исследовании вирусные или другие инфекционные агенты могут не обнаруживаться в миокарде. В одном исследовании, охватившем 18 больных ПКМП, было показано, что у 10 пациенток с миокардитом, подтвержденным морфологически, лечение в течение 6-8 нед. с помощью ИСТ (комбинация преднизолон и азатиоприна) сопровождалось статистически значимым улучшением функции ЛЖ наряду с уменьшением его размеров, что разительно контрастировало с группой больных ПКМП без гистологических признаков воспаления [47]. Следует подчеркнуть, что ИСТ назначалась только при получении результатов эндомикардиальной биопсии. Лечение с помощью ИСТ не показано больным ПКМП без признаков миокардита или при обнаружении в миокарде инфекционных агентов [41].

Внутривенно вводимый **иммуноглобулин** был протестирован в одиночном исследовании на малом количестве больных. По сравнению с лицами контроля, больные, получавшие иммуноглобулин, продемонстрировали лучшие результаты восстановления функции ЛЖ [15]. Несмотря на обнадеживающие результаты исследования, они в дальнейшем не были подтверждены в других исследованиях. Таким образом, обоснованность назначения иммуноглобулина больным ПКМП остается сомнительной.

На основе предполагаемой теории воспаления в патогенезе ПКМП, опосредованного цитокинами, была предпринята попытка назначения **пентоксифиллина**, ингибирующего синтез фактора некроза опухоли- α и предотвращающего клеточный апоптоз *in vitro* и *in vivo*. В одном нерандомизированном исследовании 30 больным ПКМП назначался пентоксифиллин в дозировке 400 мг 3 р/сут в качестве дополнения к стандартной терапии, в то время как контрольная группа (29 пациенток) принимала только стандартное лечение СН (диуретики, дигоксин, эналаприл и карведилол) [59]. Через 6 мес. лечения в группе больных, получавших пентоксифиллин, отмечены лучшие показатели функции ЛЖ, уменьшения выраженности функционального класса СН по NYHA и выживаемости, чем в группе контроля (1 смертельный исход по сравнению с 8, соответственно). Авторы считают, что положительные результаты, оцениваемые по выживаемости больных, связаны с подавлением уровней фактора некроза опухоли- α , С-реактивного белка и Fas/Apo-1 [59].

Опубликованы сообщения о хорошем клиническом эффекте с нормализацией систолической функции ЛЖ при использовании **бромокриптина** [22, 46], угнетающего секрецию пролактина за счет связывания с дофаминовыми рецепторами и обладающего плеiotропными эффектами. В частности, ранее было отмечено его положительное влияние на АД, сосудистое сопротивление и сывороточные уровни норадреналина [57]. Кроме того, показано, что бромокриптин увеличивает ударный объем и уменьшает давление наполнения ЛЖ. По результатам многочисленных сообщений показано, что терапия бромокриптином является эффективным и перспективным методом лечения больных ПКМП [29, 57, 58]. В исследовании A.Naghikia et al. получены убедительные результаты, свидетельствующие, что лечение бромокриптином в комбинации с традиционной терапией СН (β -АБ, ИАПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II) сопровождалось значительным улучшением состояния больных и параметров гемодинамики [29].

Ранняя фармакологическая блокада секреции пролактина бромокриптином может устранить вредные воздействия и субфрагмента пролактина-16 kDa, а также способна предотвратить повреждения сосудов микроциркуляторного русла, замещение фиброзом и, как следствие, патологическое ремоделирование миокарда [28, 58]. Благодаря этому улучшается не только сердечная функция, но и клиническое состояние больных ПКМП [38]. Кроме того, предполагается, что бромокриптин участвует в процессе восстановления поврежденного миокарда [14, 28]. Начальная доза бромокриптина обычно составляет 5 мг/сут в 2 приёма, но в определенных случаях, при более высоком уровне пролактина, её можно повысить.

Однако энтузиазм ранних результатов применения бромокриптина в последнее время заметно спал за счет малого количества рандомизированных клинических исследований, неожиданно высокой частоты побочных эффектов в контрольных группах и потенциального вреда применения бромокриптина в перинатальном периоде [8]. Разрешение в США на его использование в целях подавления лактации было отозвано в 1995 г. из-за возникшего беспокойства в отношении побочных сосудистых эффектов у матери. Описаны случаи, свидетельствующие о высокой частоте тромботических эпизодов при применении бромокриптина, приводящих к инфаркту миокарда, инсульту, окклюзии вен сетчатки глаза и др. [27, 36].

