

Bojana Žvan<sup>1</sup>, Anton Grad<sup>2</sup>

# Preprečevanje možganske kapi

*Prevention of Stroke*

---

**IZVLEČEK****KLJUČNE BESEDE:** cerebrovaskularne bolezni – preprečevanje in nadzor

Možganskožilne bolezni so po pogostnosti v razvitih deželah kot tudi v Sloveniji tretji vzrok smrti in najpogostejši vzrok invalidnosti. Epidemiološke raziskave kažejo, da je možno s preventivnimi akcijami pomembno zmanjšati pojavnost možganskožilnih bolezni. V Sloveniji opažamo premik teh bolezni v starejše obdobje, a še vedno tudi težje oblike bolezni pri mladih, ki so popolnoma zanemarili zdrav način življenja. Glavni dejavniki tveganja za možganskožilne bolezni so isti kot dejavniki tveganja za aterosklerozo in ishemično bolezen srca z dodatkom, da so bolezni srca same po sebi tudi dejavnik tveganja. Cilji, metode dela in tudi priporočila primarne preventive možganskožilne bolezni so enaki kot pri preventivi ishemične bolezni srca. Predvsem je trebna v celotni populaciji spremeniti življenjski slog, oceniti ogroženost posameznih skupin in energično odstranjevati dejavnike tveganja. Priporočamo tudi postmenopavzalno nadomeščanje estrogenov in antikoagulantno zaščito pri nekaterih srčnih boleznih. Sekundarna preventiva možganskožilnih bolezni zahteva ukrepe, ki so usmerjeni v spremembo življenjskega sloga, v zdravljenje dejavnikov tveganja in v specifične ukrepe, kot so antiagregacijsko, antikoagulantno, kirurško in radiointervencijsko zdravljenje. V članku so navedene najnovejše smernice za primarno in sekundarno preprečevanje možganskožilnih bolezni.

401

---

**ABSTRACT****KEY WORDS:** cerebrovascular disorders – prevention and control

In developed countries, also in Slovenia – cerebrovascular diseases are the third most common cause for death, and are on the top of the list of diseases that cause disablement. Epidemiological researches show that by undertaking preventive actions development of cerebrovascular diseases can be largely prevented. It has been observed that in Slovenia the age of those effected has gone up, although in young people leading an unhealthy life severe forms of the decease can develop. Main risk factors are the same for both cerebrovascular diseases, atherosclerosis and ischemic heart disease, heart disease being itself an additional risk factor. In primary prevention of cerebrovascular diseases directions, methods and goals are the same as those concerning ischemic heart disease. It is most important that the lifestyle of entire population be changed, risk factors effecting each of the risk group assessed and removed. We would also recommend the postmenopausal estrogen and anticoagulant therapy, thus preventing certain heart diseases. In treating cerebrovascular diseases secondary prevention includes changing ones lifestyle, removal of risk factors and anticoagulant, antiagregational, surgical and radiointerventional treatment. This article speaks of newest directions in primary and secondary prevention of cerebrovascular diseases.

---

<sup>1</sup> Prim. asist. dr. Bojana Žvan, dr. med., Klinični oddelek za nevrologijo, SPS Nevrološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>2</sup> Prof. dr. Anton Grad, dr. med., Klinični oddelek za nevrologijo, SPS Nevrološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

## UVOD

Možganskožilne bolezni (MŽB) so po pogostnosti v razvitih deželah kot tudi v Sloveniji tretji vzrok smrti. Še bolj pa je pomembno, da so najpogostejši vzrok invalidnosti, zaradi česar predstavljajo ogromen medicinski, družbeni in ekonomski problem. Ker prizadenejo praviloma starejšo, že neaktivno populacijo, jih ne le laiki, temveč tudi medicinsko osebje poriva na rob zanimanja. MŽB so torej tiste, ki si jih nihče ne želi: bolniki zaradi telesne in duševne invalidnosti, medicinsko osebje zaradi zahtevne obravnave s slabimi rezultati, družba oziroma politika pa zaradi velikega ekonomskega bremena. Mimogrede, število nepokretnih bolnikov zaradi MŽB presega polovico vseh oskrbovancev domov starejših občanov v Sloveniji.

