



M. OBADIA

Unité Neuro-Vasculaire,
Fondation Ophtalmologique Rothschild, PARIS.

Le risque de récurrence d'AVC après un accident ischémique est important, supérieur au risque cardiaque les premières années, et dépend de l'étiologie de l'AVC.

Ces dernières années, les études ont montré le bénéfice majeur de la baisse de la pression artérielle même chez les normotendus (en l'absence de lésions carotidiennes sévères bilatérales), alors que celui plus modeste des statines vient juste d'être confirmé pour la prévention secondaire des AIC.

L'aspirine reste le meilleur antithrombotique en termes de rapport coût/efficacité et les anticoagulants ou les associations d'antiagrégants demandent à être confirmés (dipyridole + aspirine) ou à prouver leur intérêt dans des sous-groupes étiologiques différents.

Prévention médicale secondaire des accidents ischémiques cérébraux (en l'absence de cardiopathie emboligène)

La prévention médicale secondaire des accidents ischémiques cérébraux (AIC) est adaptée aux différentes étiologies nombreuses dominées par l'athérosclérose (20 à 25 %), les embolies d'origine cardiaque (20 à 25 %) et les maladies des petites artères (20 à 25 %). Le traitement médical préventif repose sur la prise en charge des facteurs de risque dits modifiables (hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète, tabagisme...) et les antithrombotiques censés lutter contre le processus thrombo-embolique.

■ PRESSION ARTERIELLE ET AIC

Il est clairement établi que l'hypertension artérielle est le facteur de risque modifiable le plus important, elle multiplie par 4 le risque d'infarctus cérébral et il existe une relation linéaire et continue, sans valeur seuil, entre pression artérielle et AVC. Ainsi, une diminution de 5 mmHg de la PA systolique ou de 10 mmHg de la PA diastolique diminue de 30 à 40 % le risque d'AVC [1]. Cette relation reste vraie en prévention secondaire puisqu'une baisse de 5 mmHg de la PAD diminue d'un tiers le risque de récurrence d'AVC [2].

En 2001, l'étude PROGRESS [2] a inclus 6 105 patients hypertendus ou non ayant présenté un AVC ou AIT dans les 5 ans randomisés pour un traitement par perindopril 4 mg ± indapamide 2,5 mg (surajouté aux traitements habituels y compris d'autres hypertenseurs) versus placebo. Pour un suivi de 4 ans, il existait une réduction du risque de récurrence de 28 % des AVC pour une baisse de 9/4 mmHg de la PAS et de la PAD, et de 43 % pour une baisse plus importante de 12/5 mmHg sous bithérapie perindopril + indapamide. Le bénéfice reste vrai pour des critères de handicap et de dépendance post-AVC et sur le risque de démence après récurrence d'AVC (-34 %) [3].

La méta-analyse de Rashid *et al.* de 2003 [4], centrée sur la prévention secondaire et regroupant 7 essais randomisés (15 527 patients) avec un délai AVC-randomisation compris entre 3 semaines et 14 mois et un suivi de 2 à 5 ans, confirme que la baisse de la PA chez les patients hypertendus ou non réduit le risque de récurrence d'AVC quel qu'en soit le type, le type d'infarctus du myocarde et de tous les événements vasculaires sans effet significatif sur la mortalité (*tableau I*). Il faut

	Nombre d'études	Evts	Pts	OR	IC 95 %	p
Tous AVC	7	1 577	15 527	0,76	0,63-0,92	0,005
AVC fatals	7	329	15 527	0,76	0,56-1,03	0,08
AVC non fatals	7	1 268	15 527	0,79	0,65-0,95	0,01
Tous IDM	6	555	15 428	0,79	0,63-0,98	0,03
Tous évts vasculaires	6	2 225	15 428	0,79	0,66-0,95	0,01
Décès vasculaires	7	852	15 527	0,86	0,70-1,06	0,16
Tous décès	7	1 427	15 527	0,91	0,79-1,05	0,18

Evts : événements ; Pts : patients.

