

Hypertension artérielle et maladies vasculaires cérébrales et périphériques

Éric Poulin, Mariel Gonzalez

- ⊗ L'hypertension artérielle, surtout systolique, est un facteur de risque important d'AVC et de la maladie vasculaire périphérique chez le patient âgé.
- ⊗ La réduction de la pression artérielle a été associée à une diminution de l'incidence des AVC de 35 % à 40 %.
- ⊗ Chez le patient atteint de la maladie vasculaire périphérique, le risque d'AVC et de cardiopathie est plus élevé que dans la population en général.
- ⊗ Les patients âgés présentant un risque élevé d'accidents cardiovasculaires devraient recevoir un traitement pharmacologique lorsque leur pression artérielle systolique est égale ou supérieure à 140 mm Hg.

VOICI LA QUATRIÈME chronique sur l'hypertension artérielle. Deux cas cliniques sont

Le D^r Éric Poulin, interniste, exerce au Centre hospitalier Pierre-Boucher, à Longueuil. La D^{re} Mariel Gonzalez, omnipraticienne, pratique au CLSC des Mille-Îles et au Centre cardiovasculaire de Laval. Elle est titulaire d'une maîtrise en physiologie.

présentés sur la feuille de route du patient hypertendu. Vous devez répondre à la question qui suit chaque vignette clinique. L'expert donne ensuite la réponse en s'appuyant sur des études portant sur l'hypertension artérielle et les maladies vasculaires cérébrales et périphériques. Vous trouverez dans le *tableau* le résumé des principales études consultées pour la résolution de ces cas cliniques.



Médecins omnipraticiens

Avez-vous déjà vu ce programme ?

(Enschê avec le présent numéro de la revue.)



Feuille de route du patient hypertendu (entourez les éléments qui décrivent le patient)

Nom : _____

Âge : 66 Race : Blanche Date : 2004

Hypertension artérielle (HTA)

Pression artérielle (PA) : 160/84 mm Hg Fréquence cardiaque : 68

PréHTA (120-139/80-89) HTA stade 1 (140-159/90-99) **HTA stade 2 ($\geq 160/ \geq 100$)**

Facteurs de risque associés

Diabète, GJM, IG Glyc. à jeun/préprandiale 4,9 Glyc. PP 2 h _____ HbA1c _____

Dyslipidémie CT 4,8 LDL 3,0 HDL 1,4 TG 1,7 CT/HDL 3,4

Obésité Poids 63 IMC 23 Tour de taille 88

Tabagisme

Sédentarité

Antécédents familiaux de MCV précoce

Atteinte d'organe cible (AOC) ou MCV associée

 HVG Angine IM Revascularisation Insuffisance cardiaque Arythmie _____

 Créatinine plasmatique : 71 $\mu\text{mol/l}$ Clairance de la créatinine : 81 ml/min Insuffisance rénale MAU Protéinurie _____

 Athéromatose carotidienne ICT AVC Démence Sténose 60 % carotide interne gauche asymptomatique

 Rétinopathie Thrombose Hémorragies Autres _____

 Athéromatose asymptomatique Claudication Thrombose AAA Autres Indice tibio-huméral de 0,8

Autres antécédents personnels : Tachycardie auriculaire paroxystique à 60 ans

Médicaments : Sectral® 200 mg 1 co bid depuis 6 ans

Risque cardiovasculaire : léger (0 %-10 %) modéré (11 %-19 %) **élevé (≥ 20 % ou MCV ou Db ou athérosclérose)**

Cibles de traitement : PA < 140/90 LDL < 2,5 CT/HDL < 4,0 Glyc. à jeun/préprandiale 4-6 mmol/l HbA1c _____ Poids (IMC 25) 68 kg

Cas n° 1 – Cochez les réponses qui vous semblent adéquates.

1. Les mesures non pharmacologiques sont importantes.
2. Le patient est déjà atteint d'athérosclérose, ce qui est irréversible.
3. On devrait viser une pression artérielle systolique inférieure à 140 mm Hg.
4. Pour maîtriser la pression artérielle, on pourrait utiliser un IECA*, un ARA†, un diurétique ou un BCCD-LA‡.
5. Il faudrait entreprendre une stratégie de prévention secondaire.

