

Primærprofylakse mot hjerneslag

Sammendrag

Bakgrunn. Årlig får rundt 15 000 nordmenn hjerneslag, hvorav om lag 11 500 for første gang. Omkring 5 000 personer dør av hjerneslag hvert år. Det forventes at antall hjerneslag vil stige merkbart i årene som kommer, grunnet en økning i antall eldre. Målrettede primærprofylaktiske tiltak kan redusere den forventede økningen i slagtilfeller. Formålet med denne oversiktsartikkelen er å presentere terapianbefalinger for primærprofylakse mot hjerneslag.

Materiale og metode. Artikkelen er bygd på kunnskapsbaserte terapianbefalinger fra The European Stroke Initiative og The American Stroke Association samt publikasjoner funnet ved søk i Medline og Cochrane-databasen om primærprofylakse i forhold til hjerneslag. Resultater fra nyere randomiserte kliniske studier er også tatt med. Anbefalingene er modifisert til norske forhold.

Resultater og fortolkning. Intervensjon mot modifiserbare risikofaktorer som hypertensjon, lipidforstyrrelser og atrieflimmer kan redusere antallet nye tilfeller av hjerneslag. Det er trolig størst helsemessig gevinst ved mer aktiv behandling av forhøyet blodtrykk, og det er grunn til å tro at en betydelig andel av befolkningen er underbehandlet for hypertensjon. Livsstilsfaktorer som røyking, uheldig kosthold, fysisk inaktivitet og overvekt bidrar til en relativt høy insidens av cerebrovaskulær sykdom i Norge.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

David Russell

david.russell@medisin.uio.no

Arve Dahl

Christian Lund

Cerebrovaskulær seksjon
Nevrologisk avdeling
Nevroklinikken
Rikshospitalet-Radiumhospitalet
0027 Oslo

Hjerneslagsykdom medfører stor helsemessig belastning for dem som rammes, og betydelige utgifter for samfunnet. Det er anslått at 15 000 nordmenn får hjerneslag hvert år og at rundt 5 000 av disse dør i løpet av de tre første månedene (1). Om lag 3 500 personer vil oppleve et residivslag, og 50 000–60 000 lever med følgetilstander etter hjerneslag. Hjerneslag er den viktigste årsaken til fysisk funksjonshemming, og 20 % av dem som overlever vil være på institusjon etter tre måneder. I tillegg får 15–30 % et varig fysisk handikap, men kan fortsatt bo hjemme. Antall slagrammede vil øke i årene som kommer. Til tross for bedre sykehusbehandling i egne hjerneslagenheter og introduksjon av trombolytisk behandling for utvalgte pasienter, vil forebyggende behandling være det tiltaket som mest effektivt kan redusere omfanget av cerebrovaskulær sykdom.

Formålet med denne oversiktsartikkelen er å presentere terapianbefalinger for primærprofylakse mot hjerneslag. Primærprofylakse har som formål å redusere slagrisiko for grupper av individer som er uten symptomer på cerebrovaskulær sykdom, men som har økt risiko for å bli rammet. Sekundært vil generelle primærprofylaktiske tiltak rettet mot befolkningen som helhet også kunne redusere omfanget av hjerneslagsykdommer.

Materiale og metode

Denne artikkelen bygger på kunnskapsbaserte terapianbefalinger fra The European Stroke Initiative og The American Stroke Association (2, 3) samt publikasjoner om primærprofylakse i forhold til hjerneslag. Disse ble funnet ved søk i Medline og Cochrane-databasen. Resultater fra nyere randomiserte kliniske studier er også tatt med. Anbefalingene er modifisert til norske forhold.

Risikovurdering

Den enkelte pasient og dennes lege bør ha overveid pasientens risiko for hjerneslag.

Det er mange risikofaktorer for cerebrovaskulær sykdom og den enkelte pasient kan ha flere risikofaktorer. De fleste faktorene har en uavhengig effekt på slagrisiko, men det er en rekke interaksjoner som det må tas hensyn til ved individuell rådgivning. Uavhengige risikofaktorer for hjerneslag er alder, systolisk blodtrykk, høyt blodtrykk, diabetes mellitus, røyking, kardiovaskulær sykdom, hjertesvikt, claudicatio intermittens, atrieflimmer og tegn til venstre ventrikkelhypertrofi på EKG. Enhver pasient med en eller flere slike risikofaktorer bør få vurdert sin fremtidige risiko for slag. Risikoprofilen kan anslås ved hjelp av en av de vurderingskalaer som foreligger, slik som Framingham slagrisikoprofil (4). Man kan da identifisere de individer som kan ha nytte av aktiv terapeutisk intervensjon. Det er også viktig å identifisere lavrisikoindivider.