Tableau 1 : Effet de la baisse de la pression artérielle sur le risque d'AVC, d'IDM, de tous événements vasculaires et de décès.

rappeler que ce bénéfice ne concerne pas les patients ayant des sténoses carotidiennes serrées bilatérales chez lesquels le risque d'AVC augmente significativement de manière inversement proportionnelle à la pression artérielle [5].

En pratique clinique, la prise en charge de l'AIC pose trois types de problème :

- y a-t-il un niveau optimal de PA à atteindre ?
- quels antihypertenseurs utiliser ?
- dans quels délais les introduire ?

Les réponses à ces questions peuvent être résumées ainsi :

- Bien qu'il n'y ait pas de consensus pour un chiffre tensionnel seuil, les méta-analyses, confortées par les résultats de la cohorte de Framingham chez les normotendus montrant un risque cardiovasculaire plus élevé chez les normotendus dits hauts (< 140/90 mmHg) que chez les normotendus optimaux (< 120/80 mmHg) [6], retrouvent une relation claire entre AVC et PA jusqu'à un niveau de TA à 115/75 mmHg.

- De nombreux essais (essentiellement de prévention primaire) ont comparé les antihypertenseurs entre eux et ont fait l'objet de nombreuses méta-analyses. Les premières études ont montré l'efficacité des bêtabloquants et des diurétiques. La BPLT Trialist Collaboration [7] a par ailleurs prouvé que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les inhibiteurs calciques (IC) réduisaient significativement le risque d'AVC avec un léger avantage pour les IC (réduction du risque de 14 %) lorsqu'ils étaient comparés aux bêtabloquants ou aux diurétiques. Dans la décision thérapeutique intervient la pathologie associée (par exemple, bénéfice des IEC dans l'insuffisance cardiaque et le diabète, des bêtabloquants après un IDM...). Plus récemment, l'étude MOSES [8] a montré que l'eprosartan (inhibiteur des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II) réduisait de 25 % le risque d'AVC et d'AIT par rapport à la nitren-

dipine, en prévention secondaire des AVC/AIT chez des patients hypertendus. Ce résultat était enregistré à réduction tensionnelle égale, suggérant un rôle neuroprotecteur de cette classe médicamenteuse. Il faut noter que cet effet bénéfique modeste était essentiellement dû à la réduction des AIT et que plus de patients étaient sous IC dans le bras eprosartan.

- Dans la plupart des études, les antihypertenseurs ont été débutés au moins 1 semaine après l'AIC [4] en raison du risque hémodynamique, surtout en cas de sténose ou d'occlusion artérielle extra- ou intracrânienne, ce qui souligne l'intérêt de l'IRM cérébrale multimodale couplée à l'ARM à la phase aiguë des AIC. Plus récemment, l'étude ACCESS [9] avait été arrêtée prématurément en raison de la mise en évidence d'un effet positif en termes de mortalité et d'événements vasculaires observé à 1 an sous candésartan (vs placebo) prescrit initialement en double aveugle à la phase aiguë d'un AIC et en suivant les recommandations habituelles (par exemple PA ≥ 200/110 dans les 6 à 24 h) et en ayant exclu les occlusions ou sténoses carotidiennes serrées. Ces résultats ne changent donc pas la pratique clinique et sont difficilement interprétables, car à 7 jours le double aveugle avait été levé et presque tous les patients avaient reçu le sartan.

II CHOLESTÉROL ET AIC

Contrairement aux précédentes méta-analyses ne montrant pas de relation entre cholestérol total et AVC (ischémiques et hémorragiques), il apparaît clairement aujourd'hui qu'il existe un lien entre LDL-cholestérol et AIC [10]. Depuis la publication de l'étude 4S, de nombreux essais thérapeutiques, évaluant pour la plupart des statines, ont montré une réduction du risque d'AVC tant en prévention primaire chez des patients ayant des facteurs de risque vasculaire, hyper- ou normocholestérolémiques, qu'en prévention secondaire des pathologies