(Réponses à la page 122) >>>>

Feuille de route du patient hypertendu (entourez les éléments qui décrivent le patient)

Nom : _____

Âge : 76 Race : Blanche Date : 2014

Hypertension artérielle (HTA)

Pression artérielle (PA) : 168/83 mm Hg Fréquence cardiaque : 65PréHTA (120-139/80-89) HTA stade 1 (140-159/90-99) **HTA stade 2 ($\geq 160/ \geq 100$)**

Facteurs de risque associés

Diabète, GJM, IG Glyc. à jeun/préprandiale 5,2 Glyc. PP 2 h _____ HbA1c _____Dyslipidémie CT 5,0 LDL 3,0 HDL 1,5 TG 1,9 CT/HDL 3,3Obésité Poids 62 IMC 23 Tour de taille 89Tabagisme Cessé depuis 2 ans **Sédentarité** **Antécédents familiaux de MCV précoce**

Atteinte d'organe cible (AOC) ou MCV associée

	HVG	Angine	IM	Revascularisation	Insuffisance cardiaque	Arythmie _____
---	-----	--------	----	-------------------	------------------------	----------------

	Créatinine plasmatique : <u>92 $\mu\text{mol/l}$</u>	Clairance de la créatinine : <u>62 ml/min</u>	Insuffisance rénale légère	MAU	Protéinurie _____
--	---	---	-----------------------------------	-----	-------------------

	Athéromatose carotidienne	ICT	AVC	Démence <u>AVC lacunaire en 2012 – Folstein 24/30</u>
---	---------------------------	-----	-----	---

	Rétinopathie	Thrombose	Hémorragies	Autres _____
---	--------------	-----------	-------------	--------------

	Athéromatose asymptomatique	Claudication	Thrombose	AAA	Autres <u>Absence de douleur au repos</u>
---	-----------------------------	---------------------	-----------	-----	---

Autres antécédents personnels : Tachycardie auriculaire paroxystique à 60 ans – douleur cheville gauche à la marcheMédicaments : Vioxx 25 mg 1 co die prn Sectral® 200 mg bid – AAS 80 mg die – Coversyl® Plus 8 mg/1,25 mg dieRisque cardiovasculaire : léger (0 %-10 %) modéré (11 %-19 %) **élevé (≥ 20 % ou MCV ou Db ou athérosclérose)**Cibles de traitement : PA < 140/90 LDL < 2,5 CT/HDL < 4,0 Glyc. à jeun/préprandiale 4-6 mmol/l HbA1c _____ Poids (IMC 25) 68 kg

Cas n° 2 – Cochez la ou les réponses qui vous semblent adéquates.

1. On devrait surveiller l'utilisation d'AINS et évaluer leur pertinence.
2. La prise du bêtabloquant devrait être cessée.
3. L'utilisation de Plavix^{MC} serait plus efficace que celle d'AAS.
4. On devrait essayer de mieux maîtriser la pression artérielle du patient.
5. Une statine serait indiquée.

(Réponses à la page 123) >>>>

T A B L E A U

Analyse d'études cliniques

	SYST-EUR	PROGRESS
n	4695	6105
Population	Sujets âgés > 60 ans avec HTA systolique (PAS 160 – 219 mm Hg/PAD < 95 mm Hg)	Sujets avec antécédents d'AVC (71 %) ou d'ICT (22 %) 50 % HTA bien maîtrisée chez des sujets
Agent	Traitement actif avec nitrendipine (BCCD-LA) avec ajout d'énalapril ou hydrochlorothiazide vs placebo	Suivi de quatre ans avec : 1) traitement actif d'association périndopril 4 mg + indapamide 2,5 mg (1770 patients) 2) Traitement actif périndopril 4 mg en monothérapie (1281 patients) 3) Placebo (3054 patients)
Résultats		
Paramètres primaires	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ ↓ 42 % (RR) AVC totaux ($P = 0,003$) ⊙ ↓ 44 % (RR) AVC non mortels ($P = 0,007$) ⊙ PAS/PAD 10/4 mm Hg plus basse chez les sujets traités, après deux ans 	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ ↓ 28 % du risque global d'AVC récidivants avec traitements actifs (1 + 2) ($P < 0,001$) [↓ PA de 9/4 mm Hg] ⊙ ↓ 43 % (RR) d'AVC avec traitement d'association (1) vs placebo (3) [↓ PA 12/5 mm Hg] ⊙ ↓ 5 % (NS) d'AVC avec traitement actif en monothérapie (2) vs placebo (3) [↓ PA 5/3 mm Hg]
Paramètres secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ ↓ 26 % (RR) accidents cardiaques mortels et non mortels ($P = 0,03$) ⊙ ↓ 31 % ECV (IM, AVC, décès d'origine cardiovasculaire) ($P < 0,001$) ⊙ ↓ 34 % accidents vasculaires cérébraux (AVC + ICT) ($P = 0,006$) ⊙ Pas de réduction significative de la mortalité d'origine cardiovasculaire ou totale ⊙ Le risque réduit d'AVC et d'ECV était significatif autant chez les hypertendus que chez les normotendus 	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ ↓ 26 % ECV (IM, AVC, mort d'origine cardiovasculaire) avec les traitements actifs (1 + 2) grâce à une diminution des AVC et IM surtout ⊙ ↓ 40 % ECV par le traitement actif d'association (1)
Concept à retenir	Chez le sujet âgé souffrant d'HTA systolique, on peut réduire le risque d'AVC et prévenir les complications cardiovasculaires par un traitement antihypertenseur adéquat.	Chez les sujets ayant souffert d'AVC ou d'ICT, souffrant ou non d'HTA, un traitement combinant un IECA (périndopril) et un diurétique (indapamide) réduit significativement le risque d'AVC récidivant et d'ECV majeurs.

