

med sværhedsgraden af OSA [20]. Effekten af CPAP er ikke entydig, idet der både er observeret fald og uændrede forhold under behandling [20]. Inflammatoriske mediatorer så som interleukiner og cytokiner er rapporteret at være påvirkede, men det er nødvendigt med større studier, hvor det er muligt at kontrollere for potentielle konfoundere, for endeligt at afgøre, om der findes en uafhængig association mellem inflammation og udviklingen af kardiovaskulær sygdom hos patienter med OSA.

### KONKLUSION

OSA rammer mindst 4% af den voksne befolkning. OSA er associeret med udtalte hæmodynamiske ændringer under søvn, og der er etableret en forbindelse mellem OSA og kardiovaskulær sygdom, særligt hypertension. De bagvedliggende mekanismer inkluderer ændret autonom aktivitet, lipid og glukosemetabolisme, neuroendokrin vaskulær kontrol og vaskulær endotelial dysfunktion. OSA kan behandles og har adskillige kardiovaskulære risikofaktorer til fælles med hypertension, hvorfor man bør være opmærksom på risikoen for, at hypertensive patienter kan have OSA.

**KORRESPONDANCE:** Pia Holland Gjølrup, Medicinsk Forskning og Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Holstebro, DK-7500 Holstebro.  
E-mail: pihan@ringamt.dk

**ANTAGET:** 5. februar 2009

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

### LITTERATUR

- Jennum P, Alving J, Backer V et al. Søvnapnø og andre søvnrelaterede respirationsforstyrrelser. Klaringsrapport nr. 6, Ugeskrift for Læger 2002.

- Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479-82.
- Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
- Brooks D, Horner RL, Kozar LF et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106-9.
- Peppard PE, Young T, Palta M. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;32:1378-84.
- Logan AG, Perlikowski SM, Mente A et al. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
- Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3): CD001106.
- Malik J, Drake CL, Hudgel DW. Variables affecting the change in systemic blood pressure in response to nasal CPAP in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 2008;12:47-52.
- Peker Y, Hedner J, Kraiczi et al. Respiratory disturbance index. An independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:81-6.
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-41.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E et al. Long term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
- Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T et al. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2004;23:255-62.
- Bao G, Metreveli N, Li R et al. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: role of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol* 1997;83:95-101.
- Punjabi NM, Shahar E, Redline S et al. Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-30.
- Møller DS, Lind P, Strunge B et al. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003;16:274-80.
- Maillard D, Fineyre F, Dreyfuss D et al. Pressure-heart rate responses to  $\alpha$ -adrenergic stimulation and hormonal regulation in normotensive patients with obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 1997;10:24-31.
- Gjølrup PH, Sadauskiene L, Wessels J et al. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens* 2007;20:44-52.
- Lattimore JL, Wilcox I, Skilton M et al. Treatment of obstructive sleep apnea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax* 2006;61:491-5.
- Svatikova A, Shamsuzzaman AS, Wolk R et al. Plasma brain natriuretic peptide in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 2004;94:529-32.
- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:1129-34.

## Hypertension hos gravide

Overlæge Elisabeth R. Mathiesen, overlæge Marianne Johansen, overlæge Anne Lise Kamper & professor Peter Damm

### STATUSARTIKEL

Rigshospitalet,  
Endokrinologisk,  
Nefrologisk og  
Obstetriske Klinik, og  
Københavns Universitet,  
Det Sundhedsfaglige  
Fakultet

Hypertension under graviditet defineres ligesom hos ikkegravide som et blodtryk, der vedvarende er  $\geq 140/90$  mm Hg. Det forekommer hos ca. hver tiende gravide [1], og der skelnes mellem fire typer af hypertension:

- Kronisk hypertension.** Hypertension, der er diagnosticeret før graviditeten eller før 20 graviditetsuger. Ofte essentiel hypertension.
- Gestationel hypertension.** Debut efter 20 graviditetsuger hos en forud rask gravid, ingen proteinuri.

- Præeklampsi/eklampsi.** Graviditetsbetinget hypertension med proteinuri og ved eklampsi tillige universelle krampeanfald. Kommer i reglen i 3. trimester, men er set så tidligt som efter 20 svangerskabsuger.
- Kronisk hypertension med præeklamptisk overbygning.**

Kronisk hypertension er associeret med en øget forekomst af præeklampsi, præterm fødsel, intrauterin fosterdød, væksthæmning hos fosteret samt neonatal mortalitet og morbiditet [2]. Derudover er der risiko

for udvikling af svær hypertension med alvorlig hypertensiv organpåvirkning som f.eks. cerebral katastrofe hos kvinden.