Ikke-modifiserbare risikofaktorer

Alder, hankjønn og cerebrovaskulær sykdom i familien er de viktigste ikke-modifiserbare risikofaktorene for hjerneslag. Selv om disse faktorene ikke kan påvirkes, må de brukes i den individuelle vurderingen sammen med de modifiserbare faktorene.

Alder har en kumulativ negativ effekt på hjerte- og karsykdom, og risikoen doubles hvert tiår etter fylte 55 år (5).

Hjerneslag er hyppigere i alle aldersgrupper hos menn sammenliknet med kvinner, unntatt for gruppen 35–44 år og ved alder over 85 år (6). Peroral antikonsepsjon og svangerskap bidrar til å forklare hvorfor gruppen 35–44 år skiller seg ut, og «premature» hjerte-relaterte dødsfall hos menn kan bidra til å forklare forskjellen i den høyeste aldersgruppen (7). En av seks kvinner dør av hjerneslag, mens en av 25 dør av brystkreft (8).

Hjerneslag hos foreldre er blitt knyttet til økt risiko for hjerneslag hos barna (9). Den økte risikoen kan skyldes flere mekanismer:



Hovedbudskap

- God primærprofylakse er det tiltaket som mest effektivt kan redusere omfanget av cerebrovaskulær sykdom
- Aktiv intervensjon mot modifiserbare risikofaktorer som hypertensjon, lipidforstyrrelser og atrieflimmer vil kunne redusere antallet nye tilfeller av hjerneslag betydelig

Tabell 1 Klassifikasjon og behandling av høyt blodtrykk. Tabellen er basert på en klassifikasjon som er brukt i amerikanske terapianbefalinger (3, 12). Modifikasjon av livsstil anbefales for alle: Vektreduksjon ved overvekt, begrensning av alkoholforbruket, økt fysisk aktivitet, redusert inntak av natrium (< 2,34 g), tilstrekkelig med kalium i kosten (> 4,7 g), røykestopp, mye frukt og grønnsaker, redusert bruk av mettet fett og reduksjon av det totale fettinntaket

Klassifikasjon	Systolisk blodtrykk (mm Hg)	Diastolisk blodtrykk (mm Hg)	Uten tilleggssykdom ¹	Med tilleggssykdom ¹
Normal	< 120	og < 80	Ikke medikamenter for blodtrykk	Ikke medikamenter for blodtrykk
Prehypertensjon	120–139	eller 80–90	Ikke medikamenter for blodtrykk	Behandle på grunn av tilleggssykdom
Hypertensjon, grad 1	140–159	eller 90–99	Tiazid er førstevalget. Man bør overveie ACE-hemmere, All-antagonister, kalsium-antagonister eller kombinasjoner	Behandle på grunn av tilleggssykdom
Hypertensjon, grad 2	≥ 160	eller ≥ 100	De fleste vil trenge to medikamenter: tiazid og ACE-hemmere, All-antagonister eller kalsiumantagonister	Behandle blodtrykket

¹ Sykdommer som må tas med i en helhetsvurdering er hjertesvikt, hjerteinfarkt, diabetes mellitus, kronisk nyresvikt, tidligere hjerneslag og transitorisk iskemisk anfall

arv av risikofaktorer for slag, arv av mottakelighet for slike risikofaktorer, lik eksposisjon for uheldige miljø- og kulturfaktorer samt livsstil og interaksjon mellom genetiske og miljømessige faktorer (10). For pasienter med sjeldne genetiske årsaker til slag kan man overveie henvisning til genetisk rådgivning.

Modifiserbare risikofaktorer

Det er godt dokumentert at ekstrakranial aterosklerotisk karsykdom, hjertesvikt og annen symptomgivende karsykdom medfører økt risiko for hjerneslag. God behandling av den aktuelle sykdommen vil redusere risikoen for hjerneslag.