- La baisse de la pression artérielle chez les normotendus et les hypertendus est associée à une réduction significative de 20 à 25 % du risque de récurrence d'AVC, d'AIT, d'infarctus du myocarde et de tout événement vasculaire.
- Les résultats très récents de l'étude SPARCL viennent de confirmer le bénéfice des statines en prévention secondaire.
- L'aspirine est efficace dès la phase aiguë, mais elle a un effet modeste sur la récurrence d'AIT.
- Les anticoagulants oraux n'ont pas montré de supériorité sur l'aspirine.
- L'aspirine associée au dipyridole est pour l'instant la seule association d'antiagrégants ayant montré une supériorité par rapport à l'aspirine seule.

coronariennes. Les AVC étaient, dans la majorité des cas, un critère de jugement secondaire.

Une récente méta-analyse [11] évaluant les statines retrouvait une réduction du risque relatif (RRR) de 21 % (0,9 % de réduction du risque absolu, soit 9 AVC évités pour 1000 patients traités pendant 5 ans), sans effet significatif sur les AVC fatals et sans augmentation du risque d'AVC hémorragique. Cet effet bénéfique était majoritairement lié à la baisse du LDL-cholestérol (pour une diminution de 10 % du LDL-cholestérol, on obtenait une réduction de 15,6 % des AVC et de 0,73 % de l'épaisseur intima-média, marqueur associé aux AIC).

Une étude avec les fibrates (le gemfibrozil) [12] montrait une RRR d'AVC, d'AIT et d'endartériectomie (de 24 %, 59 % et 65 % respectivement) chez des patients coronariens.

L'étude HPS [13] restait jusqu'alors la plus représentative en nombre de patients ayant un antécédent d'AVC. 20 536 patients âgés de 40 à 80 ans, dont 3 280 avaient un antécédent cérébrovasculaire, ont été randomisés en deux groupes : 40 mg de simvastatine versus placebo. Il s'agissait de patients considérés à haut risque vasculaire et leur cholestérol initial était ≥ 135 mg/L. Les auteurs ont rapporté une réduction significative de 24 % du risque relatif d'événements vasculaires (coronaire majeur, AVC ou revascularisation) et de 25 % du risque d'AVC, sans augmentation du risque d'AVC hémorragique. Une RRR de 19 % des événements vasculaires majeurs a été mise en évidence chez les patients ayant des antécédents d'AVC et une réduction de ce même risque de 23 % chez les patients ayant un antécédent d'AVC et indemnes de pathologie coronarienne. En fait, cette

baisse était due à la réduction des événements coronariens ou des revascularisations, sans différence sur la récurrence des AVC entre les 2 groupes. On pourra avancer ici que l'étude n'avait pas été conçue pour mettre en évidence une différence de ce type et que les patients ont été inclus en moyenne 4,3 ans après l'événement qualifiant (le risque de récurrence étant plus important dans l'année suivant l'AVC). De plus, il est intéressant de noter qu'il y avait moins d'endartériectomie ou d'angioplastie dans le groupe simvastatine (0,4 % versus 0,8 %).

Très récemment la première étude spécialement dédiée à la prévention des récurrences d'AVC vient d'être publiée. L'étude SPARCL [14] a randomisé en double aveugle, 80 mg d'atorvastatine versus placebo, 4 731 patients sans pathologie coronarienne connue ayant présenté un AVC ou un AIT dans un délai de 1 à 6 mois, avec un taux bas de LDL-cholestérol compris entre 100 et 190 mg/dL. Il y avait une réduction du risque absolu de 2 % à 5 ans du critère de jugement principal (récurrence d'AVC fatal ou non), au prix d'une légère augmentation des accidents hémorragiques ($n = 55$ versus $n = 33$) et de 3,5 % des événements cardiovasculaires majeurs sans modification de la mortalité (*fig. 1*). Le traitement était bien supporté au prix d'une élévation des transaminases. L'effet thérapeutique s'explique en partie par la baisse significative du taux de LDL-cholestérol. Enfin, il faut souligner que les accidents hémorragiques étaient aussi inclus initialement dans l'étude même s'ils étaient peu nombreux ($n = 93$).