Epidemiološke raziskave (MONICA – *Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases*) kažejo, da je možno s preventivnimi akcijami vsaj omiliti naravo bolezni, če že ne pomembno zmanjšati pojavnost možganske kapi (1). Dejstvo, da se pojavnost ni spremenila, si razlagamo z delovanjem najmočnejšega dejavnika tveganja za MŽB, to je starosti. MŽB so prizadele starejše, a tudi te v milejši obliki, tako da je bila rehabilitacija uspešnejša kot pri tistih, ki se preventivnih ukrepov niso držali. Pomembno je tudi, da je MONICA pokazala, da ta trend velja le za tiste centre, kjer so dosledno izvajali preventivne programe. V tem so bili skandinavski in zahodnoevropski centri v prednosti, medtem ko so tako pojavnost kot težje oblike MŽB narasle v vzhodnoevropskih deželah, kjer ni bilo preventivnih programov (2).

Slovenija je kot država v »tranziciji« nekje vmes. Opažamo premik MŽB v starejše obdobje, a še vedno tudi težje oblike bolezni pri mladih, ki so popolnoma zanemarili zdrav način življenja. Nekaj epidemioloških podatkov za Slovenijo za leto 1997 (3): pri nevrologu je bilo pregledanih 3.794 bolnikov z možgansko kapjo, od teh pa jih je bilo sprejetih v bolnišnično oskrbo na različne nevrološke oddelke 3.202 (80 %): 65,7 % z možganskim infarktom, 8,6 % s prehodnim ishemičnim napadom (TIA), 16 % z znotrajmožgansko krvavitvijo in 8,85 %

s subarahnoidno krvavitvijo. Pojavnost možganske kapi je bila v tem letu 190 obolelih na 100.000 prebivalcev, smrtnost v bolnišnično sprejetih bolnikov pa je bila 19,3 %.

## DEJAVNIKI TVEGANJA ZA MOŽGANSKOŽILNE BOLEZNI

Dejavnik tveganja za MŽB je tista bolezen oz. prirojena ali pridobljena lastnost, ki je povezana s pogostejšim pojavljanjem MŽB. To je statistični pojem, kar moramo poudariti pri tako imenovanih negativnih zgledih, npr. kadilec, hipertoničnik, starostnik itd. Kljub temu da se pojavljajo poročila o vedno novih dejavniki tveganja za MŽB, npr. hiperhomocisteinemiji, pa so najvažnejši še vedno starost, spol, dednost, zvišan krvni tlak, bolezni srca, zvišane ravni holesterola, sladkorna bolezen, kajenje in alkoholizem. Poglavitni dejavniki tveganja za MŽB so torej isti kot dejavniki tveganja za aterosklerozo in ishemično bolezen srca z dodatkom, da so bolezni srca same po sebi tudi dejavnik tveganja za MŽB.

## PRIMARNA PREVENTIVA MOŽGANSKOŽILNIH BOLEZNI

Cilji, metode dela in tudi priporočila primarne preventive MŽB so enaki kot pri preventivi ishemične bolezni srca (4). Predvsem je trebna v celotni populaciji spremeniti življenjski slog. Usmerjeno je trebna oceniti ogroženost posameznih skupin, npr. tistih s pozitivno družinsko anamnezo, in energično odstranjevati dejavnike tveganja. To je naloga vsakega zdravnika, tudi nevrologa, ne samo osebnega zdravnika. Nevrolog je dolžan aktivno poseči v nezdrav življenjski slog, odsvetovati kajenje, dolžan je tudi povprašati svojce bolnika z možgansko kapjo glede dejavnikov tveganja. Celo več, zdravniki smo z lastnim zgledom dolžni skrbeti tudi za svoje zdravje.