Høyt blodtrykk

Foruten alder er arteriell hypertensjon den viktigste risikofaktoren for hjerneslag i alle aldersgrupper, både for hjerneinfarkter og -blødninger. Risikoen er uavhengig av andre faktorer og lineært knyttet til blodtrykket, og det er ingen holdepunkter for en nedre terskelverdi (11–13). Blodtrykket, særlig det systoliske, øker med økende alder (14). Minst 950 000 nordmenn har arteriell hypertensjon, definert som blodtrykk over 140/90 mm Hg (15). Framingham-studien fant at individer som var normotensive som 55-åringer, likevel hadde en 90 % livstidsrisiko for å få arteriell hypertensjon, og mer enn to tredeler av personer > 65 år har hypertensjon (12, 16). Prospektive observasjonsstudier og intervensjonsstudier viser klart at hypertensjon disponerer for komplikasjoner til kardiovaskulær sykdom, og særlig for hjerneslag (17–19). I Ohasama-studien resulterte økning i egenmålt blodtrykk på 10 mm Hg systolisk eller 5 mm Hg diastolisk i en økt total slagrisiko på henholdsvis 30 % og 20 % (18).

Det er overbevisende dokumentasjon for at hypertensjonsbehandling forebygger slag. Etter fem års behandling reduseres risikoen med 35–44 % (12, 20). I nyere terapi-retningslinjer anbefales blodtrykksverdier < 140/90, og enda lavere behandlingsmål ved komorbiditet (tab 1) (3, 12).

Alle grupper antihypertensive medikamenter reduserer risikoen for hjerneslag. Dette gjelder tiazider, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorblokkere, kalsium- og betablokkere (20–24). Tilfredsstillende kontroll av blodtrykket kan oppnås hos de aller fleste pasienter, men oftest må man gi to eller flere medikamenter samtidig (25, 26). Det er viktig å behandle isolert systolisk hypertensjon hos eldre, det vil si systolisk blodtrykk > 160 med diastolisk blodtrykk < 90. Det foreligger et begrenset antall studier som direkte sammenlikner de forskjellige medikamentgruppene, og det er ikke entydig avklart om enkelte medikamentgrupper har spesielle positive egenskaper utover den antihypertensive effekten i forhold til hjerneslagprofylakse.

Det er imidlertid holdepunkter for at angiotensin II-reseptorblokkere kan ha gunstige nevroprotektive effekter (27, 28). I LIFE-studien fant man at losartan ga 13 % reduksjon (95 % KI 0,77–0,98, $p = 0,021$) av et primært kombinert kardiovaskulært endepunkt sammenliknet med betablokkeren atenolol. Den relative risikoen for hjerneslag i intervensjonsgruppen var 0,75 (95 % KI 0,63–0,89, $p = 0,001$) (23). I tillegg fant man at losartan var knyttet til reduksjon i tallet på pasienter med nydiagnostisert atrieflimmer og diabetes mellitus (29, 30). Til tross for signifikant klinisk forskjell mellom de to behandlingsgruppene var forskjellen i blodtrykk bare henholdsvis 1,1 ($p = 0,017$) og 0,2 mm Hg ($p = 0,37$) når det gjaldt systolisk og diastolisk blodtrykk. Fordelen med å bruke losartan var uendret også etter korreksjon for den beskjedne blodtrykksforskjellen.

Betablokkere kan være mindre egnet som førstevalg ved rutinebehandling av hypertensjon som profylakse mot hjerneslag (23, 31–33). Behandling med betablokkere hos pasienter med primær hypertensjon er assosiert med en vesentlig høyere slagrisiko sammenliknet med andre medikamenter (32). Betablokkere øker risikoen for å utvikle diabetes og har en ufordelaktiv effekt på den metabolske faktoren, særlig i kombi-

nasjon med et diuretikum (34). Betablokkere synes derfor å være det minst kostnads-effektive valget for de fleste med hypertensjon (33). Bruk av betablokkere er imidlertid omdiskutert i det vitenskapelige miljøet, og i de gjeldende retningslinjene anbefales fremdeles betablokkere på lik linje med de andre medikamentgruppene.

En betydelig andel av befolkningen har udiagnostisert hypertensjon, og dessuten er en betydelig andel av dem med kjent hypertensjon ikke tilfredsstillende behandlet. Selv om blodtrykksmedikamenter har vist seg meget effektive i kliniske studier, antas det at kun en av tre behandlede oppnår tilfredsstillende blodtrykksverdier (35). En studie fra Sverige viste at blodtrykket var over 140/90 mm Hg hos 60 % i en kohort på 27 936 personer i alderen 45–73 år (36). Blant de 16 648 personene som hadde kjent hypertensjon, ble bare 23 % behandlet, og blant disse hadde 88,2 % definisjonsmessig fortsatt for høyt blodtrykk. Den mangelfulle behandlingen (behandlet, men ikke oppnådd verdier under < 140/90) ga seg også utslag i prevalensen av slag, idet 95 % av pasientene som ble sendt til sykehus for hjerneslag, hadde dårlig kontrollert blodtrykk. Det ble videre antatt at det store flertallet av hjerneslag blant dem som ble behandlet, kunne knyttes til insuffisient blodtrykksbehandling.