Более того, следует внимательнее изучить возможное негативное последствие терапии бромокриптином на здоровье новорожденных в развивающихся странах, где неполноценное питание и небезопасное обеспечение водой играют существенную роль в детской смертности. Ретроспективное Интернет-исследование в США показало, что грудное вскармливание ассоциируется с более благоприятным материнским прогнозом [54]. Таким образом, использование бромокриптина и целенаправленное прекращение лактации в настоящее время остаётся спорным. Обоснованные ожидания возлагаются на результаты продолжающегося проспективного рандомизированного клинического исследования в Германии с участием 60 женщин, страдающих ПКМП, посвященное изучению влияния бромокриптина на течение заболевания и его побочных эффектов [28].

Имеются также противоречивые данные о применении **каберголина** — продленного агониста дофаминовых рецепторов — в лечении ПКМП. В исследовании J.S. de Jong et al. зарегистрировано значительное улучшение функции ЛЖ при использовании каберголина [19], хотя имеются лишь единичные работы, оценивающие его эффективность при ПКМП [19, 44]. Поэтому, преждевременно рассматривать этот препарат в качестве надежной терапии кардиомиопатии вследствие малого количества клинических исследований и высокого риска серьезных осложнений [46, 57].

На настоящий момент имеются неоднозначные мнения в отношении различных терапевтических режимов ингибирования пролактина у больных ПКМП. Резюмируя результаты многочисленных исследований, посвященных оценке эффективности агонистов рецепторов дофамина, J.D. Fett полагает, что преждевременно рекомендовать широкое использование ингибиторов пролактина (бромокриптина и каберголина) для лечения ПКМП [23, 24], хотя многие европейские ученые все же включают бромокриптин в программы терапии заболевания, подчеркивая необходимость поведения дальнейших контролируе-

мых исследований [10, 32]. В частности в руководстве исследовательской группы ESC по ПКМП бромокриптин рекомендуется больным острой ПКМП в качестве дополнительной терапии к лечению СН (по 2,5 мг 2 р/сут в течение 2 нед. с последующим снижением до 2,5 мг/сут на 6 нед.) [10]. С учетом риска тромбоэмболических осложнений при лечении бромокриптином, хотя отмеченных в основном при больших дозировках, необходимо одновременное профилактическое назначение гепарина [10]. По результатам работы D. Hilfiker-Kleiner et al. низкие дозы бромокриптина (2-5 мг/сут) не сопровождалась какими-либо побочными эффектами при лечении 57 больных Регистра ПКМП Германии [32].

Трудно не согласиться с мнением U.Elkayam et al. [21], что требуется гораздо «больше информации, полученной из контролируемых крупномасштабных исследований, для дальнейшей оценки потенциальной роли бромокриптина в лечении ПКМП. До тех пор, пока не будут доступны эти данные, учитывая известные осложнения препарата, применение бромокриптина следует рассматривать как экспериментальное, а назначать его необходимо лишь на индивидуальной основе».

Трансплантация сердца рассматривается в тех случаях, когда отсутствует возможность применения механической поддержки кровообращения либо не удастся достичь с ее помощью удовлетворительных результатов восстановления функции желудочков после 6-12 мес. лечения [41]. К настоящему времени имеются противоречивые результаты трансплантации сердца у пациенток ПКМП: по одним данным исход пересадки сердца сравним среди больных этой патологией и СН, обусловленной иными причинами [39, 57], по другим — результаты трансплантации у женщин с ПКМП оказались хуже, чем у реципиентов с другими заболеваниями [52].

Родоразрешение

К этому времени отсутствуют данные в отношении рекомендаций о решении времени и предпочтительного вида родов. Важно отметить, что нет и свидетельств, что ранние роды или плановое кесарево сечение могут улучшить течение ПКМП или прогноз для плода [8]. Тем не менее, роды показаны в случаях нестабильной гемодинамики и быстро ухудшающегося состояния больной [20]. Родоразрешение больных ПКМП желательно проводить в условиях кардиохирургического стационара под наблюдением опытных кардиолога, акушера-гинеколога, реаниматолога при непрерывном контроле электрокардиограммы и АД [6].