Les mécanismes d'action des statines en prévention des AIC ne feraient pas seulement intervenir la réduction du LDL-cholestérol ; plusieurs hypothèses sont avancées : action sur la baisse de la tension artérielle et sur la stabilisation de la plaque d'athérome, effet anti-inflammatoire (diminution de la CRP sous statine) et neuroprotecteur via une action complexe sur la fonction endothéliale, peut-être en améliorant la vasoréactivité cérébrale.

■ AUTRES FACTEURS DE RISQUES

Même s'ils n'ont pas toujours fait l'objet d'études spécifiques en prévention secondaire, le contrôle des autres facteurs de risques est important (équilibre glycémique dès la phase aiguë de l'AIC, arrêt du tabagisme, perte de poids en cas de surcharge pondérale), de même que les conseils hygiéno-diététiques (activité physique régulière, consommation d'alcool modérée, alimentation riche en fruits et légumes...). La prescription de vitamines faisant baisser le taux d'homocystéiné-

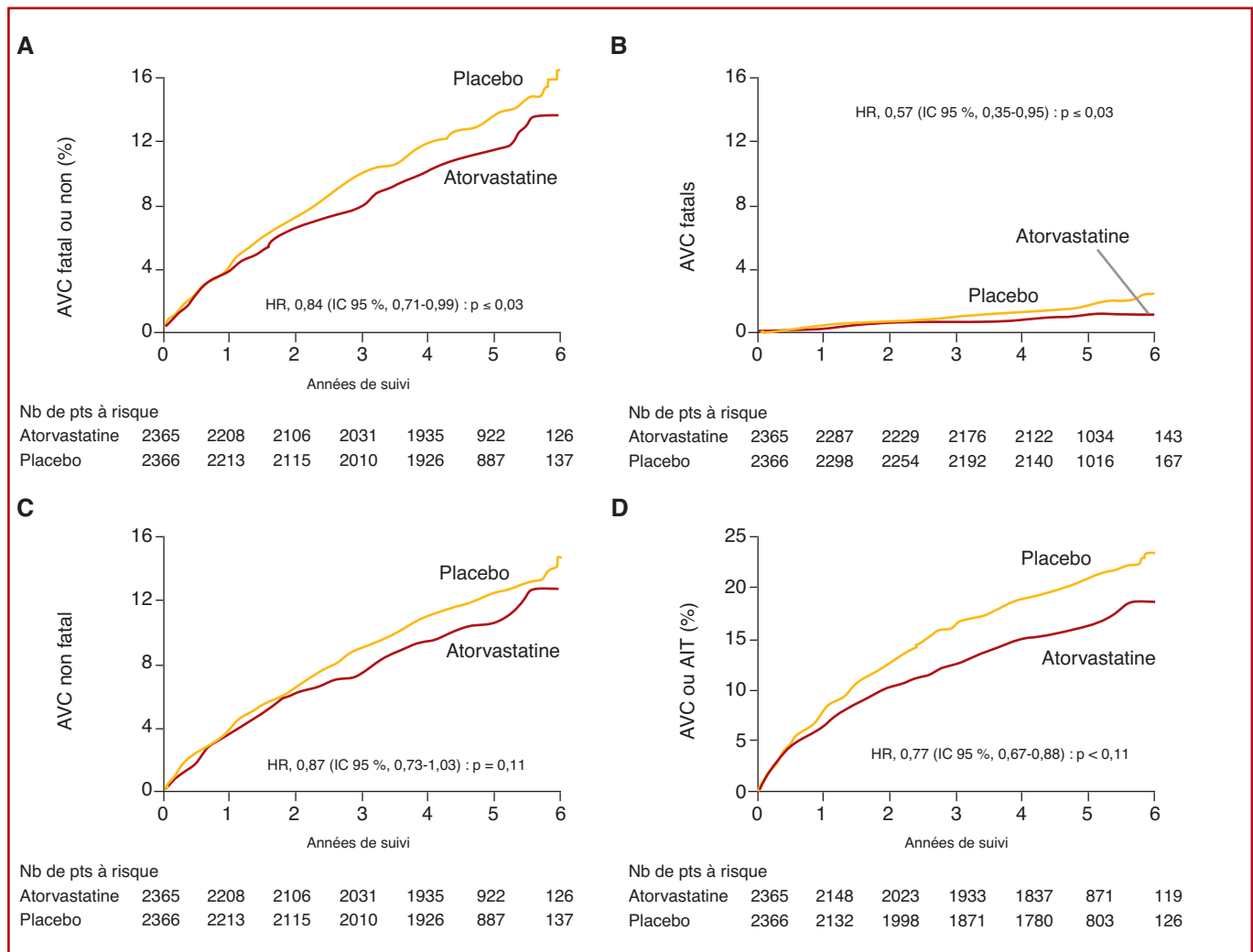


Fig. 1 : Courbe de Kaplan Meier pour les AVC et AIT de l'étude SPARCL.

mie, facteur de risque d'AIC, réduit de façon non significative de 20 % le risque relatif de récurrence d'AVC [15].

■ ANTITHROMBOTIQUES ET AIC

1. – Les antiagrégants

Les antiplaquettaires constituent la base de la prévention des AIC et diffèrent par leurs mécanismes d'action : l'aspirine inhibe de façon irréversible la cyclo-oxygénase qui transforme l'acide arachidonique au niveau plaquettaire en thromboxane A₂, agent vasoconstricteur et agrégant plaquettaire, et au niveau endothélial en prostacycline, vasodilatateur et antiagrégant ; le clopidogrel et la ticlopidine inhibent l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate ; et le dipyrimadole inhibe