Friske personer med blodtrykk i det øvre normalområdet har høyere risiko for slag enn de med blodtrykk i det nedre normalområdet. Ikke-farmakologiske tiltak, slik som lavt saltinntak, regelmessig mosjon og normal kroppsvekt vil kunne redusere blodtrykket hos ellers friske og derved risikoen for hjerneslag. Det blir ellers anbefalt at blodtrykket måles annethvert år hos friske, og noe hyppigere hos eldre samt i utvalgte pasientgrupper (12).

Røyking

Røyking frarådes sterkt på bakgrunn av data fra epidemiologiske studier. Passiv røyking synes også å være uheldig (4, 37, 38). Råd om røykestopp, nikotinplaster eller andre røyke-avvenningstiltak anbefales sterkt (39, 40).

Tabell 2 Klassifisering og behandling av dyslipoproteinemi¹. Tabellen er basert på en oversikt som er brukt i amerikanske retningslinjer og terapianbefalinger (3, 56, 57)

Faktorer	Mål	Anbefalinger
0–1 kardiovaskulær risikofaktor ²	LDL-kolesterol < 4,1 mmol/l	Diett, normal kroppsvekt, fysisk aktivitet, Medikamentell behandling hvis LDL-kolesterol forblir ≥ 4,9 mmol/l Medikamentell behandling kan overveies hvis LDL-kolesterol er mellom 4,1–4,9 mmol/l
≥ 2 kardiovaskulære risikofaktorer og tiårsrisiko for hjertekarsykdom < 20 %	LDL-kolesterol < 3,4 mmol/l	Diett, normal kroppsvekt, fysisk aktivitet Medikamentell behandling hvis LDL-kolesterol forblir ≥ 4,2 mmol/l
≥ 2 kardiovaskulære risikofaktorer og tiårsrisiko for hjertekarsykdom 10–20 %	LDL-kolesterol < 3,4 mmol/l	Diett, normal kroppsvekt, fysisk aktivitet Medikamentell behandling hvis LDL-kolesterol forblir ≥ 3,4 mmol/l Medikamentell behandling kan overveies hvis LDL-kolesterol ≥ 2,6 mmol/l
Etablert karsykdom (inkluderer diabetes mellitus eller annen type arteriosklerotisk sykdom) eller tiårsrisiko for hjertekarsykdom > 20 %	LDL-kolesterol < 2,6 mmol/l	Diett, normal kroppsvekt, fysisk aktivitet Medikamentell behandling hvis LDL-kolesterol > 3,4 mmol/l Medikamentell behandling kan overveies hvis LDL-kolesterol er 1,8–3,3 mmol/l
Lavt HDL-kolesterol	Ingen konsensus	Diett, kroppsvekt, fysisk aktivitet Vurdere niacin
Høy lipoprotein (a)	Ingen konsensus	Behandle andre risikofaktorer for aterosklerose Vurdere niacin

¹ Utredning for lipidforstyrrelse: Fastende lipoproteinspeil (totalkolesterol, triglyserider, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol) bør tas hvert 5. år hos friske voksne, og bør tas oftere hvis pasienter har to eller flere kardiovaskulære risikofaktorer eller hvis LDL-kolesterol er ved grenseverdien eller høyere. Prøve for lipoprotein (a) anbefales ikke ved primær profylakse med mindre det har vært et uforklarlig vaskulært tilfelle hos førstegradsslekting eller hvis det er kjent høye verdier hos førstegradsslekting

² Kardiovaskulære risikofaktorer: Alder: mann ≥ 45 år eller kvinne ≥ 55 år; familiehistorie for vaskulær sykdom i ung alder (hjerteinfarkt og plutselig død før 55 år hos far eller mannlige førstegradsslekting eller før 65 år hos mor eller kvinnelige førstegradsslekting); røyking; hypertensjon (≥140/90 mm Hg eller behandling mot hypertensjon); lavt HDL-kolesterol (< 1,0 mmol/l)

Diabetes mellitus

I henhold til de internasjonale retningslinjene anbefales det at blodtryksbehandling igangsettes ved trykk over 130/80 både ved type 1 og type 2 diabetes (12). ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorblokkere bør overveies som primære blodtryksmedikamenter for denne pasientgruppen (12). Deresom det foreligger ytterligere risikofaktorer, anbefales det også å gi et statin (41–44).