Žal poročila kažejo, da se večina ljudi poživža na priporočila o zdravem življenjskem slogu (5). Najmanj uspešna je zahteva po prenehanju kajenja, telesni aktivnosti in normalizaciji telesne teže. Uspešneje je zdraviti visok krvni tlak in visok krvni sladkor. Vrednost krvnega tlaka naj bi vzdrževali pod 140/90 mmHg, pri bolnikih s sladkorno bole-

nijo pa pod 130/85 mmHg. Koncentracija krvnega sladkorja naj bi bila nižja kot 5,6 mmol/l. Priporočamo 3–4 krat tedensko. Odsvetujemo prekomerno uživanje alkohola in kajenje. Uživanje manjših količin alkohola, kar pomeni 1–2 pijači dnevno, pomembno zmanjša pojavnost IMK (6) (1 pijača = 1 standardna enota alkohola = 10 gramov čistega alkohola, kar pomeni eno pivo ali kozarec vina ali polovica merice žganja) (7). Priporočamo, seveda če ni kontraindikacij, tudi nadomeščanje estrogenov v menopavzi.

Pomemben dejavnik tveganja za MŽB so bolezni srca pri katerih nastajajo strdki. Na prvem mestu so bolniki z umetnimi zaklopkami, pri katerih je antikoagulantna zaščita takoj uvedena. Tudi pri nas ima vedno več bolnikov z atrijsko fibrilacijo uvedeno antikoagulantno zaščito. Poleg atrijske fibrilacije in umetne srčne zaklopke je indikacija za antikoagulantno zdravljenje še svež srčni infarkt, trombus v levem prekatu, dilatativna kardiomiopatija in marantični endokarditis. Študije o učinkovitosti antikoagulantne terapije pri odprtem ovalnem oknu in septalni anevrizmi še tečejo (6). Antikoagulantno zaščito priporočamo tudi vsem bolnikom z AF po 75. letu, četudi so brez drugih dejavnikov tveganja, saj je v tem primeru starost sama po sebi dejavnik tveganja (8, 9). Za bolnike z zmernim tveganjem za možgansko ishemijsko, z letno stopnjo tveganja okrog 4 %, še ni jasno, ali je primernejše zdravljenje s kumarinom ali aspirinom. Ta skupina vključuje vse bolnike, stare preko 65 let, ki nimajo visokega tveganja za TIA ali IMK in vse bolnike, mlajše od 65 let, s kliničnimi dejavniki tveganja, kot so predhodna TIA ali IMK, sladkorna bolezen, zvišan krvni tlak, periferna arterijska bolezen ali ishemična bolezen srca. Za eno ali drugo vrsto zdravljenja naj bi se v tem primeru zdravniki odločali glede na posamezni primer. Bolnikom z nizkim letnim tveganjem (okrog 1 %) za možganski ishemični dogodek, brez dejavnikov tveganja, kot so zvišan krvni tlak, sladkorna bolezen in drugi, priporočamo aspirin v odmerku 75–300 mg (6, 8). Inhibitorje trombocitov priporočamo tudi pri bolnikih s kontraindikacijami za uporabo antikoagulantnih sredstev, vključno s krvavitvami iz prebavnega trakta, poškod-

bami, nesposobnostjo kontrole jemanja anti-koagulantnih zdravil po presoji osebnega zdravnika, nekontroliranim zvišanim krvnim tlakom, višjim od 180/100 mmHg, pri vsakodnevni uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil ali ob prekomernem uživanju alkohola. Pri takšnih bolnikih lahko pride do znotrajlobanjske krvavitve v 1–2 %.

