

4. 脳梗塞慢性期

4-2. 再発予防のための抗血小板療法

(1) 非心原性脳梗塞(アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞など)

推 奨

1. 非心原性脳梗塞の再発予防には、抗血小板薬の投与が推奨される(グレードA)。
2. 現段階で非心原性脳梗塞の再発予防上、最も有効な抗血小板療法(本邦で使用可能なもの)はアスピリン75~150mg/日、クロピドグレル75mg/日(以上、グレードA)、シロスタゾール200mg/日、チクロピジン200mg/日(以上、グレードB)である。
3. 非心原性脳梗塞のうち、ラクナ梗塞の再発予防にも抗血小板薬の使用が奨められる(グレードB)。ただし十分な血圧のコントロールを行う必要がある。

(附記)

- 1) 出血性合併症の他に、アスピリンには胃腸障害など、クロピドグレルには発疹(大部分は軽度かつ一過性)、下痢、好中球減少、血小板減少などの副作用もある。また日本人に比較的特徴的なクロピドグレルとチクロピジンによる副作用に肝機能障害がある。
- 2) アスピリンとクロピドグレルの併用効果について一定の結論はないが、出血性副作用の増強を示唆する報告もあり、十分留意を要する。
- 3) シロスタゾールは、脳梗塞再発予防効果がアスピリンに優るとも劣らないとの大規模臨床試験もあり、また症候性頭蓋内主幹動脈狭窄性病変の進行抑制、糖尿病・高血圧合併例の再発予防に有効性を有することが示されている。しかし頭痛、頻脈の副作用がある。
- 4) 糖尿病その他高リスクを合併する脳梗塞症例の再発予防にはアスピリンよりもクロピドグレル、シロスタゾールが優れている可能性がある。
- 5) チクロピジンは、脳梗塞再発防止に関するエビデンスはグレードAに相当するが、クロピドグレルのほうが安全性に優れていた(チクロピジンでは、好中球減少、血栓性血小板減少性紫斑病、肝障害などの副作用に十分な注意が必要)。但し、クロピドグレルその他の抗血小板薬で副作用がみられた例、あるいは従来より安全かつ有効にチクロピジンを使用していた症例にはチクロピジンの使用ないし併用も考慮する。
- 6) アスピリンは、50%以上の症候性頭蓋内主幹動脈狭窄を有する脳梗塞あるいはTIA例に対して、抗凝固薬に優る有益性が示されている。
- 7) アスピリン50mg/日とジピリダモール徐放薬(本邦未承認)400mg/日の併用療法は、特にハイリスク例の脳梗塞再発予防に有効であること、脳卒中再発予防効果はクロピドグレルとほぼ同様であることが示されている。
- 8) アスピリン30~325mg/日とジピリダモール徐放薬(本邦未承認)400mg/日の併用療法は、動脈病変に由来する脳梗塞あるいは一過性脳虚血発作(TIA)の再発予防上、有効であることが示されている。
- 9) 出血時の対処が容易な小手術(抜歯など)の施行時は、抗血小板薬の内服は続行してよい。生検を含む消化管内視鏡検査などを行う場合、アスピリンは3日前に、クロピドグレルやチクロピジンは5日前、シロスタゾールは2日前を目安に中止する。出血時の対処が容易でない処置(ポリペクトミー、胃瘻造設など)、大手術(開腹手術など)の施行時は、アスピリンは手術の7日前に、クロピドグレルは手術の14日前に、チクロピジンは手術の10~14日前に、シロスタゾールは3日前を目安に中止する。休業期間中の血栓症や塞栓症のリスクが高い例では、脱水回避、輸液、ヘパリン投与などを適宜考慮する。

●エビデンス

1. 抗血小板薬の有効性

抗血小板薬は脳梗塞の再発を有意に低減することが欧米人を中心とするデータベースにより示されている^{1, 2)} (Ia)。ただし、アスピリンおよびチクロピジンのnumber needed to treat(NNT: その治療をある期間続けることによって1人の患者が恩恵をこうむるために必要な投薬患者数)は約3年間の観察で26~28に過ぎない。またシロスタゾールも同じく3年の観察でNNTは18.7³⁾と降圧薬とほぼ同程度のNNTである。脳梗塞の再発予防には抗血小板薬の投与のみならず、高血圧症など他の危険因子の治療も重要である (Ib)。

2. アスピリン単独

アスピリンの脳梗塞再発予防効果は50~1,500mg/日いずれの用量であってもほぼ同等(15%リスク低減)であるが⁴⁾ (Ia)、至適用量は75~325mg/日と考えられる²⁾ (Ia)。