AVC : accident vasculaire cérébral, ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, BCCD-LA : inhibiteur des canaux calciques à action prolongée de type dihydropyridine, CV : cardiovasculaire, ECV : événement cardiovasculaire, HTA : hypertension artérielle, IC : insuffisance cardiaque, ICT : ischémie cérébrale transitoire, IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, IM : infarctus du myocarde, PAD : pression artérielle diastolique, PAS : pression artérielle systolique, RR : risque relatif.

CAPRIE

19 185

Sujets avec manifestations d'athérosclérose récentes : IM, AVC, maladie vasculaire périphérique symptomatique

Clopidogrel 75 mg vs AAS 325 mg (suivi de un à trois ans)

- ⊖ ↓ ECV (IM, AVC, décès d'origine cardiovasculaire) à la faveur du groupe clopidogrel (↓ RR 8,7 %, $P = 0,043$)
- ⊖ Lors d'une sous-étude ultérieure, une ↓ ECV 14,9 % ($P = 0,045$) a été observée chez 4496 sujets à très haut risque ayant souffert préalablement d'un AVC ou d'un IM avant même de subir l'accident récent les rendant admissibles à l'étude³⁶
- ⊕ ↑ rash avec clopidogrel (6,02 % vs 4,61 %, $P < 0,05$)
- ⊕ ↑ diarrhées avec clopidogrel (4,46 % vs 3,36 %, $P < 0,05$)
- ⊖ Saignements totaux identiques dans les 2 groupes
- ⊕ ↑ hémorragies digestives avec AAS 325 mg (1,99 % vs 2,66 %, $P < 0,05$)

Le clopidogrel semble légèrement plus efficace que l'AAS pour réduire les accidents CV chez le patient atteint d'athérosclérose établie (prévention secondaire) avec un profil de sécurité assez comparable à celui de l'AAS.

Bibliographie

1. Meijer MT et coll. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2934.
2. Quick CR et coll. The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. *Br J Surg* 1982; 69 (Suppl): S24.
3. Jonason T et Berstian R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta Med Scand* 1987; 221 (3): 253-60.
4. Girolami B et coll. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, Pentoxifylline or Nafrolyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 337-45.
5. Gardner AW et coll. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 274: 975.
6. Leng GC et coll. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000990.
7. Scharf M et coll. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid lowering treatment on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 387.
8. Nissen SE et coll. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering treatment on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291 (9): 1071-80.
9. Genest J et coll. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. *CMAJ* 2003; 169: 921-4.
10. Cannon CP et coll. Intensive vs moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
11. Burt VL et coll. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the third National Health and Nutrition Examination survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25: 305.
12. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 24 (265): 3255-64.
13. Staessen JA et coll. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
14. Staessen JA et coll. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: overview of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-72.
15. Société canadienne d'hypertension artérielle. Les recommandations canadiennes de 2004 pour l'évaluation et le traitement de l'hypertension : résumés et diapositives. Site Internet: www.hypertension.ca (Mise à jour du 12 mars 2004).
16. ALLHAT. 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.
17. Chobanian AV et coll. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2500.
18. Psaty BM et coll. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534.
19. Heart Protection Study Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals; a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9326): 7-22.
20. 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.
21. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
22. Efficacy of Perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable CAD: Randomised, double-blinded, placebo-controlled, multicentre trial (The EUROPA Study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
23. Caughey GE et coll. Roles of Cox-1 and Cox-2 in prostanoid production by human

Réponses au cas n° 1

1. La maladie vasculaire périphérique est imputable dans environ 70 % des cas aux quatre facteurs de risque suivants : tabagisme, hypertension, diabète et dyslipidémie. Le tabagisme est considéré comme le plus important, surtout pour la progression de la maladie vasculaire périphérique¹. L'arrêt du tabagisme contribue grandement à réduire le risque d'amputation² et d'ischémie de repos^{2,3}. Toutefois, il n'est pas certain que l'arrêt du tabac seul réduit la claudication établie⁴.

