

Sinustakykardi i graviditet

Louise Marie Kofod & Finn Lauszus

STATUSARTIKEL

Gynækologisk/
obstetrisk Afdeling,
Regionshospitalet
Herning

Ugeskr Læger
2018;180:V01180087

Graviditet forårsager en fysiologisk »omprogrammering« for at tilpasse og optimere betingelserne for en vellykket graviditet. Blandt de hæmodynamiske forandringer, som kvinden gennemgår, er en stigning i hjerterefrekvensen (HR). I flere undersøgelser rapporterer man om en signifikant stigning i HR på ca. 20%, hvilket svarer til en pulsstigning på 10-20 slag/minut, dog i varierende grader afhængigt af alder, højde, *body mass index* (BMI) og paritet [1, 2]. Årsagen hertil er en kompensatorisk øgning i sympatikustonus på baggrund af nedsat perifer vaskulær modstand [3].

I de fleste tilfælde er der tale om et normalt fysiologisk, forbigående fænomen. I andre tilfælde er tilstanden patologisk og behandlingskrævende. Sinustakykardi er defineret ved vedvarende HR > 100 [4]. Prævalensen er ukendt, men i et studie fandt man blandt tredjetrimestergravide en prævalens på 29-60% afhængigt af BMI [5].

Formålet med denne artikel er at sætte fokus på skellet mellem den fysiologiske og den patologiske form for sinustakykardi i graviditeten samt skabe et overblik over differentialdiagnoser, og hvordan der kan handles i klinisk praksis. Et udpluk af differentialdiagnoserne beskrives.

NORMAL FYSIOLOGISK ELLER PATOLOGISK TILSTAND?

Hvorvidt der er tale om den forventelige fysiologiske ændring eller en patologisk tilstand er ikke altid nemt at vurdere. Definitionen af sinustakykardi er ens for gravide og ikkegravide trods den fysiologiske stigning i HR. Blandt differentialdiagnoserne er ekstrakardiale årsager som angst, endokrinologiske, pulmonale og infektiøse lidelser, medicinbivirkninger, hypovolæmi (blødning, dehydrering) samt kardiiale årsager som

kardiomyopati og mitralstenose, hvilket er mere sjældent (Figur 1). Foruden ideopatisk sinustakykardi er anæmi en af de hyppigste årsager.

Hvornår og hvordan skal vi reagere?

Palpitationer er et hyppigt symptom, som patienterne henvender sig med. Ifølge den obstetriske Sandbjerg-guideline fra 2011 skal alle gravide med palpitationer udredes med ekg og evt. Holtermonitorering [6]. Det er velkendt, at med stigende gestationsalder oplever gravide kvinder tiltagende symptomer og graviditetsgener, især i forbindelse med aktivitet. Hvis patienterne ikke har palpitationer, men blot en forhøjet puls, er anbefalingen at udrede med ekg, hvis HR vedvarende overstiger 100 [4]. Patienterne bør initialt få foretaget en grundig anamnese og en objektiv undersøgelse samt måling af vitale værdier. En anamnese med synkope eller svimmelhed under anfald bør som minimum føre til Holtermonitorering, idet det kan afspejle en evt. kardial årsag [6]. Hvis der ved ekg findes sinustakykardi, er forslag til videre udredningsprogram skitseret i **Figur 2**. Her lægges der især vægt på blodprøver som led i udredningen og hjælp til at identificere de hyppigste årsager til sinustakykardi.

Hvis patienterne i forvejen har hjertesygdom, varetages behandling og kontrol på Rigshospitalet eller Aarhus Universitetshospital. Mange gravide vil dog kunne følges lokalt i kardiologisk/obstetrisk regi og ofte føde lokalt [7].

Hvor bekymrede skal vi være?

Der er som udgangspunkt ikke grundlag for bekymring, hvis patienterne er hæmodynamisk stabile, ikke har hjertesygdom i forvejen, og der i øvrigt ikke er mistanke om anden lidelse, der kunne forklare sinustakykardien (Figur 1) [6, 8]. I sjældne tilfælde kan tilstanden dog forårsage udvikling af kardiomyopati og deraf nedsat uterint flow. Ved hæmodynamisk påvirkning skal patienten undersøges.