一方、Antithrombotic Trialists' Collaboration(ATT)の報告では、アスピリンは脳卒中や一過性脳虚血発作(TIA)例における血管イベント(心筋梗塞、脳卒中、あるいは致死性血管障害)の発生を22%低減するとしているが、アスピリンの血管イベント低減効果にはJカーブ現象がみられ1日75~150mgに最も大きな効果(32%リスク低減)があり、75mg未満では有意な効果はないとされた¹⁾ (Ia)。

アスピリン(平均273mg/日)により、虚血性脳卒中再発の絶対リスクは1万人あたり39イベントまで低減し、再発は有意に減少する。同時に出血性脳卒中の絶対リスクは1万人あたり12イベントとなり有意に増加する。しかし、ほとんどの例でアスピリンの有用性(再発予防効果)は、出血性脳卒中のリスクを上回るものと考えられている⁵⁾ (Ia)。なお欧米では一次予防症例ではリスク/ベネフィットが同等、二次予防ではベネフィット>リスクと理解され、二次予防症例における使用が推奨されている⁵⁾。リスクについての十分なインフォームドコンセントのもとに適応が決定されることが望ましい。

これらアスピリンに関するデータの大部分は欧米人を中心としたものであったが、日本人においてもアスピリンが脳梗塞再発を予防することが近年確認された^{6, 7)}。

3. チエノピリジン(クロピドグレル、チクロピジン)

ATTの報告では、チクロピジンとクロピドグレルはアスピリンと比べて血管イベント低減効果がそれぞれ12%、10%優っているが、ともに有意な差ではなかった²⁾ (Ia)。ただしチクロピジンとクロピドグレルを一括して解析すると、アスピリンとの差は有意となりアスピリンよりも優れた結果となる⁸⁾ (Ia)。

一方、脳梗塞(発症後1週間以上、6か月以内)、心筋梗塞、動脈硬化性末梢血管疾患を有する19,185例を対象としたRCTであるCAPRIE試験において、脳梗塞、心筋梗塞、血管死の年間発症率は、クロピドグレル単独投与群(75mg/日、1分服)で5.32%、アスピリン単独投与群(325mg/日、1分服)で5.83%であり、クロピドグレル群の相対リスク低下率は8.7%(95%CI 0.3~16.5%)($p=0.043$)であった⁹⁾ (Ib)。On-treatment解析による相対リスク低下率は9.4%、NNTは196人/年であった[実際の臨床例では絶対リスクがより高いことなどexternal validityを勘案すると、NNTは70人/年となる(CAPRIE Actual Practice Rates Analysis Study Group)]。脳梗塞既往例のみについてみると、クロピドグレル群の虚血性脳卒中、心筋梗塞または血管死の発生の相対リスク低下率は7.3%($p=0.26$)、脳卒中発生相対リスク低下率は8%($p=0.28$)であった⁹⁾。

ハイリスク例を対象としたサブ解析では、CAPRIE試験対象例のうち、さらに脂質異常

症合併、糖尿病合併、冠状動脈バイパス術既往、虚血性疾患既往、または複数血管床の障害を有する例における虚血性脳卒中、心筋梗塞、血管死、または虚血性イベントや出血による再入院の発生率は、いずれの群でもクロピドグレルの効果はアスピリンよりも優れており、さらにCAPRIE試験対象例における効果をも上回った¹⁰⁾。また症候性動脈硬化性疾患(虚血性脳卒中あるいは心筋梗塞)の既往を有するハイリスク例における虚血性脳卒中、心筋梗塞または血管死の発生率(3年間)は、クロピドグレル群20.4%、アスピリン群23.8%。クロピドグレル群の相対リスク低下率は14.9%であった(95%CI 0.2~7.0%)($p=0.045$) (NNTは3年の観察で29)¹¹⁾。但しこの研究の対象には日本人は含まれていない。

非心原性脳梗塞例を対象としたわが国からの報告では、クロピドグレル(75mg/日)はチクロピジン群(200mg/日)よりも有意に安全性が高く($p<0.001$)、一方、効果に有意な差異は認めなかった^{12, 13)} (Ib)。なお本試験において日本人に好発したイベントは欧米人ではほとんど観察されていない肝障害であった²⁾。

CAPRIE試験での安全性に関しては、クロピドグレル群ではアスピリン群よりも消化管出血が有意に少なく、逆に発疹と下痢は多少多いものの、両群の間に大きな差はなかった；[発疹：クロピドグレル群6.0% vs. アスピリン群4.6% ($p<0.001$)]、[下痢：4.46% vs. 3.36% ($p<0.001$)]、[消化管出血：0.49% vs. 0.71% ($p=0.05$)]^{9, 14)} (Ib)。CAPRIE試験には日本人症例が含まれていないこと、日本人を対象とした無作為二重盲検試験では欧米人にはほとんど見られなかった肝機能障害が多かったこと、など欧米データの本邦への持ち込みにあたっては人種差を十分に考慮する必要がある²⁾。