Un programme de marche supervisé doit être vu comme la modalité entraînant le plus grand bienfait. Une méta-analyse regroupant 21 études a montré une amélioration de la distance de marche de 179 % avant l'apparition de la claudication⁵, un résultat tout à fait comparable à celui obtenu à la suite d'une angioplastie⁶.

2. Les bienfaits d'un traitement hypolipémiant en prévention secondaire ne sont pas entièrement expliqués par l'amélioration du profil lipidique seulement.

La stabilisation et même la régression de l'athérome par l'utilisation des statines peuvent être révélées par une échographie endovasculaire^{7,8}.

Les cibles suggérées pour le traitement hypolipémiant dans les lignes directrices canadiennes⁹ sont remises en question par certaines études récentes (Reversal⁹, Prove-IT¹⁰) dans lesquelles une baisse du cholestérol LDL jusqu'à 1,6 mmol/l s'est traduite par une réduction additionnelle significative des maladies cardiovasculaires de 16 %, avec un bienfait apparaissant après 30 jours d'utilisation.

3. La prévalence de l'hypertension artérielle chez la population de plus de 60 ans peut atteindre de 60 % à 80 %¹¹, dont jusqu'à 60 % est attribuable à l'hypertension artérielle systolique isolée (pression artérielle systolique élevée et diastolique faible).

Une pression artérielle systolique supérieure à 140 mm Hg devrait être traitée par des modalités pharmacologiques chez les patients dont un organe cible est atteint ou chez ceux à risque élevé^{12,13}.

Une méta-analyse de plusieurs études importantes chez le sujet âgé¹⁴ montre un avantage significatif à traiter l'hypertension artérielle systolique, c'est-à-dire une réduction significative de la mortalité d'origine cardiovasculaire de 18 %, des AVC de 30 % et de la coronaropathie de 23 %.

Chez le patient très âgé (> 80 ans), l'objectif thérapeutique doit être adapté avec prudence en évaluant les risques cardiovasculaires du patient par rapport à d'autres causes possibles de mortalité.

À la limite, on peut viser une diminution de 20 mm Hg de la pression artérielle systolique, tout en essayant de la conserver au-dessus de 120 mm Hg lorsque le patient est debout^{12,13}.

4. Effectivement, pour maîtriser la pression artérielle, on pourrait utiliser un ARA, un IECA, un diurétique ou un BCCD-LA. Selon la Société canadienne d'hypertension¹⁵, le traitement de l'hypertension artérielle systolique isolée, en l'absence d'un problème spécifique (comme une cardiopathie ischémique, un AVC, une arythmie ou une atteinte de la fonction systolique), repose sur les diurétiques, les ARA et les BCCD-LA.

L'emploi d'une faible dose de diurétique thiazidique se révélera bénéfique si une association médicamenteuse est requise ou comme premier choix pour réduire la morbidité-mortalité d'origine cardiovasculaire¹⁶⁻¹⁸, mais uniquement en l'absence d'hypokaliémie¹².

5. Le fait que notre patient ait des signes cliniques d'athérosclérose, même s'il demeure sans symptômes, nous oblige à le placer dans la catégorie des patients présentant un risque élevé de maladies cardiovasculaires.

On doit donc appliquer des stratégies de prévention secondaire.

En plus de l'emploi d'une statine, dont les avantages se font sentir même en présence d'un taux de cholestérol LDL inférieur à 2,6 mmol/l¹⁹, le concept de protection vasculaire de ces patients doit aussi inclure un antiplaquettaire, qui à lui seul réduit les maladies cardiovasculaires concomitantes de 23 %²⁰, ainsi qu'un IECA qui est tout particulièrement bénéfique dans les sous-groupes à haut risque, notamment chez les patients atteints de la maladie vasculaire périphérique^{21,22}.

endometrial cells: Selective up regulation of Prostacyclin synthesis by Cox-2. *J Immunol* 2001; 167 (5): 2831-8.