TYROTOKSIKOSE

Udover de kendte former for tyrotoksikose er også gestationel tyrotoksikose beskrevet. Denne forekommer før 20. graviditetsuge og har en prævalens på 2-3% [9]. Hos størstedelen af patienterne remitterer tilstanden spontant [9].

De klassiske symptomer på tyrotoksikose er træ-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Sinustakykardi er oftest uforklarlig. Af differentialdiagnostiske overvejelser bør der indgå angst, endokrine lidelser, hjerte- og lungesygdomme, infektion, anæmi, hypovolæmi og medicinbivirkning.
- ▶ Findes ideopatisk sinustakykardi uden hæmodynamisk påvirkning, er det som udgangspunkt uden risiko for mor og barn. Ved symptomer på hjertesvigt bør man have mistanke om kardiomyopati.
- ▶ Ifølge Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi skal alle gravide kvinder med palpitationer som minimum undersøges med ekg.

hed, vægttab, hjertebanken, varmeintolerans, hårtab, diarré og indre uro. Biokemisk screening består af måling af: thyroideastimulerende hormon (TSH), frit triiodothyronin, frit thyroxin og TSH-receptorantistoffer.

FÆOKROMOCYTOM

Et fæokromocytom opstår fra kromaffine celler i binyremarven og medfører øgede niveauer af adrenalin, noradrenalin og dopamin [10]. Ved samtidigt fund af hypertension er den estimerede prævalens 0,2-0,002% hos gravide og ses derfor som en sjælden årsag til sinustakykardi i graviditet [10]. Symptombilledet præges af anfaldsvis hypertension, hovedpine, palpitationer, svedtendens og angst. Initial udredning består i måling af katekolaminniveauer i plasma eller urin samt ultralydskanning af binyrerne. Trods den lave prævalens er tilstanden vigtig at have med i overvejelserne, idet den øger risikoen for føtal og maternel morbiditet og mortalitet [11].

LUNGEEMBOLI

Da lungeemboli forekommer i varierende sværhedsgrader, kan denne tilstand vise sig med et bredt spektrum af symptomer, heriblandt brystmerter, dyspnø, hoste, hæmoptyse, svimmelhed og synkope. Dyspnø er dog et meget almindeligt symptom i graviditeten, især ved stigende gestationsalder. Nyopstået dyspnø, tilkomst af andre pulmonale eller kardiale symptomer eller forværing af almentilstand skal føre til akut vurdering [6].

Graviditet medfører i sig selv øget risiko for venøse tromboembolier, og øvrige risikofaktorer bør afklares [12]. Man bør overveje at foretage følgende målinger/undersøgelser: D-dimer, ekg, røntgen af thorax, arteriepunktur, ultralydskanning af dybe vener, CT eller ventilation-/perfusionsscintigrafi og ekkokardiografi. Der skal tages hensyn til strålerisiko, men akut CT kan være påkrævet ved hæmodynamisk påvirkning [13]. Behandlingen af lungeemboli er lavmolekylær heparin [13].