При стабильной гемодинамике, отсутствии показаний к кесареву сечению, предпочтение отдают физиологическим родам. При необходимости допустимо

использование эпидуральной анестезии. Физиологические роды обладают рядом преимуществ: минимальная кровопотеря, более стабильная гемодинамика, отказ от хирургического вмешательства, которое само по себе является стрессовым фактором. Кесарево сечение выполняют при развитии дистресса плода и других состояниях, сопряженных с угрозой жизни матери или плода [43]. Кесарево сечение рекомендовано проводить, комбинируя спинальную и эпидуральную анестезию [53]. Если во время или после родоразрешения возникает необходимость в использовании окситоцина, то необходимо помнить, что он снижает системное сосудистое сопротивление, компенсаторно увеличивая ЧСС, и может служить причиной относительной коронарной недостаточности. Поэтому опосредованный кардиальный эффект окситоцина должен учитываться при дисфункции ЛЖ [20]. Кроме того, не рекомендуется применять эргометрин, так как он может вызывать коронарную вазоконстрикцию, разнообразные нарушения ритма сердца и легочную гипертензию [20, 54].

Преждевременные роды, встречающиеся примерно в 17-25% случаев у больных ПКМП, не оказывают негативного влияния на ребенка. Грудное вскармливание возможно при тщательном контроле состояния малыша с учетом подбора препаратов, не оказывающих негативное влияние на его организм. После родов при наличии болевого синдрома следует проводить соответствующую анальгезию, так как боли стимулируют симпатическую активацию, что вызывает тахикардию и увеличивает постнагрузку на сердце [20, 54].

Благодарность/Acknowledgments

Авторы выражают глубокую благодарность докторам Jan Krejčí (Отделение сердечно-сосудистых заболеваний, Университетский госпиталь Св. Анны, Брно, Чехия), Denise Hilfiker-Kleiner (Отделение кардиологии и ангиологии, Медицинская Школа Ганновера, Германия) и проф. Christof Schaefer, Фармаконадзор Внутривитальной токсикологии (Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie), Медицинский Университет Charité, Берлин (Германия) за ценную информационную помощь/The authors express their deep gratitude to the doctors Jan Krejčí (Department of Cardiovascular Diseases, University Hospital of St. Anne, Brno, Czech Republic), Denise Hilfiker-Kleiner (Department of Cardiology and Angiology, Medical School of Hanover, Germany), Christof Schaefer (Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie), Medical University Charité, Berlin (Germany) for valuable information support

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/ References:

- Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Корниенко С.М., Тараторина А.А., Кетинг Е.В. Современные представления о перипартальной кардиомиопатии (часть I): определение, эпидемиология, патогенез. Российский кардиологический журнал, 2014; 11 (115): 76-82. doi: 10.15829/1560-4071-2014-11-76-82.
Vatutin NT, Taradin GG, Kornienko SM, Taratorina AA, Keting EV. Contemporary views on peripartum cardiomyopathy (part I): definition, epidemiology, pathogenesis. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2014; 11 (115): 76-82.. doi: 10.15829/1560-4071-2014-11-76-82. (In Russ.)
- Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Корниенко С.М., Тараторина А.А., Риджок В.В. Современные представления о перипартальной кардиомиопатии (часть II): клиника, диагностика, течение, лечение. Российский кардиологический журнал. 2015; 1 (117): 95-103. doi: 10.15829/1560-4071-2015-1-95-103.
Vatutin NT, Taradin GG, Kornienko SM, Taratorina AA, Ridzhok VV. Contemporary views on peripartum cardiomyopathy (Part II): clinical picture, diagnosis, course, treatment. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2015;(1):95-103. doi: 10.15829/1560-4071-2015-1-95-103 (In Russ.).
- Королева Е.Б., Востокова А.А. Перипартальная кардиомиопатия. Диагноз, прогноз, значение для материнской смертности. Медицинский Альманах. 2009; 4(9): 82-86.
Koroleva EB, Vostokova AA. Peripartum cardiomyopathy. Diagnosis, prognosis, value for maternal mortality. Medicinskii almanah. 2009; 4(9): 82-86 (In Russ.)
- Кузнецов Г.П. Перипартальная кардиомиопатия. Современное состояние проблемы. Новости медицины и фармации. 2014; 1-2 (485-486): 10-13.
Kuznetsov GP. Peripartum cardiomyopathy. Current state of problem. Novosti medicinii i farmacii. 2014; 1-2 (485-486): 10-13 (In Russ.).
- Мостбауер Г.В. Перипартальная (послеродовая) кардиомиопатия. Therapia. 2010; 3 (45): 28-32.
Mostbauer GV. Peripartum (postpartum) cardiomyopathy. Therapia. 2010; 3 (45): 28-32 (In Russ.).
- Мравян С.Р., Петрухин В.А., Пронина В.П. и др. Перипартальная кардиомиопатия в сочетании с формированием некомпактного миокарда у беременной. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013; 3: 83-87.
Mravyan SR, Petrukhin VA, Pronina VP, et al. Peripartum cardiomyopathy concurrent with the formation of the non-compacted myocardium in a pregnant woman. Rossiiskii vestnik akushera ginekologa. 2013; 3: 83-87 (In Russ.).
- Frustaci A, Chimenti C, Taradin G.G. Роль иммуносупрессивной терапии в лечении миокардита. Российский кардиологический журнал. 2017; (2): 114-118. DOI:10.15829/1560-4071-2017-2-114-118
Frustaci A., Cimenti C., Taradin G.G. The role of immunity suppression in treatment of myocarditis. Russian Journal of Cardiology. 2017; (2): 114-118. DOI:10.15829/1560-4071-2017-2-114-118 (In Russ.).
- Arany Z., Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. Circulation. 2016; 133(14): 1397-409. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020491.
- Bachelier-Walenta K, Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Peripartum cardiomyopathy: 2012. Curr Opin Crit Care. 2013; 19: 397-403. doi: 10.1097/MCC.0b013e328364d7db.
- 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): 1096-105. doi: 10.1002/ehf.586.