24. Patrono L et coll. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 1987; 32: 1.

Réponses au cas n° 2

1. Outre le retrait récent du rofécoxib en raison du risque accru ($\times 2$) d'accidents cardiovasculaires lié à l'emploi soutenu de ce médicament, probablement imputable en partie à une inhibition de la synthèse de la prostacycline (PGI₂)²³, une résistance au traitement antihypertenseur est aussi rencontrée^{24,25}.

On peut, chez certains patients, observer des hausses de la pression artérielle moyenne de 3 à 6 mm Hg à la suite de l'utilisation d'AINS. Parfois, chez des sujets à risque, il peut aussi y avoir des détériorations aiguës ou chroniques de la fonction rénale (les prostaglandines vasodilatatrices contribuant au maintien de la filtration glomérulaire)^{24,25}.

2. En l'absence d'ischémie de repos (critique), l'emploi de bêtabloquants sélectifs n'a pas d'effets défavorables sur les symptômes de la claudication. De plus, il est bénéfique chez un pourcentage important de patients, particulièrement chez ceux ayant un cardiopathie ischémique concomitante²⁶.
3. Plusieurs études de prévention secondaire, dont la plus connue est l'étude CAPRIE²⁷, ont comparé l'AAS employée seule à l'utilisation de thiénoxyridines²⁷ ou de l'association AAS et thiénoxyridines²⁸⁻³⁰.

L'étude CAPRIE a révélé un avantage modeste mais statistiquement significatif du clopidogrel sur l'AAS seule, pour la prévention des AVC, des infarctus du myocarde, et des accidents cardiovasculaires (5,3 % contre 5,8 %, soit une réduction du risque relatif de 8,7 %), particulièrement chez les sujets souffrant de la maladie vasculaire périphérique.

De plus, l'association d'AAS et de clopidogrel ne s'est pas montrée plus efficace que le clopidogrel seul, avec en plus une augmentation des hémorragies cérébrales³⁰.

4. Effectivement, la pression artérielle systolique cible devrait être inférieure à 140 mm Hg afin de réduire la morbidité-mortalité d'origine cardiovasculaire. Pour arriver à ce résultat, il est souvent nécessaire d'associer plusieurs antihypertenseurs.

L'étude PROGRESS³¹ a révélé qu'une diminution de la pression artérielle de 12/5 mm Hg liée à l'association péridopril et indapamide réduisait le risque de récurrence d'AVC de 43 %. Cet avantage est présent autant chez les hypertendus que chez les normotendus.

Chez le patient prenant déjà cette association, on pourrait ajouter un BCCD-LA pour mieux maîtriser la pression artérielle, avec en plus l'avantage possible de prévenir la détérioration cognitive chez le patient hypertendu âgé comme le suggèrent certains auteurs^{13,32,33}.

5. L'emploi d'une statine s'est avéré bénéfique non seulement pour réduire le nombre d'accidents coronariens, mais aussi pour abaisser de façon significative le nombre d'AVC thrombotiques³⁴.

L'étude HPS¹⁹ a montré le même avantage chez le patient présentant un risque élevé de maladies cardiovasculaires, même avec un taux de cholestérol normal et sans augmentation du risque d'hémorragies cérébrales. Un traitement énergique de la dyslipidémie ralentit aussi la progression de la maladie vasculaire périphérique et entraîne une diminution des symptômes après six mois de traitement³⁵.

25. Pope JE et coll. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153 : 477.

26. Radock K et coll. Beta-adrenergic blocker treatment does not worsen intermittent claudication in subjects with PAD. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991; 151 : 1769.

27. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348 : 1329-39.

28. Fox KA et coll. Benefits and risks of the combination of Clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110 (10) : 1202-8.

29. Hunkuy GJ. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000; 31 : 1779.

30. Diener HC et coll. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patient (MATCH): randomised double-blind placebo controlled trial.

Lancet 2004; 364 (9431) : 331-7.

31. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a Perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358 : 1033-41.

32. Forette F et coll. Prevention of dementia and randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst. Eur) Trial. *Lancet* 1998; 352 : 1347-51.

33. Hawon O et coll. Effect of anti-hypertensive treatment on cognitive functions. *J Hypertens* 2003; 21 (Suppl 4) : S14.

34. Blauw GJ et coll. Stroke, statins and cholesterol. A meta-analysis of randomised, placebo-controlled, double-blinded trials with HMG-COA reductase inhibitors. *Stroke* 1997; 28 : 946-50.

35. Mondillo S, Ballo P, Barbati R et coll. Effects of Simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med* 2003; 114 (5) : 359-64.

36. Ringleb PA et coll. Benefit of Clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004; 35 : 528-32.