4. シロスタゾール

Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS)では、シロスタゾール(200mg/日、2分服)はプラセボ群に比し有意な脳卒中の再発低減効果を有し(プラセボ群に比し41.7%低減)、層別解析ではラクナ梗塞の再発予防に有効であった^{3, 15)} (Ib)。計算されたNNTは約3年で18.7であった。最近中国から報告されたCilostazol versus Aspirin for Secondary Ischaemic Stroke Prevention (CASISP)試験では、シロスタゾール(200mg/日、2分服)の脳卒中再発低減効果はアスピリン群(100mg/日、1分服)と同等であり(ハザード比 0.62)、脳出血合併率はアスピリン群よりも有意に少なかったという¹⁶⁾ (Ib)。

5. 抗血小板薬相互の併用

ATTの報告では、ジピリダモールとアスピリンの血管イベント低減効果はほぼ同様であった。さらにアスピリン単独とアスピリン・ジピリダモールの併用、あるいはアスピリン・チクロピジンの併用との間に有意な差はなかった¹⁾ (Ia)。

低用量のアスピリン(50mg/日、2分服)およびジピリダモール徐放薬(400mg/日、2分服。保険適応外。本邦ではジピリダモールは150mg錠しかなく、400mg/日の投与は非現実的である)は、それぞれ単独でもプラセボ群に比し有意な脳卒中の再発低減効果を示したが(それぞれ18%、16%)、両者の併用により脳卒中の低減効果は37%まで高まった(ESPS-2)^{17, 18)} (Ib)。この併用により脳卒中再発の時期は遅くなるが、その重症度の軽減効果はなかった^{19, 20)} (Ib)。またサブ解析では、両者併用による脳卒中低減効果は、ハイリスク例で有意に高まった²¹⁾ (Ib)。なおジピリダモールによる頭痛は、初期投与量を減量することで軽減することが示されている²²⁾ (Ib)。

アスピリン(990~1,500mg/日)は単独でもプラセボ群に比し脳卒中再発低減効果(15%、非有意)を示したが、アスピリン(800~990mg/日)とスルフィンピラゾン(800mg/日)また

はジピリダモール(225mg/日)の併用により、プラセボ群に比し有意な脳卒中再発低減効果(39%)を示したという報告がある²³⁾(Ia)。しかし併用群でのみ消化管出血または消化性潰瘍が350%増加した。

The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes(ProFESS)試験は、脳梗塞例(52%はラクナ梗塞、32%はアジア人種)を対象に、併用群 [アスピリン50mg/日とジピリダモール徐放剤(本邦未承認)400mg/日]とクロピドグレル75mg/日単独投与群の脳卒中再発予防効果を比較したRCTである²⁴⁾(Ib)。併用群のクロピドグレル単独投与群に対する非劣性は証明されなかったが、その効果は両群で同様であった。また頭蓋内出血の発現頻度は、クロピドグレル単独投与群よりもアスピリンとジピリダモール徐放剤の併用群の方が多かった(ハザード比1.42)。

アスピリンとクロピドグレルの併用に関しては欧米で行われたMATCH(Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients with recent TIA or ischemic stroke)試験がある²⁵⁾(Ib)。MATCH試験は、3か月以内にTIAまたは脳梗塞を発症した高リスク例 [脳梗塞・心筋梗塞既往、狭心症症状ある末梢血管疾患または糖尿病(脳梗塞既往例の約半数はラクナ梗塞に相当)]を対象に、併用群(クロピドグレル 75mg/日+アスピリン 75mg/日、3,800例)とクロピドグレル単独投与群(クロピドグレル 75mg/日+プラセボ、3,800例)の効果を比較したRCTである。18か月間の経過観察で、一次エンドポイント(血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中初発、急性虚血性イベントによる再入院)に関して、両群に有意な差異は認められなかった。さらに出血性合併症については、軽微な出血のみならず生命を脅かす出血も併用群で有意に多くみられた。