Gestationel hypertension er i lette tilfælde ikke ledsaget af øget risiko for graviditetskomplikationer. Gestationel hypertension kan dog i 10-50% af tilfældene progredierte til præeklamsi eller svær hypertension (blodtryk (BT)  $\geq 160/110$  mm Hg), og begge disse tilstande er ledsaget af en betydelig risiko for mor og barn [2].

Præeklamsi forekommer, når hypertension er ledsaget af proteinuri ( $\geq 1+$  ved stiks af steril midtstråleurin eller  $\geq 300$  mg/24 timer). Præeklamsi er associeret med en betydelig risiko for alvorlige komplikationer hos mor og barn, så som placentalsløsning, faretruende blødning (DIC), lungeødem, lever- og nyresvigt samt cerebrale katastrofer, der i yderste konsekvens kan føre til maternel død. De føtale komplikationer er især væksthæmning som følge af placentainsufficiens, præmaturitet (grundet iatrogenet betinget præterm fødsel), intrauterin fosterdød og cerebral parese. Forløsning er den eneste effektive behandling af tilstanden, og derfor fører præeklamsi ofte til præterm forløsning.

Kronisk hypertension kompliceres hos ca. 25% af præeklamsi ofte i en tidligt indsættende svær form, der fører til præterm forløsning.

### BEHANDLING AF LET HYPERTENSION I GRAVIDITETEN

Formålet med antihypertensiv behandling i graviditeten er at mindske risikoen for komplikationer hos mor og barn. Desværre har medicinsk behandling af let til moderat hypertension i graviditeten (kronisk eller gestationel) aldrig været vist at kunne forebygge præeklamsi hos den enkelte kvinde [3]. Medicinsk behandling reducerer risikoen for progression til svær hypertension, mens en reduktion i forekomsten af præeklamsi, præterm fødsel, væksthæmmede fostre og perinatale dødsfald ikke er dokumenteret [3].

Internationale retningslinjer for behandling af hypertension i graviditeten varierer en del, men generelt anbefales det at starte mere forsigtigt hos gravide end hos ikkegravide. I Canada anbefales det at indlede antihypertensiv behandling ved blodtryk  $\geq 140/90$  mm Hg og stile mod et diastolisk blodtryk på 80-90 mm Hg [4], mens man i Australien anbefaler at påbegynde antihypertensiv behandling ved blodtryk over 160/90 mm Hg [5]. De amerikanske retningslinjer er meget konservative, idet der anbefales observation uden antihypertensiv behandling, til blodtrykket overstiger 160/105 mm Hg.

Ved ukompliceret gestationel hypertension, der er udviklet i slutningen af graviditeten, vil mange i

Danmark afvente start af antihypertensiv behandling til blodtrykket er  $\geq 160$  mm Hg systolisk og/eller  $\geq 110$  mm Hg diastolisk. Hos kvinder med kronisk hypertension må det generelt anbefales at behandle til et normalt blodtryk på  $< 140/90$  mm Hg. Et nyligt dansk studie tyder således på, at antihypertensiv behandling ved blodtryk  $> 135/85$  mm Hg hos gravide type 1-diabetikere med mikroalbuminuri eller diabetisk nefropati kan reducere forekomsten af præeklamsi og for tidlig fødsel [6]. Den antihypertensive behandling blev så vidt muligt optitreret til et blodtryk  $< 135/85$  mm Hg og albuminudskillelse  $< 300$  mg/24 timer. I studiet anvendtes primært methyldopa, labetalol og protraheret nifedipin. Kvinder, der før graviditeten var i diuretisk behandling, fortsatte i uændret dosering under graviditeten, mens angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere blev seponeret.

Det er vigtigt at risikovurdere gravide kvinder med kronisk hypertension. Let essentiel hypertension uden organpåvirkning, der er velkontrolleret på et medikament, er karakteriseret ved lav risiko for komplikationer i graviditeten. Alle andre med kronisk hypertension skal betragtes som havende høj risiko og behandles som svær hypertension, selv om det sidst målte blodtryk er tilfredsstillende [2, 7, 8]. Kvinder med svær hypertension har 50-75% risiko for at udvikle præeklamsi, 25-40% risiko for væksthæmning af fosteret og 10-20% risiko for placentalsløsning [2, 8].

### BEHANDLING AF SVÆR HYPERTENSION

Der er konsensus om akut behandling af svær hyper-



#### FAKTABOKS

Hypertension opdeles i kronisk hypertension, gestational hypertension, præeklamsi og kronisk hypertension kompliceret af præeklamsi.

Kronisk hypertension kan være forbundet med høj eller lav risiko for materielle og føtale komplikationer. Højrisikopatienter skal tilbydes omhyggelig antihypertensiv behandling og tæt obstetrisk opfølgning.

Methyldopa og labetalol er førstevalgspræparater i Danmark, nifedipin kan anvendes.