Pomembna je ugotovitev, da je varfarin učinkovit že ob manj intenzivnem zdravljenju (*international normalized ratio* – INR). Za antikoagulantno zaščito priporočamo INR med 2 in 3. Antikoagulantno zdravljenje pri vrednosti INR < 2,0 je neučinkovito. Tveganje za krvavitve hitro narašča pri INR > 4,0–5,0. Zdravljenje s kombinacijo aspirina 150–325 mg z majhnim odmerkom kumarina (INR 1,1–1,6) je bolj priporočljivo, vendar manj učinkovito kot standardna antikoagulantna zaščita (INR med 2 in 3). Nekateri avtorji priporočajo, zlasti pri bolnikih z umetno srčno zaklopko, muralno zožitvijo in dilatativno srčno boleznijo, večje vrednosti INR (> 3), vendar na tem področju niso bile narejene kontrolirane raziskave. Na splošno velja prepričanje, da so višje vrednosti INR kljub vsemu varnejše kot kombinacija aspirina in kumarina, ki podvoji tveganje za znotrajlobanjsko krvavitve.

Zaradi specifičnosti zdravljenja, ki zaradi natančnosti zahteva stalno laboratorijsko kontrolo, menimo, da mora biti zdravljenje v rokah specialista v antitrombotičnem dispanzerju.

## SEKUNDARNA PREVENTIVA MOŽGANSKOŽILNIH BOLEZNI

Prebolela ishemična možganska kap (IMK) je najmočnejši dejavnik tveganja za ponovno kap (10). Tveganje za ponovno IMK je 10–20 % v prvem letu, 5–8 % v naslednjih letih, skupno tveganje v prvih petih letih pa je 30–40 %. Dodatno bo 15 % bolnikov utrpelo srčni infarkt in 15 % jih bo umrlo zaradi srčnožilnih bolezni. Tveganje ni pri vseh bolnikih enako. Najmanjše je tveganje pri tistih, ki so imeli lakunarni infarkt: 3–6 % v prvih dveh letih; največje pa je tveganje pri tistih, ki so imeli ishemični infarkt v povirju notranje karotidne arterije, ki ima 70–95 % zožitev: 14–28 % v prvih dveh letih. Tveganje za

ponovitev pri kardioemboličnem IMK je 2–5 % v prvem letu in 32 % v petih letih. Za TIA velja enaka ocena kot za lakunarne infarkte. Prognoza ponovne IMK je pomembno slabša kot prognoza prve kapi z 22 % smrtnostjo. Veliko tveganje za ponovno kap s slabo prognozo zahteva ukrepe, ki so usmerjeni: (1) v spremembo življenjskega sloga, tako kot v okviru primarne preventive MŽB, (2) v medicinsko intervencijo: zdravljenje visokega krvnega tlaka, sladkorja, holesterola in (3) v specifične ukrepe: antiagregacijsko, antikoagulantno zaščitno in kirurško zdravljenje.

Posebej bi izpostavili energično zdravljenje bolnikov z visokimi ravnmi holesterola. Do pred nekaj let nismo bili posebno pozorni na hiperholesterolemijo, vendar so študije, npr. študija 4S (11), pokazale, da ima holesterol pomembno vlogo tudi pri nastanku in poteku MŽB. Tako smo danes mnenja, da naj bo vrednost celokupnega holesterola <5,0 mmol/l, LDL <3,0 mmol/l, vrednost HDL pa naj bo preko 1,1 mmol/l. Posebno slednje je pri slabo gibljivih bolnikih težko doseči. Poleg diete, na kar moramo gledati realistično, je potrebno zdravljenje s statini. Nekateri menijo, da je za zvišanje ravnih HDL poleg telesne dejavnosti in izogibanja stresu primerna uporaba fibratov. Znižanje vrednosti serumskega holesterola ima hiter, že v nekaj tednih zaznaven učinek na sestavo in stabilnost aterosklerotičnih leh. Zaradi tega priporočamo uporabo statinov. Vedeti pa moramo, da niso vsi statini enako učinkoviti (12).