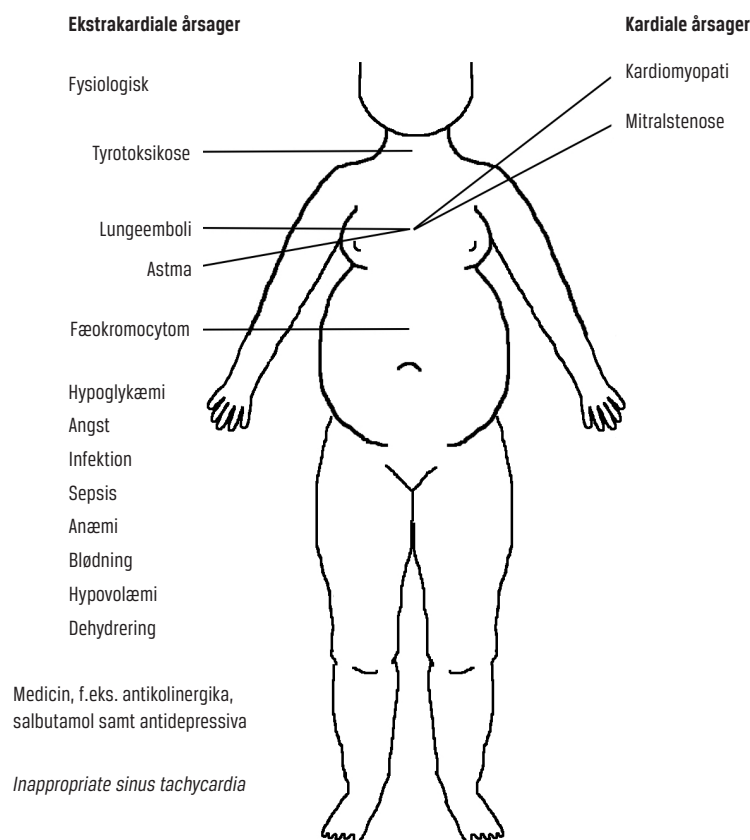
KARDIOMYOPATI

Peripartumkardiomyopati er uforklaret tab af maternel systolisk funktion. Incidensen er 1:10.000 [7]. Tilstanden opstår i perioden fra sidste måned af graviditeten til seks måneder post partum og ses hyppigst post partum. Risikofaktorerne er: afroamerikansk etnicitet, høj maternel alder, multiparitet, flerfoldsgraviditet, hypertensive tilstande (essentiell hypertension, gestationel hypertension og præeklampsi), højt BMI og diabetes [14].

De patofysiologiske mekanismer er endnu ukendte, men studier tyder på forhøjet prolaktinniveau, inflammation, autoimmunitet, virale infektioner (Epstein-Barr-virus, cytomegalovirus, herpesvirus 6 og parvovirus), ernæringsmæssige mangler og hæmodynamiske

FIGUR 1

Differentialdiagnoser til sinustakykardi i graviditeten. Opdelt efter ekstrakardiale og kardiale årsager.