Hjertesykdom

Det er godt dokumentert ved randomiserte studier at antikoagulasjon reduserer risikoen for hjerneinfarkt hos pasienter med atrieflimmer. Risikoen reduseres med 60 % ved bruk av warfarin og 20 % ved acetylsalisylsyre (45). Hos pasienter med atrieflimmer varierer den absolutte slagrisikoen med en faktor på 20 avhengig av alder og assosierte vaskulære lidelser. Det er ved atrieflimmer blitt foreslått å benytte det såkalte CHADS₂-stratifikasjonskjemaet (Congestive heart failure, hypertensjon, age > 75 years, diabetes mellitus and stroke or transient ischemic attack) (46). Når man anvender CHADS₂ tar man utgangspunkt i uavhengige risikofaktorer for slag hos den enkelte pasient (46). Det gis ett poeng for hjertesvikt, hypertensjon, alder > 75 år og diabetes mellitus samt to

poeng for tidligere slag eller TIA (54). Skåren er validert i en stor kohortstudie samt i kliniske studier (47, 48). Slagrisiko blir godt predikert for de pasientene med atrieflimmer som har lav, moderat og høy risiko, men ved tidligere slag eller TIA har det vist seg at risikoen blir underestimert (48). Pasienter med tidligere slag eller TIA og samtidig atrieflimmer og uten andre risikofaktorer, har betydelig fare for nye cerebrovaskulære hendelser og skal som hovedregel behandles med antikoagulasjon.

Beslutningen om antikoagulasjon for å redusere slagrisikoen må veies opp mot blødningsrisiko, muligheten for å monitorere behandlingen tilfredsstillende samt pasientens eget ønske. De med atrieflimmer som er < 60 år og uten tidligere slag eller TIA, har relativt lav risiko (1–2 % per år) dersom de ikke har vesentlig bakenforliggende strukturell hjertesykdom, slik som mitralinsuffisiens, betydelig atrial dilatasjon, pulmonal hypertensjon eller nedsatt venstre ventrikel-funksjon. Det er forsvarlig å behandle disse pasientene med acetylsalisylsyre inntil de når 60 års alder. Denne pasientgruppen profitterer ikke på antikoagulasjon i en slik grad at de bør behandles (47, 49). Det er bred enighet om at pasienter som har atrieflimmer og en estimert slagrisiko på over 4 %

bør få antikoagulasjon dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner (50). INR-verdien bør ligge mellom 2,0 og 3,0 (51).

Også ved enkelte andre hjertesykdommer må profylaktisk antikoagulasjon vurderes. Dette gjelder ved klaffefeil (52), ustabil angina pectoris (53) og akutt hjerteinfarkt (54). Det er av mange kardiologer ansett riktig å antikoagulere ved vedvarende ST-elevasjon på EKG etter hjerteinfarkt dersom det foreligger dysfunksjon av venstre ventrikkell i form av forstyrret bevegelse i ventrikkellveggen (55). Antikoagulasjon bør også overveies hos pasienter med betydelig venstre ventrikkell-dysfunksjon med eller uten hjertesvikt. Dagens standardbehandling etter hjerteinfarkt baserer seg på omfattende platehemming (acetylsalisylsyre og klopidogrel) kombinert med lavmolekylært heparin fremfor bruk av warfarin.

Lipidforstyrrelser

Plasmalipider er knyttet til risiko for hjerneinfarkter. Høyt totalkolesterol medfører økt risiko for hjerneinfarkt, og mange mener derfor at pasienter med høyt totalkolesterol eller forhøyet LDL-kolesterol bør medikamentelt behandles (tab 2) (3, 56, 57). Det anbefales også at pasienter med kjent koronar hjertesykdom og hypertensjonspasienter med spesielt høy slagrisiko blir gitt individuell kostholdsveiledning samt et statin. Pasienter med koronarsykdom og lavt HDL-kolesterol gis råd om vektreduksjon, økt fysisk aktivitet, røykestopp og muligens behandling med niacin eller et fibrat (gemfibrosil) (58–60).