### Antiagregacijsko zdravljenje

Antiagregacijsko zdravljenje je zdravljenje izbora za preprečevanje IMK pri bolnikih, ki so preboleli TIA aterotrombotičnega porekla ali ponovno IMK.

#### Aspirin

*American Heart Association* (AHA) priporoča odmerek aspirina 50–325 mg/dan. Tistim bolnikom, ki imajo kljub zdravljenju z aspirinom TIA ali IMK, je trebna aspirin zamenjati z drugim antiagregacijskim sredstvom (6).

#### Tiklopidin

Tiklopidin hidroklorid preprečuje agregacijo trombocitov zaradi adenozin difosfata (ADP).

Uporabljam ga tedaj, ko bolnik ne prenaša aspirina ali pa ima kljub zdravljenju z aspirinom TIA ali IMK. AHA priporoča tiklopidin v odmerku 2 × 250 mg. Izkazalo se je, da je tiklopidin v treh letih zmanjšal pogostost IMK za 21 % in tveganje za IMK v primerjavi z aspirinom za 12 % (6). Ker večina stranskih učinkov ob zdravljenju s tiklopidinom nastopi v prvih treh mesecih zdravljenja, lahko bolnik, ki ga v tem času dobro prenaša, nadaljuje z zdravljenjem.

#### Klopidogrel

Klopidogrel je kemično podoben tiklopidinu ter prav tako inhibira agregacijo trombocitov, inducirano z ADP. Klopidogrel v odmerku 75 mg v primerjavi z aspirinom zmanjša tveganje za IMK od 7,3 % do 8,7 %. Zdravilo ima podoben odstotek stranskih učinkov kot aspirin in manj kot tiklopidin (6). Uporabljam ga za preprečevanje IMK pri bolnikih, ki ne prenašajo aspirina.

#### Dipiridamol in aspirin

Kombinacija aspirina, ki zavira ciklooksigenazo, in dipiridamola se je izkazala kot učinkovit antiagregacijski pristop. V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji je aspirin zmanjšal tveganje za možgansko kap za 18 %, dipiridamol za 16 %, kombinacija aspirina z dipiridamolom pa za 37 % (6). Priporočajo kombinacijo 100 mg aspirina z 200 mg dipiridamola. Pri nas uporabljamo dipiridamol v odmerku 2 × 150 mg (2 × 2 tbl), ker je na razpolago le dipiridamol v tabletah po 75 mg.

Kombinacije aspirina in tiklopidina ali aspirina in klopidogrela še niso bile testirane pri bolnikih s TIA ali IMK.

### Antikoagulantno zdravljenje

#### Kardioembolična ishemična možganska kap

Pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, ki so preboleli TIA, je antikoagulantna zaščita zdravljenje izbora za preprečevanje ponovne IMK. Antikoagulantno zaščito naj bi praviloma uvedel kardiolog, vendar se pogosto zgodi, da fibrilacije atrijev ne prepoznamo vse do pojava IMK. V tem primeru bo antikoagulantno zaščito uvedel nevrolog v sodelovanju z zdravnikom antitrombotičnega dispanzerja. Zaradi

možnosti pretvorbe kardioembolično pogoje-nega možganskega infarkta v hemoragični infark svetujemo, da naj bo računalniška tomografija glave opravljena ne prej kot v 72 urah po nastopu kapi. Šele nato uvedemo antikoagulantno zaščito. Uvedemo jo le pri bolnikih, kjer ohromelost ni popolna. Pri bolnikih s popolno ohromitvijo je nevarnost krvavitve veliko večja, ob tem pa ob ponovni emboliji ne bi veliko pridobili. Zaradi kontraindikacij za antikoagulantno zaščito z varfarinom ocenjujemo, da bo varfarin prejele le 50–60% bolnikov s fibrilacijo atrijske ali drugimi motnjami, ki povzročajo kardioembolijo (9).