Antihypertensiva med virkning på renin-angiotensin-systemet er kontraindicerede.

Acetylsalicylsyre kan overvejes ved kronisk hypertension.

Methyldopa, labetalol, nifedipin og enalapril kan anvendes ved amning.

tension i graviditeten, defineret som blodtryk  $\geq$  160/110 mm Hg, på grund af den øgede materielle risiko for cerebrale katastrofer. Det er vigtigt at undgå drastisk blodtryksreduktion, idet autoregulationen af placentas gennemblødning er begrænset. En reduktion af det materielle blodtryk kan således føre til kompromitteret gennemblødning af placenta og føtal distress (**Figur 1**), ligesom en pludselig sænkning af et stærkt forhøjet blodtryk til normale værdier kan udløse iskæmiske forandringer i patientens hjerne og hjerte samt synstab pga. retinaiskæmi.

Vi vil ikke her omtale anden behandling af kvinder med præeklampsi, som inkluderer krampeprofy-lakse med magnesiuminfusion, steroidbehandling til lungemodning af fosteret og rettidig forløsning, som den ultimative behandling [8].

#### VALG AF ANTIHYPERTENSIVA I GRAVIDITETEN

Methyldopa er fortsat førstevalg ved behandling af hypertension hos gravide i Danmark og mange andre steder i verden [3]. Der er ikke påvist negativ indflydelse på hverken den uteroplacentale gennemblødning eller den føtale hæmodynamik i øvrigt. I et opfølgingsstudie af syvårige børn, hvis mødre i graviditeten blev behandlet med methyldopa, kunne der ikke påvises en påvirkning af barnets intelligens i forhold til en kontrolgruppe [3].

Betablokkere kan anvendes til gravide og er ikke associeret med teratogenicitet, men langtidsanvendelse heraf i graviditeten er muligvis associeret med væksthæmning af fostret [3]; specielt ved brug i 2. trimester. Intravenøs behandling med betablokkere har endvidere været koblet til øget forekomst af føtal bradykardi. Alligevel er labetalol, en nonselektiv be-

tablokker med vaskulær alfareceptorblokerende virkning, ekstensivt undersøgt under graviditet og har opnået vid udbredelse hos gravide kvinder og anvendes rutinemæssigt i Danmark [3]. Labetalol kan også anvendes intravenøst ved svær hypertension under samtidig tæt overvågning af den føtale hjerterytme.

Calciumantagonister kan ligeledes anvendes til gravide. Nifedipin, verapamil eller andre calciumantagonister er ikke påvist at være associeret med teratogenicitet. Nifedipin er den mest studerede calciumantagonist i graviditeten og sænker ikke den uterine blodgennemstrømning, og anvendelse af langsomt resorberbare præparationer af nifedipin anbefales [8]. På grund af risiko for kraftigt blodtryksfald, der kan kompromittere blodgennemstrømningen til fosteret, anbefales kun anvendelse af hurtigtvirkende nifedipin i enkeltstående tilfælde (i tablet- og ikke kapselformulering). Calciumantagonister kan ligesom andre antihypertensiva anvendes sammen med magnesiumsulfat, som er hyppigt anvendt til at forebygge krampetilfælde ved præeklampsi [8].

Hydralazin, som relaxerer den glatte muskulatur i arterioleer, har tidligere været meget anvendt til akut behandling af gravide med svær hypertension, men er nu afregistreret og overvejende erstattet af andre midler med færre bivirkninger såsom intravenøs labetalol.

Diuretika undgås som hovedregel, da kvinder med præeklampsi er hæmokoncitrerede med reduceret plasmavolumen. Diuretikabehandling af kvinder med præeklampsi kan således potentielt reducere placentagennemblødningen og dermed inducere føtal distress [3]. Hvis kvindens grundsygdom kræver diuretikabehandling før graviditeten, som ved hjertesygdom eller diabetisk nefropati, er der dog gode erfaringer med at fortsætte denne behandling under graviditeten.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister (ARB) er kontraindiceret under graviditet, da stofferne kan give føtale misdannelser, intrauterin fosterdød og neonatal anuri. En registerundersøgelse har vist, at stofferne er teratogene [9]. Accidentel anvendelse i 1. trimester anses normalt ikke som indikation for abort, da risikoen er forøget med faktor 2-3. Reninhæmmere aliskiren bør heller ikke anvendes under graviditet.