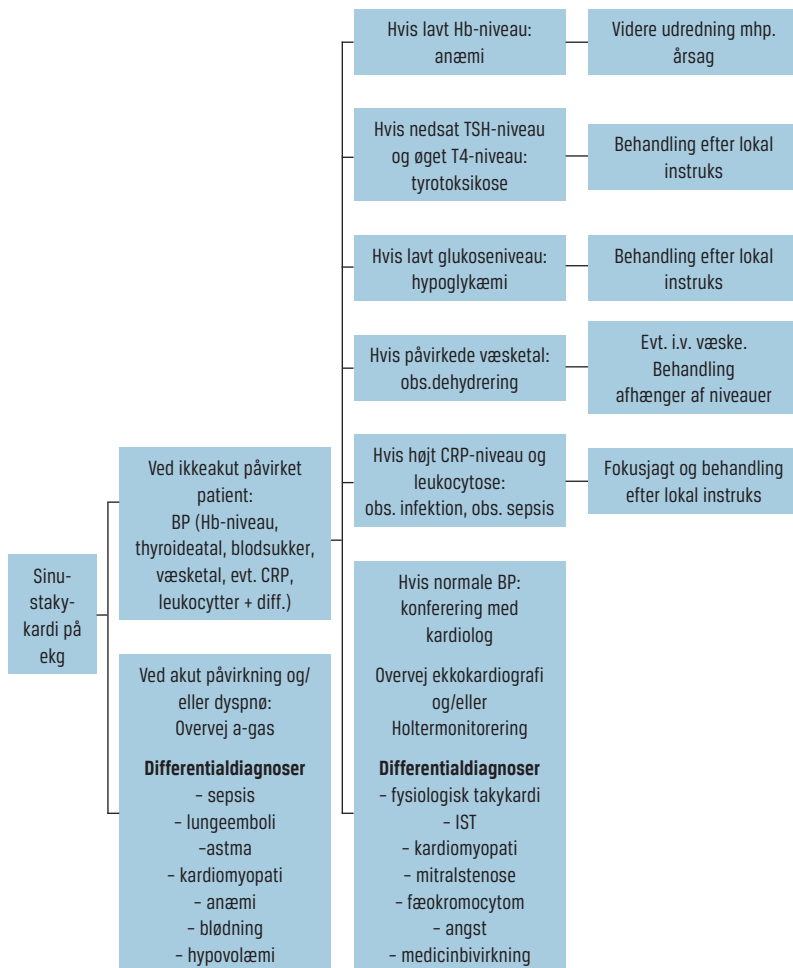


forandringer [15]. Mekanismen bag forhøjet prolaktin-niveau bygger på hypotesen om nedsat ekspresion af transkriptionsfaktoren STAT3 i kardiomyocytter [15]. I korte træk resulterer det i et defekt antioxidativt potentiale og øget spaltning af prolaktin til en antiangiogen og pro-apoptotisk form [14]. Ultimativt betyder det øget apoptose i kardiomyocytterne og risiko for udvikling af peripartumyopati.

Den kliniske præsentation er som ved hjertesvigt: anstrengelsesudløst dyspnø, ortopnø, ødem og træthed, hvilket er symptomer, som også kan være normale fysiologiske forandringer betinget af graviditet. Desuden er palpitationer og brystmerter almindelige. Ekg er en obligat del af udredningen og kan foruden sinustakykardi vise atrieflimren, atrieflagren og ventrikulær takykardi. Længden af QRS-intervallet har vist sig at være prædiktiv for mortaliteten, således at et QRS-interval > 120 ms er associeret med en dårlig prognose [16]. Der er øget risiko for arterieokklusion i koronarcar, cerebrum, tarm og underekstremiteter [17]. Sygdommen har høj mortalitet, op til 15% post partum og en recidivrisiko på 30-50% [7]. Internationalt arbejdes der på at finde en biomarkør, som er

FIGUR 2

Flow chart over forslag til udredningsprogram ved fund af sinustakykardi hos gravide.



BP = blodprøver; CP = C-reaktivt protein; diff. = differentialtælling; Hb = hæmoglobin; IST = *inappropriate sinus tachycardia*; i.v. = intravenøs; T4 = thyroxin; TSH = thyroideastimulerende hormon.

specifik for peripartumkardiomyopati. I øjeblikket er pro B-type natriuretisk peptid (pro-BNP) eneste mulighed, om end specificiteten er lav [15].

Behandling

Behandlingen post partum beror på samme princip som behandlingen til hjertesvigtspatienter, dvs. ACE-hæmmer/angiotensin II-antagonister. Disse lægemidler er kontraindiceret i graviditeten pga. risiko for hhv. føtal nyreskade og teratogenicitet [15]. Hvis tilstanden opstår antepartum overvejes β -blokkere og diuretika. Ifølge Dansk Cardiologisk Selskab har behandling med bromokriptin/carbergolin vist lovende resultater [7]. Begge er dopaminagonister med prolaktinhæmmende virkning, især kendt for at hæmme laktation. Et randomiseret multicenterstudie er i gang mhp. at evaluere effekt og sikkerhed af bromokriptinbehandling ved peripartumkardiomyopati [18].

Sammenlignet med andre typer kardiomyopati er prognosen bedre ved peripartumkardiomyopati, hvor 30-50% genvinder venstre ventrikelfunktion i løbet af måneder til år [7]. Ved mistanke bør man straks konferere med en kardiolog, da progressionen kan være hurtig.