- Benezet-Mazuecos J., de la Hera J. Peripartum cardiomyopathy: a new successful setting for levosimendan. Int. J. Cardiol. 2008; 123(3): 346-347. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.11.171
- Bhattacharyya A., Basra S.S., Sen P., Kar B. Peripartum cardiomyopathy: a review. Tex Heart Inst J. 2012; 39(1): 8-16.
- Biteker M., Duran N.E., Kaya H. et al. Effect of levosimendan and predictors of recovery in patients with peripartum cardiomyopathy, a randomized clinical trial. Clin. Res. Cardiol. 2011; 100(7): 571-577. doi: 10.1007/s00392-010-0279-7.
- Blauwet L.A., Cooper L.T. Diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy. Heart. 2011; 97: 1970-1981. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300349.
- Bozkurt B., Villaneuva F.S., Holubkov R. et al. Intravenous immunoglobulin in therapy of peripartum cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 34: 177-180. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00161-8
- Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. Drugs in pregnancy and lactation, 9th edn, Baltimore: Williams & Wilkins, 2011. 1728 p.
- Chaggar P.S., Shaw S.M., Williams S.G. Is foxglove effective in heart failure? Cardiovasc. Ther. 2015; 33: 236-241. doi: 10.1111/1755-5922.12130.
- Davis M., Duvernoy C. Peripartum cardiomyopathy: current knowledge and future directions. Womens Health (Lond). 2015; 11(4): 565-73. doi: 10.2217/whe.15.15.
- De Jong J.S., Rietveld K., van Lochem L.T., Bouma B.J. Rapid left ventricular recovery after cabergoline treatment in a patient with peripartum cardiomyopathy. Eur. J. Heart Fail. 2009; 11: 220-222. doi: 10.1093/eurjhf/hfn034
- Dinic V., Markovic D., Savic N., Kutlesic M., Jankovic R.J. Peripartum cardiomyopathy in intensive care unit: an update. Front Med (Lausanne). 2015; 2: 82. doi: 10.3389/fmed.2015.00082.
- Elkayam U., Goland S., Pieper P.G., Silverside C.K. High-risk cardiac disease in pregnancy. Part II. J Am Coll Cardiol 2016; 68: 502-516. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.050.
- Elkayam U., Goland S. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy. Circulation. 2010; 121: 1463-1464. doi: 10.1161/CIR.0b013e328181db2f07
- Fett J.D. Cabergoline in the treatment of peripartum cardiomyopathy. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2016; 38(8): 423-4. doi: 10.1055/s-0036-1592295
- Fett J.D. Caution in the use of bromocriptine in peripartum cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol. 2008; 51:2083. doi:10.1016/j.jacc.2008.02.054
- Fett J.D. My approach to the patient with peripartum cardiomyopathy. Trends. Cardiovasc. Med. 2015; 25(5): 473-474. doi: 10.1016/j.tcm.2014.10.030.
- Fett J.D. Peripartum cardiomyopathy: challenges in diagnosis and management. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2016; 14(9): 1035-1041. doi: 10.1080/14779072.2016.1199273
- Garg J., Palaniswamy C., Lanier G.M. Peripartum cardiomyopathy: definition, incidence, etiopathogenesis, diagnosis, and management. Cardiol. Rev. 2015; 23(2): 69-78. doi: 10.1097/CRD.0000000000000038.
- Haghikia A., Podewski E., Berliner D. et al. Rationale and design of a randomized, controlled multicentre clinical trial to evaluate the effect of bromocriptine on left ventricular function in women with peripartum cardiomyopathy. Clin. Res. Cardiol. 2015; 104: 911-917. doi: 10.1007/s00392-015-0869-5.
- 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.