la phosphodiesterase qui augmente la production d'adénosine monophosphate et favorise l'agrégation plaquettaire.

Les différents essais thérapeutiques, mis à part ceux consacrés aux AIC d'origine cardio-embolique, ont inclus non seulement des AIC liés à l'athérosclérose mais également des AIC de type lacunaire ou d'origine indéterminée.

>>> **L'aspirine** a fait la preuve de son efficacité avec le meilleur rapport coût/efficacité. La dernière méta-analyse de l'Antiplatelet Trial Collaboration [16] montre un effet favorable des antiagrégants en prévention secondaire sur la récurrence d'AVC, d'IDM et de décès vasculaire de 22 % (fig. 2). Une méta-analyse consacrée aux effets de l'aspirine montre un effet modeste avec une RRR de 13 % [17]. La posologie idéale de l'aspirine reste encore discutée, mais il semble que les doses < 75 mg/j soient un peu moins efficaces et qu'il n'y ait

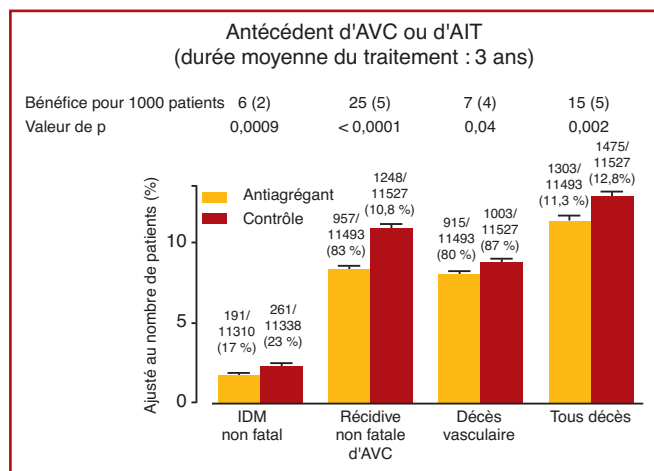


Fig. 2: Antithrombotic trialists' Collaboration.

pas d'effet démontré de la supériorité des doses ≥ 1000 mg/j. Les résultats combinés sur 40000 patients montrent qu'une prescription d'aspirine à la phase aiguë d'un AVC évite 4 AVC non fatals, 5 décès d'origine vasculaire, et est responsable de 2 accidents hémorragiques majeurs extracrâniens supplémentaires pour 1000 patients traités. Enfin, chez les diabétiques, l'aspirine n'apporte pas de bénéfice significatif [16].