やはり欧米人を中心にアスピリンとクロピドグレルの併用の効果について検討したCHARISMA(Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance)試験は、アテローム血栓症ハイリスク例(冠動脈疾患、過去5年以内の虚血性脳卒中・TIA、末梢動脈疾患、アテローム血栓症のリスクを複数併せ持つが虚血性イベント未発症の例)を対象に、併用群(クロピドグレル 75mg/日+アスピリン 75~162mg/日)とアスピリン単独投与群(プラセボ+アスピリン 75~162mg/日)の効果を比較したRCTである²⁶⁾(Ib)。一次有効性エンドポイント(心筋梗塞+脳卒中+血管死)の発生率に関して両群で有意な差異は認められなかったが、有症候例のみについてみると併用群6.9%、アスピリン単独投与群7.9%。併用群の相対リスク低下率12.5%($p=0.046$)であったことが報告されている。

一方、最近わが国から報告されたBAT(Bleeding with Antithrombotic Therapy) studyの結果では、アスピリンとチクロピジンの併用により重大な出血性合併症がアスピリン単独に比べて40%以上有意に増加することが示された(Ia)²⁷⁾。

6. アスピリンとワルファリンの比較

心原性脳塞栓症を除く脳梗塞例を対象とした研究では、アスピリン群(325mg/日)とワルファリン群(INR 1.4~2.8)でエンドポイント(非心原性脳梗塞再発またはあらゆる原因による死亡)に関して有意差はなかった(それぞれ16%、17.8%)²⁸⁾(Ib)。重篤な出血性合併症の頻度は100 patient-years(人・年)についてアスピリン群では1.49、ワルファリン群では2.22であった。エンドポイントまたは重篤な出血性合併症発現の頻度またはそれに至るまでの期間に関して両群で差はなく、ワルファリンは非心原性脳梗塞に対してもアスピリンの代用となり得ると結論されている。

7. その他の抗血小板薬

Sarpogrelateにも抗血小板作用があるが、通常の脳梗塞患者の再発予防効果はアスピリンが優れていることが、日本人を対象とした研究で示されている^{6, 7)}(Ib)。また軽微な抗血小板作用を有する脳循環代謝改善薬(イブジラスト、ニセルゴリン、イフェンプロジルなど)にも、脳梗塞再発予防効果がある可能性が示されている³⁾(Ib)。

8. 動脈病変に起因する脳梗塞

ESPRIT(the European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial)試験は、動脈病変に起因する軽症脳梗塞またはTIA(発症後6か月以内)に対するアスピリンおよびジピリダモール徐放薬併用の効果を検討したRCTである²⁹⁾(Ib)。平均3.5年間の観察期間で、アスピリン単独投与群(30~325mg/日)よりもアスピリン・ジピリダモール徐放薬(400mg/日、保険適応外)併用群は、一次エンドポイント(非致死性脳卒中・心筋梗塞血管死、重症出血性合併症)、虚血性イベントの発生率を有意に低減した(それぞれ、ハザード比0.80、95%CI 0.66~0.98、ハザード比0.81、95%CI 0.65~1.01)。しかし脱落率はアスピリン単独投与群で13%、併用群で34%におよび、主に頭痛によるものと考えられた。

動脈病変に起因する脳梗塞に対する抗凝固薬と抗血小板薬の再発予防効果のメタアナリシスでは、明確な結論は得られなかった³⁰⁾(Ia)。

9. 症候性頭蓋内主幹動脈狭窄性病変

発症後2週間以内の虚血性脳卒中例において、シロスタゾール200mg/日とアスピリン100mg/日併用群ではアスピリン単独投与群よりも、中大脳動脈あるいは脳底動脈の症候性狭窄性病変の進行が有意に抑制された³¹⁾(Ib)。

50~99%の頭蓋内主幹動脈狭窄を有する569例のTIA例または脳卒中例の検討では、ワルファリン投与群(INR 2.0~3.0)はアスピリン投与群(1,300mg/日)よりも有意に副作用発現率が高く、これらの例にはアスピリンが投与されるべきと結論された³²⁾(Ib)。

10. 抗血小板薬の中止・休業

長期アスピリン服用中の虚血性脳卒中例あるいはTIA例を対象とした症例対照研究では、アスピリン中止・休業に伴う虚血性脳卒中またはTIA発症のオッズ比は3.4(95%CI 1.08~10.63、 $p < 0.005$)であり、特に冠動脈疾患を有する例におけるアスピリン中止・休業のリスクが示された³³⁾(III)。

抗血小板薬中止・休業に関連した脳卒中例は、対象としたすべての脳卒中例の4.49%を占めたに過ぎなかったが、これらの例は中止・休業後6~10日以内に発症していた³⁴⁾(III)。

11. 抗血小板薬投薬と発症・再発時重症度

1,643例の急性期虚血性脳卒中例あるいはTIA例を対象とした横断調査では、発症前のいずれかの抗血小板薬服用と、入院時あるいは入院1週間後の重症度(NIHSS)、入院後回復度との間に、何ら有意な関係は認められなかった³⁵⁾(III)。