Pasienter med diabetes mellitus har høy risiko for cerebrovaskulær sykdom, og de som har type 2-diabetes er vanligvis eldre og har flere risikofaktorer i tillegg. Epidemiologiske studier og kliniske forsøk har vist at disse pasientene har samme risiko som ikke-diabetikere med etablert cerebrovaskulær sykdom. Kliniske studier har også vist at denne pasientgruppen profitterer på behandling som reduserer LDL-kolesterol til < 2,6 mmol/l (56, 57).

Det er ikke utført randomiserte studier med bruk av statiner hos pasienter over 80 år. De statinstudiene som er gjennomført, viser imidlertid samme effekt i den eldste aldersgruppen som hos de yngre (42). Det er ikke grunn til å anta at pasienter over 80 år ikke har nytte av statinbehandling dersom det for øvrig er god medisinsk indikasjon for slik behandling.

Asymptomatisk carotisstenose

Pasienter med carotisstenose må undersøkes for andre behandlingsbare risikofaktorer, og det bør tilstrebtes at disse behandles optimalt. Det er også riktig å bruke acetylsalisylsyre profylaktisk. Carotiskirurgi kan være aktuelt for utvalgte pasienter med høygradig (> 70 %) asymptomatisk carotisstenose dersom inngrepet kan utføres med < 3 % peroperativ morbiditet/mortalitet (61, 62). Ved

utvelgelsen av pasientene må man vurdere komorbiditet og forventet livslengde. Endovaskulær behandling kan være et alternativ ved høy kirurgisk risiko (63).

Postmenopausal hormonerapi

Det er ikke grunnlag for å anbefale at hormoner i form av østrogen, verken med eller uten progesteron, blir brukt som primær slagprofylakse (64). Dersom det benyttes hormonerapi, skal det alltid informeres om at risikoen for hjerneslag øker (64).

Kosthold

Redusert inntak av natrium og økt inntak av kalium reduserer blodtrykket og derved risikoen for hjerneslag, også hos dem med normalt blodtrykk (65, 66). Det er flere som mener at det daglige inntaket av koksalt bør være mindre enn 6 g daglig (tilsvarer 2,3 g natrium per dag) og at inntaket av kalium bør være mer enn 4,7 g. En diett rik på frukt og grønnsaker, melkeprodukter med lite fett samt redusert mengde mettede fettsyrer og et lavt totalt fettinnhold kan se ut til å redusere risikoen for slag (67).

Fysisk aktivitet

Økt fysisk aktivitet er assosiert med redusert slagrisiko, og de fleste anbefaler derfor trening av moderat intensitet og som varer mer enn 30 minutter de fleste av ukens dager (68, 69).

Overvekt

Epidemiologiske studier indikerer at økt kroppsvekt og abdominalt fett er direkte knyttet til økt slagrisiko (70, 71). Hos overvektige vil vektreduksjon redusere blodtrykket og således også risikoen for slag (72).

Øvrige potensielle risikofaktorer

Alkohol

Et høyt alkoholforbruk er også knyttet til økt risiko for hjerneslag, både infarkter og blødninger, og må derfor frarådes (73). Når det gjelder slagprofylakse, kan maksimalt to enheter med alkohol per dag for menn og en enhet for ikke-gravide kvinner muligens ha en viss forebyggende effekt (74).

Peroral antikonsepsjon

En eventuell økning i slagrisiko ved bruk av «lavdose» p-pillar hos friske kvinner synes lav (75). Mange foreslår at peroral antikonsepsjon ikke bør anbefales dersom det foreligger risikofaktorer som f.eks. røyking og tidligere tromboemboliske episoder (75, 76). Hos kvinner med migrene bør lavdoseformuleringer (< 50 µg etinyløstradiol) som inneholder enten andre eller tredje generasjons progestogen brukes (76).

Søvnforstyrrelser

Søvnapné syndromet er assosiert med økt risiko for hjerneinfarkt. Flere studier gir støtte for å vurdere behandling av pasienter med obstruktiv søvnapné, særlig de med

overvekt og behandlingsrefraktær hypertensjon (77).

Migrene

Migrene med aura har vist seg å medføre noe økt risiko for hjerneslag, særlig hos yngre kvinner (78). Det foreligger imidlertid ennå ikke tilstrekkelig med data til å foreslå noen spesifikk forebyggende behandling som kan redusere denne risikoen.

Hyperhomocysteinemi

Hyperhomocysteinemi synes å være assosiert med økt risiko for hjerneslag (79). Daglig inntak av folinsyre, (400 µg/d), vitamin B6 (1,7 mg/d) og vitamin B12 (2,4 µg/d) gjennom grønnsaker, frukt, kjøtt og fisk kan tenkes å være nyttig.