30. Haghighi A., Tongers J., Berliner D. et al. Early ivabradine treatment in patients with acute peripartum cardiomyopathy: Subanalysis of the German PPCM registry. *Int. J. Cardiol.* 2016; 216: 165-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.143.
31. Halkein J., Tabruyn S.P., Ricke-Hoch M. et al. Micro RNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J. Clin. Invest.* 2013; 123: 2143–2154. doi: 10.1172/JCI64365.
32. Hilfiker-Kleiner D., Haghighi A., Nonhoff J., Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur. Heart J.* 2015; 36(18): 1090-1097. doi: 10.1093/eurheartj/ehv009.
33. 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. doi: 10.1016/j.cell.2006.12.036.
34. Honigberg M.C., Givertz M.M. Arrhythmias in peripartum cardiomyopathy. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2015; 7(2): 309-317. doi: 10.1016/j.ccep.2015.03.010.
35. Huisman C.M., Zwart J.J., Roos-Hesselink J.W., Duvekot J.J., van Roosmalen J. Incidence and predictors of maternal cardiovascular mortality in the Netherlands: a prospective cohort study. *PLoS ONE.* 2013; 8: e56494. doi:10.1371/journal.pone.0056494.
36. Jeanneteau P., Bière L., Mercier M.B., Descamps P., Sentilhes L. Bromocriptine-induced coronary spasm in postpartum. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 179: 258–259. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.04.003.
37. Joglar J.A., Page R.L. Management of arrhythmia syndromes during pregnancy. *Curr. Opin. Cardiol.* 2014; 29(1): 36-44. doi: 10.1097/HCO.0000000000000020.
38. Johnson-Coyle L., Jensen L., Sobey A. Peripartum cardiomyopathy: review and practice guidelines. *Am. J. Crit. Care.* 2012; 21: 89-98. doi: 10.4037/ajcc2012163.
39. Keogh A., Macdonald P., Spratt P. et al. Outcome in peripartum cardiomyopathy after heart transplantation. *J. Heart. Lung. Transplant.* 1994; 13(2): 202–207.
40. Knight M., Tuffnell D., Kenyon S., et al. Saving Lives, Improving Mothers' Care Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009-2013. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford 2015; 98 p.
41. Krejčí J., Poloczková H., Němec P. Current therapeutic concepts in peripartum cardiomyopathy. *Curr. Pharmac. Design.* 2015; 21: 507-14. doi: 10.2174/138161282104141204144035
42. Libhaber E., Sliwa K., Bachelier K., Lamont K., Bohm M. 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.
43. Mahendru R., Bansal S. Peripartum cardiomyopathy: rare albeit significant. *Gynecol Obstet (Sunnyvale).* 2016; 6: e115. doi: 10.4172/2161-0932.1000e115.
44. Mahmod M., Chan C.F., Ali A., et al. Cabergoline as adjunct for early left ventricular recovery in peripartum cardiomyopathy. *Brit. J. Cardiol.* 2011; 18: 243-245. doi: 10.5837/bjc.2011.008.
45. McAnulty J.H. Arrhythmias in pregnancy. *Cardiol. Clin.* 2012; 30(3): 425-34. doi: 10.1016/j.ccl.2012.04.002.
46. Meyer G.P., Labidi S., Podewski E., et al. Bromocriptine treatment associated with recovery from peripartum cardiomyopathy in siblings: two case reports. *J. Med. Case Reports.* 2010; 4: 80. doi: 10.1186/1752-1947-4-80.
47. Midei M.G., DeMent S.H., Feldman A.M., Hutchins G.M., Baughman K.L. Peripartum myocarditis and cardiomyopathy. *Circulation.* 1990; 81: 922-8. doi: 10.1161/01.cir.81.3.922
48. Mocumbi A.O., Sliwa K., Soma-Pillay P. Medical disease as a cause of maternal mortality: the pre-imminence of cardiovascular pathology. *Cardiovas. J. Afr.* 2016; 27(2): 84-8. doi: 10.5830/CVJA-2016-018
49. Petersen K.M., Jimenez-Solem E., Andersen J.T., et al. b-Blocker treatment during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a nationwide population-based cohort study. *Brit. Med. J. Open.* 2012; 2: e001185. doi:10.1136/bmjopen-2012-001185.
50. Pyatt J.R., Dubey G. Peripartum cardiomyopathy: current understanding, comprehensive management review and new developments. *Postgrad. Med. J.* 2010; 87: 34-39. doi: 10.1136/pgmj.2009.096594.
51. Ramachandran R., Rewari V., Tripathi A. Anaesthetic management of patients with peripartum cardiomyopathy. *J. Obstet. Anaesth. Crit. Care.* 2011; 5–12.
52. Rasmusson K., Brunisholz K., Budge D., et al. Peripartum cardiomyopathy: post-transplant outcomes from the United Network for Organ Sharing Database. *J. Heart. Lung. Transplant.* 2012; 31(2): 180–186. doi: 10.1016/j.healun.2011.11.018.
53. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom-Lundqvist C., Borghi C., et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 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.* 2011; 32: 3147–3197. doi: 10.1093/eurheartj/ehv218.
54. Safirstein J.G., Ro A.S., Grandhi S., Wang L., Fett J.D., Staniloae C. Predictors of left ventricular recovery in a cohort of peripartum cardiomyopathy patients recruited via the internet. *Int. J. Cardiol.* 2012; 154: 27–31. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.065.
55. Schaefer C., Peters P., Miller R.K. Drugs during Pregnancy and Lactation. Treatment options and risk assessment. 3rd ed. Elsevier, USA/UK/Germany. 2015; 892 p.
56. Sheppard R., Rajagopalan N., Safirstein J., Briller J. An update on treatments and outcomes in peripartum cardiomyopathy. *Future Cardiol.* 2014. 10(3), 435–447. doi: 10.2217/fca.14.23.
57. Sliwa K., Hilfiker-Kleiner D., Petrie M.C., et al. Current state of knowledge on etiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from Heart Failure Association of European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur. J. Heart. Fail.* 2010; 12: 767-778. doi: 10.1093/eurjhf/hfq120.
58. 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 Mar 8. doi: 10.1002/ehf.780.
59. Sliwa K., Skudicky D., Candy G., et al. The addition of pentoxifylline to conventional therapy improves outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* 2002; 4(3): 305-309. doi: 10.1016/s1388-9842(02)00008-9
60. Yaksh A., van der Does L.J.M.E., Lanter E.A.H., de Groot N.M.S. Pharmacological therapy of tachyarrhythmias during pregnancy. *Arrhythm. Electrophys. Rev.* 2016; 5(1): 41–44. doi: 10.15420/AER.2016.1.2

A

Статья получена/Article received 26.04.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
21.08.2017 г.