引用文献

- 1) 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
- 2) Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*. [published erratum appears in

- BMJ 1994 Jun 11, 308 : 1540]. BMJ 1994 ; 308 : 81-106
- 3) Shinohara Y, Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, et al. Antiplatelet cilostazol is beneficial in diabetic and/or hypertensive ischemic stroke patients. Subgroup analysis of the cilostazol stroke prevention study. *Cerebrovasc Dis* 2008 ; 26 : 63-70
 - 4) Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, 3rd, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 1248-1253
 - 5) He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke : a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998 ; 280 : 1930-1935
 - 6) Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, Terashi A, Handa S, Hirai S, et al. Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction (S-ACCESS) : A randomized, double-blind, aspirin-controlled trial. *Stroke* 2008 ; 39 : 1827-1833
 - 7) Shinohara Y, Nishimaru K, for the S-ACCESS study group. Sarpogrelate versus aspirin in secondary prevention of cerebral infarction : differential efficacy in diabetes? Subgroup analysis from S-ACCESS. *Stroke* 2009 ; 40 : 2862-2865
 - 8) Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000 ; 31 : 1779-1784
 - 9) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996 ; 348 : 1329-1339
 - 10) Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations : lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 2106-2110
 - 11) Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004 ; 35 : 528-532
 - 12) Fukuuchi Y, Tohgi H, Okudera T, Ikeda Y, Miyanaga Y, Uchiyama S, et al. A randomized, double-blind study comparing the safety and efficacy of clopidogrel versus ticlopidine in Japanese patients with noncardioembolic cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis* 2008 ; 25 : 40-49
 - 13) Uchiyama S, Fukuuchi Y, Yamaguchi T. The safety and efficacy of clopidogrel versus ticlopidine in Japanese stroke patients : combined results of two Phase III, multicenter, randomized clinical trials. *J Neurol* 2009 ; 256(6) : 888-897
 - 14) Creager MA. Results of the CAPRIE trial : efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Vasc Med* 1998 ; 3 : 257-260
 - 15) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, et al. Cilostazol stroke prevention study : a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000 ; 9 : 147-157
 - 16) Huang Y, Cheng Y, Wu J, Li Y, Xu E, Hong Z, et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke : a randomised, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol* 2008 ; 7 : 494-499
 - 17) Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996 ; 143 : 1-13
 - 18) Forbes CD. European stroke prevention study 2 : dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *Int J Clin Pract* 1997 ; 51 : 205-208
 - 19) Sivenius J, Cunha L, Diener HC, Forbes C, Laakso M, Lowenthal A, et al. Second European Stroke Prevention Study : antiplatelet therapy is effective regardless of age. ESPS2 Working Group. *Acta Neurol Scand* 1999 ; 99 : 54-60
 - 20) Sivenius J, Cunha L, Diener HC, Forbes C, Laakso M, Lowenthal A, et al. Antiplatelet

- treatment does not reduce the severity of subsequent stroke. European Stroke Prevention Study 2 Working Group. *Neurology* 1999 ; 53 : 825-829
- 21) Sacco RL, Sivenius J, Diener HC. Efficacy of aspirin plus extended-release dipyridamole in preventing recurrent stroke in high-risk populations. *Arch Neurol* 2005 ; 62 : 403-408
 - 22) Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH. Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc Dis* 2006 ; 22 : 258-262
 - 23) Sze PC, Reitman D, Pincus MM, Sacks HS, Chalmers TC. Antiplatelet agents in the secondary prevention of stroke : meta-analysis of the randomized control trials. *Stroke* 1988 ; 19 : 436-442
 - 24) Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1238-1251
 - 25) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. 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 : 331-337
 - 26) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1706-1717
 - 27) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease. a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008 ; 39 : 1740-1745
 - 28) Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1444-1451
 - 29) Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT) : randomised controlled trial. *Lancet* 2006 ; 367 : 1665-1673
 - 30) Algra A, De Schryver EL, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(3) : CD001342
 - 31) Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, Bae HJ, Lee YS, Hong KS, et al. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis : the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke* 2005 ; 36 : 782-786
 - 32) Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1305-1316
 - 33) Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005 ; 62 : 1217-1220
 - 34) Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology* 2004 ; 62 : 1187-1189
 - 35) Greisenegger S, Tentschert S, Weber M, Ferrari J, Lang W, Lalouschek W. Prior therapy with antiplatelet agents is not associated with outcome in patients with acute ischemic stroke/TIA. *J Neurol* 2006 ; 253 : 648-652