Konklusjon

Det er godt dokumentert at god primærprofylakse, både på individ- og samfunnsnivå, er det mest effektive tiltaket som kan redusere forekomsten av cerebrovaskulær sykdom i befolkningen. Enkelte individer er spesielt sykdomsutsatte, siden de har flere risikofaktorer som samvirker additivt, og i noen tilfeller også synergistisk. Disse individene trenger individuell vurdering og oppfølging av lege. De bør i tillegg til generelle livsstilsråd som hovedregel tilbys et eller flere typer medikamenter for å forebygge tidlig død og invaliditet på grunn av cerebro- eller kardiovaskulær sykdom. Ved god utvelgelse av risikoutsatte individer kan samfunnet oppnå en relativt høy behandlingmessig gevinst, altså få mye ut av hver krone brukt på medikamenter og andre spesifikke tiltak. På den annen side har de fleste i befolkningen ingen eller kun få modifiserbare risikofaktorer, og disse skal primært tilbys ikke-farmakologisk behandling som generelle råd om livsstil, røykevaner og ernæring. Samfunnsmessig vil en stor helsegevinst i befolkningen kunne oppnås med kun en mindre reduksjon i gjennomsnittlig blodtrykk og tobakksforbruk.

Oppgitte interessekonflikter: David Russell har mottatt honorar, reisetilskudd eller forskningsmidler fra flere medisinske firmaer de siste fem årene, bl.a. AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, Pfizer og Solvay. Arve Dahl har mottatt honorar eller reisetilskudd fra AstraZeneca, MSD, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sanofi Pharma og Solvay Pharma. Christian Lund har mottatt honorar eller reisetilskudd fra AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Nycomed Pharma, Sanofi Pharma, Bristol-Myers Squibb og Solvay Pharma.

Litteratur

1. Ellekjær H. Epidemiological studies of stroke in a Norwegian population. Incidence, risk factors and prognosis. Doktoravhandling. Trondheim: Det medisinske fakultet, Norges tekniske-naturvitenskapelige universitet, 2000.
2. Leys D, Kwiecinski H, Bogousslavsky J et al. Prevention. European Stroke Initiative. Cerebrovasc Dis 2004; 17 (suppl 2): 15–29.

3. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ et al. Primary prevention of ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. Stroke 2006; 37: 1583–633.
4. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 312–8.
5. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA et al. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. Stroke 1992; 23: 1551–5.
6. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R et al. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. Am J Epidemiol 1998; 147: 259–68.
7. Kittner SJ, Stern BJ, Feeseer BR et al. Pregnancy and the risk of stroke. N Engl J Med 1996; 335: 768–74.
8. Bousser MG. Stroke in women: the 1997 Paul Dudley White International Lecture. Circulation 1999; 99: 463–7.
9. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA et al. Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. Stroke 1993; 24: 1366–71.
10. Liao D, Myers R, Hunt S et al. Familial history of stroke and stroke risk. The Family Heart Study. Stroke 1997; 28: 1908–12.
11. Wolf PA. Cerebrovascular risk. I: Izzo JLJ, Black HR, red. Hypertension primer: the essentials of high blood pressure. 2. utg. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999: 239.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560–72.
13. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903–13.
14. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. Hypertension 1995; 25: 305–13.
15. Getz L, Sigurdsson JA, Hettlevik I et al. Estimating the high risk group for cardiovascular disease in the 2003 European guidelines: modelling study. BMJ 2005; 331: 551.
16. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. JAMA 2002; 287: 1003–10.
17. Dolan E, Stanton A, Thijs L et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. Hypertension 2005; 46: 156–61.
18. Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M et al. Prediction of ischaemic and haemorrhagic stroke by self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. Blood Press Monit 2004; 9: 315–20.
19. Staessen JA, Thijs L, Fagard R et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs. ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA 1999; 282: 539–46.
20. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2000; 356: 1955–64.
21. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–97.
22. Black HR, Elliott WJ, Grandits G et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. JAMA 2003; 289: 2073–82.