INAPPROPRIATE SINUS TACHYCARDIA

»Idiopatisk« sinustakykardi er i litteraturen beskrevet som *inappropriate sinus tachycardia* (IST). Tilstanden karakteriseres som en supraventrikulær takykardi med hvilepuls > 100 med normale P-takker på ekg [19]. Prævalensen er ikke kendt. Symptomerne indbefatter palpitationer, træthed, svimmelhed, dyspnø og nærsynskope [19]. Almindeligvis er patienterne i øvrigt sunde og raske [19]. Ofte er der tale om en eksklusionsdiagnose.

Patofysiologien bag IST er ikke fuldt klarlagt, men flere mekanismer er beskrevet. I nogle studier peger man på abnormitet i sinusknuden, nedsat efferent vagsrefleks og kanalopati [20]. Sidstnævnte er forklaret ved en hypo- eller hyperfunktion i én eller flere af de ionkanaler, der arbejder sammen i et komplekst system omkring sinusknuden. Både den muskarine M2-receptor, L-type Ca^{2+} -kanaler og $\beta 1$ -receptorer er potentielt sæde for patofysiologien bag IST [19].

De fleste tilfælde af IST har en god prognose og remitterer spontant [19]. Der er dog beskrevet tilfælde, hvor tidligere hjerteriske kvinder havde persisterende IST under graviditeten og udviklede kardiomyopati og hjertesvigt [21, 22].

Behandling

Som udgangspunkt er behandlingen *watchful waiting*. I de tilfælde hvor symptomerne er uacceptable, kan farmakologisk behandling komme på tale. Her er β -blokkade hjørnestenen, om end den ikke er specifik [23]. Behandling med β -blokkere medfører lille risiko for væksthæmning af fosteret, hvorfor man anbefaler tilvækstskanning fra gestationsalder 24 uger. Derudover øger behandlingen risikoen for postnatal hypoglykæmi [7]. Imidlertid er der flere studier, hvor der er påvist gavnlige effekt af ivabradinbehandling hos patienter med IST [21]. Ivabradin hæmmer de såkaldte »funny-kanaler« i kardiomyocytterne og virker derfor som en sinusknudehæmmer. Dog eksisterer der kun ganske få studier, hvor man har undersøgt ivabradinadministration under graviditet [21, 24, 25]. Der er ikke beskrevet fosterskadelige bivirkninger. Behandling er en speciallistopgave.

Fysiologisk tilstand vs.

inappropriate sinus tachycardia

Der er i litteraturen ikke en klar definitions-mæssig adskillelse af den fysiologiske stigning i HR over for IST.

Forskellen ligger muligvis i, at den fysiologiske stigning drejer sig om 10-20 slag/min, hvor IST er vedvarende HR > 100. Nogle ikkegravide vil habituel have høj hvilepuls og derfor krydse »grænsen« på 100, uden at der nødvendigvis er tale om IST. Her må de kliniske undersøgelser og eventuelle symptomer være vejledende. Derudover er fysiologien bag de to tilstande forskellige.

KONKLUSION

Sinustakykardi i graviditeten er defineret ved vedvarende puls over 100 slag/min. Prævalensen er ukendt, men i studier rapporteres der om 29-60% hos tredje-trimestergravide. Af mulige årsager findes kardiiale som kardiomyopati og mitralstenose samt ekstrakardiiale som anæmi, infektion og tyrotoksikose. Hvis kvinden har palpitationer, eller hvis pulsen vedvarende overstiger 100 slag/min, anbefales udredning med ekg som minimum og evt. Holtermonitorering. Som supplement til basal udredning kan man overveje at tage blodprøver inkl. hæmoglobinmåling samt måling af niveauer af: C-reaktivt protein, leukocytter, TSH og blodsukker. I de tilfælde, hvor en årsag til sinustakykardi ikke kan identificeres, kan diagnosen IST overvejes. IST er i langt de fleste tilfælde en godartet lidelse, hvorfor den primære grund til behandling er symptomlindring, da udvikling af kardiomyopati er sjælden.