>>> La **ticlodipine** n'est plus prescrite aujourd'hui en raison de ses effets secondaires graves hématologiques, bien que 2 études aient montré son efficacité en prévention secondaire (diminution de 33 % du risque de récurrence d'AVC contre placebo et de 21 % par rapport à 1300 mg d'aspirine).

>>> Dans l'étude CAPRIE [18], le **clopidogrel** s'est révélé supérieur à l'aspirine, avec une tolérance globalement comparable chez des patients ayant une artériopathie oblitérante symptomatique des membres inférieurs ou ayant présenté un AIC (n = 6431) ou un infarctus du myocarde en réduisant de 8,7 % le risque d'AIC, d'IDM ou de décès vasculaire. Chez les patients ayant un AIC comme événement qualifiant, la réduction du risque était de 7,3 % (non significative).

>>> Une récente méta-analyse [19] regroupant 11459 patients montre que le **dipyridole** réduit significativement le risque de récurrence d'AVC de 18 % par rapport au placebo et de 22 % lorsqu'il est associé à l'aspirine par rapport à l'aspirine seule. L'association aspirine-dipyridole est aussi efficace sur le critère combiné (AVC non fatal, IDM et décès vasculaire). Ces résultats proviennent en majorité de l'étude ESPS II qui avait comparé 50 mg d'aspirine seule à 400 mg de dipyridole seul et à l'association des deux vs placebo chez 6602 patients ayant présenté un AIT ou AIC suivis pen-

dant 2 ans. Très récemment, l'étude ESPRIT [20] est venue conforter ces résultats. Il s'agit d'une étude randomisée en ouvert aspirine (A) (30 – 325 mg) + dipyridole (D) (200 mg $\times$ 2) (n = 1363) versus aspirine (n = 1376) en prévention secondaire d'un AIT ou d'un AIC mineur d'origine artérielle (exclusion des sténoses carotidiennes candidates à la chirurgie ou à l'angioplastie et des accidents d'origine cardio-embolique). Le critère de jugement était composite (décès d'origine vasculaire, AVC non fatal, IDM non fatal ou complication hémorragique majeure) et évalué par un comité en aveugle. Après un suivi de 3,5 ans (médiane), il y a eu moins d'événements dans le bras [A + D] avec une réduction du risque absolu de 1 % par an. La dose moyenne d'aspirine était de 75 mg dans les 2 groupes. Les patients étaient âgés en moyenne de 63 ans, 2/3 étaient des hommes, près de 30 % avaient un AIT et 50 % étaient classés comme lacunaires (en sachant que l'IRM cérébrale n'était pas obligatoire). Un tiers des patients ont dû interrompre la double antiagrégation en raison d'effets secondaires, notamment de céphalées. Bizarrement, il y avait un peu plus d'événements hémorragiques majeurs sous aspirine seule sans que cela soit statistiquement significatif. Il faut savoir que l'étude ESPRIT comportait initialement 3 bras avec, en plus, un bras anticoagulant pour un objectif d'INR entre 2 et 3, qui a été interrompu en raison d'un excès d'hémorragie. La nouvelle méta-analyse publiée dans l'article est donc positive, avec une réduction du risque relatif (critère de jugement combiné) d'un peu moins de 20 % par rapport à l'aspirine seule. Cependant, il s'agit d'une étude ayant inclus un type de patients particuliers (AIC en majorité lacunaire, seuls 7 % de patients coronariens) et l'effet de la double antiagrégation n'est significative qu'à 2 ans (alors qu'habituellement la récurrence est précoce).

>>> L'**association aspirine + clopidogrel** a été testée dans 2 études :

- MATCH [21] comparativement au clopidogrel chez des patients ayant présenté un AIC ou AIT dans les 3 mois et au moins un de ces cinq facteurs de risque : antécédent d'AIC, d'IDM, d'angor ou d'artériopathie symptomatique des membres inférieurs,
- CHARISMA [22] comparativement à l'aspirine chez des patients âgés au moins de 45 ans et ayant au moins une des conditions suivantes : plusieurs facteurs de risque vasculaires, pathologie coronarienne, antécédents d'AIT ou AIC et artérite symptomatique des membres inférieurs.