>>>

23. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
24. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
25. Black HR, Elliott WJ, Neaton JD et al. Baseline characteristics and early blood pressure control in the CONVINCE Trial. *Hypertension* 2001; 37: 12–8.
26. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4: 393–404.
27. Li J, Culman J, Hortnagl H et al. Angiotensin AT2 receptor protects against cerebral ischemia-induced neuronal injury. *FASEB J* 2005; 19: 617–9.
28. Iwai M, Liu HW, Chen R et al. Possible inhibition of focal cerebral ischemia by angiotensin II type 2 receptor stimulation. *Circulation* 2004; 110: 843–8.
29. Wachtell K, Lehto M, Gerds E et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712–9.
30. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20: 1879–86.
31. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
32. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–53.
33. National Institute for Health and Excellence. Clinical guideline 34. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care: partial update 2006. www.nice.org.uk/CG034guidance (13.1.2007).
34. Mason JM, Dickinson HO, Nicolson DJ et al. The diabetogenic potential of thiazide-type diuretic and beta-blocker combinations in patients with hypertension. *J Hypertens* 2005; 10: 1777–81.
35. Marques-Vidal P, Tuomilehto J. Hypertension awareness, treatment and control in the community: is the 'rule of halves' still valid? *J Hum Hypertens* 1997; 11: 213–20.
36. Li C, Engstrom G, Hedblad B et al. Blood pressure control and risk of stroke: a population-based prospective cohort study. *Stroke* 2005; 36: 725–30.
37. Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: A comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke* 2002; 33: 230–6.
38. Barnoya J, Glantz SA. Secondhand smoke: the evidence of danger keeps growing. *Am J Med* 2004; 116: 201–2.
39. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD000031.
40. Silagy C, Lancaster T, Stead L et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD000146.
41. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
42. Collins R, Armitage J, Parish S et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–16.
43. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–96.
44. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
45. Hart RG, Benavente O, McBride R et al. Anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492–501.
46. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–70.
47. Go AS, Hylek EM, Chang Y et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290: 2685–92.
48. Gage BF, van WC, Pearce L et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004; 110: 2287–92.
49. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. *JAMA* 1998; 279: 1273–7.
50. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW et al. ACC/AHA/ESC guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1231–66.
51. Indredavik B, Rohweder G, Lydersen S. Frequency and effect of optimal anticoagulation before onset of ischaemic stroke in patients with known atrial fibrillation. *J Intern Med* 2005; 258: 133–44.
52. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; 89: 635–41.
53. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: summary article. *Circulation* 2002; 106: 1893–900.
54. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: e1–e211.
55. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110: e82–e292.
56. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: e149–61.
57. Adult Treatment Panel III: Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2002.
58. Bloomfield RH, Davenport J, Babikian V et al. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation* 2001; 103: 2828–33.
59. Guyton JR, Blazing MA, Hagar J et al. Extended-release niacin vs gemfibrozil for the treatment of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Niaspan-Gemfibrozil Study Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1177–84.
60. Kashyap ML, McGovern ME, Berra K et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2002; 89: 672–8.
61. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; 273: 1421–8.
62. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1491–502.
63. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1493–501.
64. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
65. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3–10.
66. Morris RC jr., Sebastian A, Forman A et al. Normotensive salt sensitivity: effects of race and dietary potassium. *Hypertension* 1999; 33: 18–23.
67. John JH, Ziebland S, Yudkin P et al. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1969–74.
68. Wannamethee G, Shaper AG. Physical activity and stroke in British middle aged men. *BMJ* 1992; 304: 597–601.
69. Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Lifestyle factors and risk of cerebrovascular disease in women. The Copenhagen City Heart Study. *Stroke* 1993; 24: 1468–72.
70. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997; 277: 1539–45.
71. Kurth T, Gaziano JM, Berger K et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2557–62.
72. Neter JE, Stam BE, Kok FJ et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42: 878–84.
73. US Preventive Services Task Force. Screening and behavioral counseling interventions in primary care to reduce alcohol misuse: Recommendation statement. Agency for Healthcare Research and Quality, www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/alcohol/alcomisrs.htm (13.1.2007).
74. Dietary guidelines for Americans-2005. US Department of Health and Human Services. www.healthierus.gov/dietaryguidelines (13.1.2007).
75. Chan WS, Ray J, Wai EK et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004; 164: 741–7.
76. Bousser MG, Conard J, Kittner S et al. Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. The International Headache Society Task Force on Combined Oral Contraceptives & Hormone Replacement Therapy. *Cephalalgia* 2000; 20: 155–6.
77. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 68–73.
78. Bousser M-G. Estrogens, migraine, and stroke. *Stroke* 2004; 35 (suppl 1): 2652–6.
79. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015–22.

Manuskriptet ble mottatt 12.10. 2006 og ble godkjent 23.1. 2007. Medisinsk redaktør Jan C. Frich.