### **Aterotrombotična ishemična možganska kap**

Študije učinkovitosti antikoagulantnega zdravljenja v kombinaciji z antiagregacijskim pri preprečevanju aterotrombotične IMK še tečejo (*Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study, European and Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial, The Warfarin-aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study*). Možno je, da specifični aterotrombotični podtipi IMK lahko ugodno reagirajo na zdravljenje z varfarinom. Nekateri strokovnjaki priporočajo varfarin bolnikom s TIA, ki se že antiagregacijsko zdravijo, ali pri bolnikih z naraščajočimi (*crescendo*) TIA. Tudi bolniki z disekcijo vratnih arterij, hudo karotidno zožitvijo pred trombandarterketomijo, antifosfolipidnim sindromom in trombozo venskega sinusa prav tako dobro reagirajo na antikoagulantno zdravljenje.

### **Kirurško zdravljenje**

Študiji NASCET in ECST sta pokazali, da je kirurško zdravljenje bolnikov s pogostimi TIA ali malo IMK in z več kot 59% istostransko zožitvijo notranje karotidne arterije priporočljivo. Pri odločitvi za operativno zdravljenje pri karotidnih zožitvah med 50–69% je treba upoštevati spol, starost in sočasne bolezni. Pri ženskah in bolnikih z retinalno TIA, ki imajo manj kot 70% zožitev karotidne arterije, kirurško zdravljenje nima zadovoljivega učinka. Pri simptomatskih bolnikih (TIA ali mala IMK) s karotidno zožitvijo >70% je kirurško zdravljenje potrebno (6). Za bolnike z <50% zožitvijo notranje karotidne arterije s TIA kirurško zdravljenje ni

priporočljivo. V tem primeru se odločimo za antiagregacijsko zdravljenje. Operativno zdravljenje je problematično zaradi zapletov pri diagnostičnih posegih, med operativnim posegom in po operaciji. Zapletov pri diagnostičnih posegih, npr. angiografiji, je sicer malo, vendar je vedno več pristašev, da bi opustili angiografijo in se zanesli na angiosonografsko preiskavo (13). S tem se nevrologi sicer strinjamo, žilni kirurgi pa v manjši meri. Zapleti tako diagnostičnih preiskav kot same operacije ne smejo preseči 5%. Zato je nujno potrebno, da žilni kirurg predstavi svoje rezultate. Odličnemu kirurgu, ki ima število zapletov pod 1%, bomo zaupali tudi nesimptomatskega bolnika s hemodinamsko pomembno zožitvijo. V nasprotnem primeru je konzervativni pristop ne samo varnejši, temveč tudi učinkovitejši.

### **Transluminalna angioplastika in žilne opornice**

*Transluminalna angioplastika* z vstavitvijo žilne opornice naj bi zamenjala kirurško zdravljenje pri bolnikih, ki imajo visoko tveganje za operacijo zaradi srčne bolezni ali drugih pridruženih bolezni. Študije kažejo optimistične rezultate, vendar pa še niso znani dolgotrajni učinki in pogostost ponovnih zožitev. V zadnjem času poročajo tudi že o učinkovitosti angioplastike pri zožitvah znotrajlobanjskih arterij (6). Te metode zaenkrat še ne priporočamo za rutinsko uporabo.

### **Zunaj-znotrajlobanjska premostitev**

Zunaj-znotrajlobanjske premostitve ne priporočajo za bolnike s TIA (6). Pri podskupini bolnikov z ishemično v sprednjem povirju s hemodinamskimi motnjami, ki ne reagirajo na zdravljenje, in pri bolnikih z *moyamoya* je lahko tovrstno zdravljenje učinkovito. Seveda pa so potrebne nadaljnje študije za razjasnitev učinkovitosti zdravljenja s to tehniko (6).