#### ACETYLSALICYLSYRE OG STATINER

Acetylsalicylsyre er ligeledes hyppigt anvendt hos kvinder med kronisk hypertension og kan muligvis reducere forekomsten af præeklampsi hos disse kvinder og andre med høj risiko for denne komplikation [10]. At fortsætte med en allerede bestående behandling med acetylsalicylsyre eller opstart af acetylsyre-

**FIGUR 1**

Antihypertensiv behandling af gravide er ofte nødvendig og kræver fokus på mulig hæmning af blodtilførslen til fosteret og andre føtale bivirkninger.



behandling efter 1. trimester synes derfor hensigtsmæssig hos gravide kvinder med hypertension og andre med stor risiko for at udvikle hypertensive komplikationer i graviditeten. Tilskud af vitaminer og antioxidant har ikke vist sig at kunne forebygge præeklamsi. Kolesterol-sænkende medikamenter såsom statiner anvendes ofte hos kvinder med kronisk hypertension, men er kontraindicerede under graviditet, idet de påvirker lipidsyntesen hos mor og foster.

### VALGET AF ANTIHYPERTENSIVA VED AMNING

Metyldopa kan anvendes under amning [8]. Atenolol og metoprolol opkoncentreres i ammelmælk og bør så vidt muligt undgås, mens dette ikke er tilfældet for labetalol og propranolol, hvorfor disse kan anvendes. Både captopril og enalapril udskilles kun i meget små mængder i ammelmælk, og anvendelse af disse præparater skønnes at være forenelige med amning [8]. Erfaringer med andre ACE-hæmmere og ARB er sparsomme. Diuretika kan mindske mælkeproduktionen, men dette er i praksis ikke det store problem hos kvinder, der allerede er i behandling med diuretika. De hypertensive forandringer, der er induceret af graviditeten, kan forværres i de første fem dage efter fødslen, men svinder spontant i de fleste tilfælde i løbet af få uger.

### KONKLUSION

Hypertension i graviditeten opdeles i kronisk hypertension, gestationel hypertension, præeklamsi og

kronisk hypertension kompliceret af præeklamsi. Gravide med kronisk hypertension med høj risiko for komplikationer i graviditeten skal identificeres og tilbydes omhyggelig antihypertensiv behandling og tæt obstetrisk overvågning. Metyldopa og labetalol er førstevalgspræparater, calciumantagonister kan anvendes, mens ACE-hæmmere og angiotensinreceptorblokkere og reninhæmmere er kontraindicerede under graviditeten.

**KORRESPONDANCE:** Elisabeth R. Mathiesen, Endokrinologisk Afdeling 2132, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: em@rh.dk

**ANTAGET:** 4. marts 2009

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

### LITTERATUR

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:51-522.
2. Sibai BM, Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369-77.
3. Abalos E, Duley L, Steyn D et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1): CD002252.
4. Helewa ME, Burrows RF, Smith J et al. Report of the Canadian hypertensive society consensus conference: Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders of pregnancy. *CMAJ* 1997;157:715-25.
5. Brown MA, Hague WM, Higgins J et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40:139-55.
6. Nielsen LR, Damm P, Mathiesen ER. Improved pregnancy outcome in type 1 diabetes with microalbuminuria or diabetic nephropathy – Effect of intensified antihypertensive treatment? *Diabetes Care* 2009;32:38-44.
7. Sibai BM. Caring for women with hypertension in pregnancy. *JAMA* 2007;298:1566-8.
8. Podymow T, August P. Hypertension in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14:178-90.
9. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-51.
10. Ruano R, Fontes RS, Zugliab M. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin – a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. *Clinics* 2005;60:407-14.

## Mikroalbuminuri

Overlæge Michael Hecht Olsen, professor Hans Ibsen & professor Carl Erik Mogensen

Ved hjælp af følsomme immunoassay kan man bestemme små mængder af albumin i urin (UAE), kaldet mikroalbuminuri (MAU), hvilket igennem mange år har været brugt til evaluering og behandling af diabetisk nyresygdom [1].

I løbet af de seneste ti år har man erfaret, at MAU også er associeret med øget kardiovaskulær og renal risiko blandt ikkediabetikere [2]. Derfor er bestemmelse af MAU anbefalet i de nye europæiske kliniske retningslinjer for behandling af hypertension [3].

### BESTEMMELSE AF MIKROALBUMINURI

Tilstedeværelse af MAU kan undersøges på principielt tre forskellige måder: 1) Ved hjælp af urinstiks kan man få en hurtig semikvantitativ vurdering af, om der er MAU tilstede, men det er en usikker metode. 2) Ved kvantitativ bestemmelse af albumin i en døgnurinopsamling, hvilket er den gyldne standard, er MAU defineret som  $UAE \geq 30-300$  mg/24 timer eller 20-200 mikrogram/min. 3) Endelig kan tilstedeværelsen af MAU vurderes på en morgenspot-urin, hvor MAU er defineret som en urinalbumin/kreati-

### STATUSARTIKEL

Glostrup Hospital, Medicinsk Afdeling M, Kardiologisk Sektion, Den Kardiovaskulære Forskningsenhed, Holbæk Sygehus, Kardiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Afdeling M