SUMMARY

Louise Marie Kofod & Finn Lauszus:

Sinus tachycardia in pregnancy
Ugeskr Læger 2018;180:V01180087

Sinus tachycardia may have a definite aetiology, but in the remaining cases inappropriate sinus tachycardia (IST) may be considered. IST is primarily treated in order to improve symptoms. During pregnancy, tachycardia-induced cardiomyopathy is rare; however, it needs urgent attention and treatment due to the risk of fast progression. In Denmark, performing an electrocardiogram is recommended in any pregnant woman, who has palpitations or a persisting heart rate > 100 beats per minute.

KORRESPONDANCE: Louise Marie Kofod.. E-mail: lokofod@rm.dk

ANTAGET: 8. juni 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 20. august 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Robson SC, Hunter S, Boys RJ et al. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 1989;256:H1060-5.
2. Liu LX, Arany Z. Maternal cardiac metabolism in pregnancy. *Cardiovasc Res* 2014;101:545-53.
3. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiac structure and function in normal pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24:413-21.
4. McAnulty JH. Arrhythmias in pregnancy. *Cardiol Clin* 2012;30:425-34.
5. Carson MP, Powrie RO, Rosene-Montella K. The effect of obesity and position on heart rate in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:40-5.
6. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Obstetrisk guideline: hjertesygdom, visitation af gravide med hjertesygdom. 2011. www.dsog.dk (1. jan 2018).
7. Dansk Cardiologisk Selskab. Den Nationale behandlingsvejledning. Kap. 31: graviditet og hjertesygdom. www.nbv.cardio.dk (22. jan 2018).
8. Knotts RJ, Garan H. Cardiac arrhythmias in pregnancy. *Semin Perinatol* 2014;38:285-8.
9. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Obstetrisk guideline: thyroideasygdomme - graviditet og fødsel, 2008. www.dsog.dk. (22. jan 2018)
10. Lægehåndbogen. Fæokromocytom. www.sundhed.dk (23. jan 2018).
11. Santos DR, Barbisan CC, Marcellini C et al. Pheochromocytoma and pregnancy: a case report and review. *J Bras Nefrol* 2015;37:496-500.
12. Dansk Center for Hæmofili og Trombose. Tromboembolisk sygdom under graviditet og post partum - risikovurdering, profylakse og behandling. www.dsth.dk (22. jan 2018).
13. Dansk Cardiologisk Selskab. Den Nationale behandlingsvejledning. Kap. 12: lungeemboli og dyb venetrombose. www.nbv.cardio.dk (22. jan 2018).
14. Shah T, Ather S, Bavishi C et al. Peripartum cardiomyopathy: a contemporary review. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2013;9:38-43.
15. Patel PA, Roy A, Javid R et al. A contemporary review of peripartum cardiomyopathy. *Clin Med (Lond)* 2017;17:316-21.
16. Duran N, Gunes H, Duran I et al. Predictors of prognosis in patients with peripartum cardiomyopathy. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101:137-40.
17. Helms AK, Kittner SJ. Pregnancy and stroke. *CNS Spectr* 2005;10:580-7.
18. 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;104:911-7.
19. Olshansky B, Sullivan RM. Inappropriate sinus tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:793-801.
20. Morillo CA, Klein GJ, Thakur RK et al. Mechanism of 'inappropriate' sinus tachycardia. *Circulation* 1994;90:873-7.
21. Sag S, Coskun H, Baran I et al. Inappropriate sinus tachycardia-induced cardiomyopathy during pregnancy and successful treatment with ivabradine. *Anatol J Cardiol* 2016;16:212-3.
22. Belham M, Patient C, Pickett J. Inappropriate sinus tachycardia in pregnancy: a benign phenomena? *BMJ Case Rep* 8. mar 2017.
23. Olshansky B, Sullivan RM. Conventional management of inappropriate sinus tachycardia. *J Interv Card Electrophysiol* 2016;46:43-5.
24. Babic Z, Gabric ID, Pintaric H. Successful primary percutaneous coronary intervention in the first trimester of pregnancy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:522-5.
25. Cappato R, Castelvécchio S, Ricci C et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1323-9.