### **Zdravljenje vertebrobazilarne ishemije**

Kirurško ali endovaskularno zdravljenje je lahko ugodno pri bolnikih s pomembno vertebrobazilarno zožitvijo, ki imajo ponavljajoče se TIA v vertebrobazilarnem povirju. Transpozicijo vertebralne na skupno karotidno

arterijo priporočajo pri bolnikih z vertebro-bazilarno ishemijo, ki imajo hemodinamsko pomembno zožitev na ustju vertebralne arterije. Terapevtski možnosti sta tudi angioplastika in vstavitve žilne opornice. Za pomembno zožitev oddaljenega dela vertebralne arterije so terapevtske možnosti endarterektomija, žilna premostitev ali endovaskularni posegi. Pri fiksni zožitvi v srednjem delu ali položajni zapori vertebralne arterije je koristna kirurška rekonstrukcija ali razbremenitev (6).

## CILJI HELSINGBORŠKE DEKLARACIJE GLEDE PREVENTIVE DO LETA 2005

Helsingborška deklaracija (14) postavlja cilje sekundarne preventive glede spremembe

sloga življenja, medicinske intervencije in specifičnih ukrepov (ki so opisani v prejšnjem poglavju). Cilji so:

1. doseči za 40 % manjšo smrtnost zaradi srčnožilnih bolezni v prvih dveh letih po IMK,
2. doseči za 20 % manjšo smrtnost in obolevnost zaradi ponovne IMK v prvih dveh letih po prvi kapi,
3. omogočiti vsem bolnikom po preboleli IMK sekundarno preventivo.

Glede na doseženo (statistični podatki za leto 1997) smo glede ciljev Helsingborške deklaracije optimisti. Posebno pozitivno vlogo igrajo društva bolnikov po možganski kapi. Seveda pa je treba spremljati epidemiološko stanje v Sloveniji, za kar je treba organizirati register bolnikov.

## LITERATURA

1. WHO MONICA Project. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA Project. *Stroke* 1995; 26: 361-7.
2. WHO MONICA Project. Multinational comparison of stroke epidemiology. Evaluation of case ascertainment in the WHO MONICA Stroke Study. *Stroke* 1995; 26: 355-60.
3. Žvan B. Epidemiology of stroke in the Republic of Slovenia. *Acta Clin Croat* 1998; 37, suppl 1: 95-7.
4. Druga skupna delovna skupina evropskih in drugih združenj za koronarno preventivo. Prevenirva koronarne bolezni v klinični praksi. Krka, Novo mesto 1999: 1-12.
5. Joseph LN, Babikian VL, Allen NC, Winter MR. Risk factor modification in stroke prevention. The experience of a stroke clinic. *Stroke* 1999; 30: 16-20.
6. Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL. Supplement to the guidelines for the management of the transient ischemic attacks. A statement from the Ad Hoc Committee on guidelines for the management of transient ischemic attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999; 30:2502-11.
7. Rodriguez-Martos Dauer A, Gual Sole A, Llopis Llacer JJ. The »standard drink unit« as a simplified record of alcoholic drink consumption and its measurement in Spain. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 446-50.
8. Petermel P, Povše M, Grad A. Novi pogledi na antikoagulantno zdravljenje srčnih bolnikov. *Zdrav Vestn* 1994; 63: 677-80.
9. Kalra L, Perez I, Melbourn A. Risk assessment and anticoagulation for primary stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke* 1999; 30: 1218-22.
10. Czlonkowska A. Secondary prevention of stroke. *Acta Clin Croat* 1998; 37, suppl 1: 38-43.
11. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
12. Stein E, Sprecher D, Allenby KS, et al. Cerivastatin, a new potent synthetic HMG Co-A reductase inhibitor: effect of 0.2 mg daily in subjects with primary hypercholesterolaemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1997; 2: 7-16.
13. Csiba L. Recent development in neurosonography. *Acta Clin Croat* 1998; 37, suppl 1: 32-37.
14. WHO Regional Office for Europe, European Stroke Council. Pan European Consensus Meeting on Stroke Management. Helsingborg 1995: 1-44.

Prispelo 21. 7. 2000