Ces 2 études sont négatives sur un critère de jugement combiné à peu près identique : AVC, IDM et décès de cause vasculaire (les hospitalisations pour événement ischémique étant un cri-

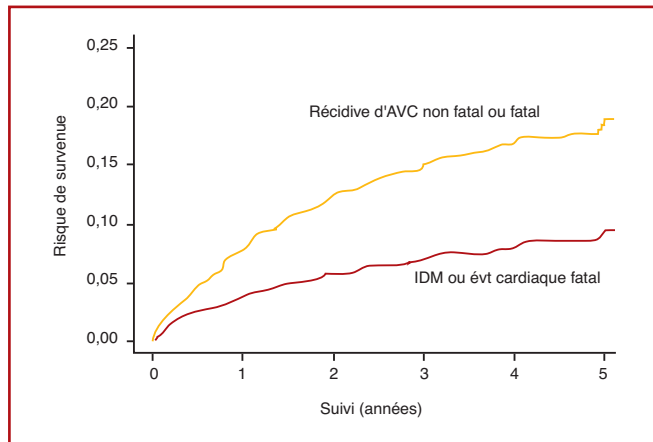


Fig. 3 : Courbe de Kaplan-Meier comparant le risque de récurrence d'AVC fatal ou non au risque d'IDM ou d'événement cardiaque fatal chez 655 sujets ayant présenté un AIC (étude NOMAS).

tière primaire pour MATCH et secondaire pour CHARISMA) avec une durée de suivi respectivement de 18 et 28 mois.

- Dans MATCH, il y avait une RRR non significative de 6,4 % pour la double antiagrégation avec une augmentation significative des hémorragies majeures sans différence dans l'incidence de la mortalité. Il faut noter que 70 % des patients étaient diabétiques, 54 % avaient un AIC de type lacunaire et seulement 30 % des AIC étaient liés à l'athérosclérose qui représente le groupe à plus haut risque de récurrence.

- Dans CHARISMA où se mêlent les patients en prévention primaire et ceux en prévention secondaire, aucune différence significative n'est clairement mise en évidence entre les groupes aspirine + clopidogrel et aspirine seule. Dans le groupe prévention secondaire, on note un effet bénéfique significatif de la double antiagrégation (6,9 % versus 7,9 % ; $p = 0,046$). Les hémorragies modérées étaient plus fréquentes sous l'association des 2 traitements.

2. – Les anticoagulants

A l'heure actuelle, les anticoagulants oraux n'ont pas montré de supériorité sur l'aspirine. Pour un niveau d'INR compris entre 3 et 4,5, l'étude SPIRIT [23] a dû être arrêtée prématurément en raison d'un excès d'hémorragies graves, alors que l'étude WARSS [24], pour un objectif d'INR compris entre 1,4 et 2,8, n'a pas montré de différence significative par rapport à 325 mg d'aspirine (17,8 % versus 16 % d'AIC + décès pour un suivi moyen de 2 ans). Enfin, chez les patients ayant un AIC dû à une sténose intracrânienne serrée, l'étude WASID [25] n'a pas montré de différence entre la warfarine et 1 300 mg

d'aspirine sur le critère de jugement principal (récidive d'AIC, hémorragie cérébrale et décès non lié à l'AVC), et elle a dû être arrêtée prématurément en raison d'une surmortalité sous AVK. Il faut noter que seuls 63 % des patients avaient un INR thérapeutique, ce qui reflète sans doute la pratique clinique, alors qu'un INR compris entre 2 et 3 était associé à un moindre risque d'AVC ou d'événements cardiaques majeurs.

Reste à attendre les résultats d'autres études testant les anticoagulants, des associations d'antiagrégants (comme l'étude PROFESS comparant aspirine + dipyridole au clopidogrel) dans des sous-groupes de patients différents : athérome de la crosse (ARCH), accidents lacunaires (SPS 3), FOP/ASIA...

■ CONCLUSION

Vis-à-vis du risque de récurrence d'AIC, il est important de rappeler pour adapter la prévention neuro-vasculaire que :

- le risque est plus élevé les premières semaines (10 % à 1 semaine) et reste de 20 % à 5 ans. Par exemple, dans l'étude NOMAS (population comprenant 50 % d'hispaniques et 25 % de noirs), comparativement au risque cardiaque, le risque de récurrence d'AIC est 2,5 supérieur à 1 mois et reste 2 fois supérieur à 5 ans (**fig. 3**) [26],
- la récurrence dépend de l'étiologie de l'AIC (par exemple $\times 3$ pour les accidents ischémiques de cause athéromateuse).

Ces données expliquent, d'une part, la nécessité d'une hospitalisation des AIC dans les unités neuro-vasculaires pour en assurer la surveillance et en déterminer rapidement la cause et, d'autre part, l'importance des études de prévention secondaire ciblées sur des sous-groupes étiologiques différents. ■

Bibliographie

1. LEWINGTON S, CLARKE R, QIZILBASH N, PETO R. 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.
2. STAESSEN JA, WANG J. Blood-pressure lowering for the secondary prevention of stroke. *Lancet*, 2001 ; 358 : 1 026-7.
3. TZOURIO C, ANDERSON C, CHAPMAN N. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*, 2003 ; 163 : 1 069-75.
4. RASHID P, LEONARDI-BEE J, BATH P. Blood Pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. a systematic review. *Stroke*, 2003 ; 34 : 2 741-8.
5. ROTHWELL PM, HOWARD SC, SPENCE JD for the Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke*, 2003 ; 34 : 2 583-92.
6. VASAN RS, LARSON MG, LEIP EP, EVANS JC, O'DONNELL CJ, KANNEL WB, LEVY D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2001 ; 345 : 1 291-7.

7. 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. *Lancet*, 2000; 355: 1955-64.
8. SCHRADER J, LUDERS S, KULSCHEWSKI A. Morbidity and mortality after stroke, E prosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of MOSES. *Stroke*, 2005; 36: 1218-24.
9. SCHRADER J, LUDERS S, KULSCHEWSKI A. The ACCESS Study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke*, 2003; 34: 1699-703.
10. EBRAHIM S *et al.* 14th European Stroke Conference. *Cerebrovasc Dis*, 2005; 19 (Suppl. 2): 15.
11. AMARENCO P, LABREUCHE J, LAVALLEE P, TOUBOUL PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date analysis. *Stroke*, 2004; 35: 2902-9.
12. RUBINS HB, ROBINS SJ, COLLINS D. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1999; 341: 410-8.
13. COLLINS R, ARMITAGE J, PARISH S, SLEIGHT P. for the Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*, 2004; 363: 757-67.
14. AMARENCO P, BOGOUSLAVSKY J *et al.* Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol level (SPARCL) investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2006; 355: 549-59.
15. TOOLE JF, MALINOW MR, CHAMBLESS LE. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 291: 565-75.
16. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002; 324: 71-86.
17. ALGRA A, VAN GIJN J. Cumulative meta-analysis of aspirine efficacy after cerebral ischemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999; 66: 255.
18. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996; 348: 1329-39.
19. LEONARDI-BEE J, BATH PM, BOUSSER MG for the Dipyridamole in Stroke Collaboration (DISC). Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke*, 2005; 36: 162-8.
20. ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*, 2006; 367: 1665-73.
21. BUCZKO W, MOGIELNICKI A, KRAMKOWSKI K. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004; 364: 331-7.
22. BHATT DL, FOX KA, HACKE W, BERGER PB for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1706-17.
23. The Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol*, 1997; 42: 857-65.
24. MOHR JP, THOMPSON JL, LAZAR RM for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent stroke. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1444-51.
25. CHIMOWITZ MI, LYNN MJ, HOWLETT-SMITH H. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1305-16.
26. DHAMON MS, SCACCA RR, RUNDEK T. Recurrent stroke and cardiac risks after ischemic stroke. *Neurology*, 2006; 66: 641-46.