

# Антитромбоцитарная терапия в профилактике повторного ишемического инсульта

**Н.В. Пизова**, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)

Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

## Резюме

Инсульт, включая ишемические и геморрагические события, является значимой причиной среди всех смертей во всем мире. В настоящее время это наиболее распространенная причина инвалидности. В нелеченых случаях с недавним инсультом или транзиторной ишемической атакой риск рецидива является самым высоким. Повторный инсульт встречается примерно в 30% случаев, приводя к ухудшению неврологической симптоматики или даже летальному исходу. Поэтому первичная профилактика первого инсульта и вторичная профилактика повторного инсульта являются первоочередной задачей. Первичная профилактика ишемического инсульта включает модификацию образа жизни и диеты, лечение факторов риска, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет и нарушения липидного обмена, антитромбоцитарную терапию для пациентов с высоким сосудистым риском и антикоагулянтную терапию при фибрилляции предсердий. Вторичная профилактика ишемического инсульта включает в себя дополнительно операцию на сонной артерии у симптомных пациентов. До 90% всех инсультов можно предотвратить, и они связаны с основными модифицируемыми факторами риска. Оптимальная профилактика инсульта требует гармоничного, комплексного подхода к просвещению о риске инсульта и здоровом образе жизни, простого скрининга и ведения пациентов на предмет наличия в анамнезе модифицируемых и поддающихся лечению причинных факторов риска, а также улучшения социальных и экологических факторов. Прогноз пациентов после перенесенного ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки улучшается при приеме антиагрегантов в зависимости от подтипа. Изучение современных данных о рецидиве инсульта и смертности важны для изучения тенденций, факторов риска и эффектов лечения.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, риск повторного инсульта, модифицируемые и немодифицируемые факторы риска, антитромбоцитарная терапия

**Для цитирования:** Пизова НВ. Антитромбоцитарная терапия в профилактике повторного ишемического инсульта. *Медицинский совет*. 2023;17(23):98–104. <https://doi.org/10.21518/ms2023-459>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Antiplatelet therapy in the prevention of recurrent ischemic stroke

**Nataliia V. Pizova**, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)

Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

## Abstract

Stroke that includes both ischemic and hemorrhagic events is a major cause of death worldwide. It is currently the most common cause of disability. The risk of recurrence is the highest among cases where a recent stroke or transient ischemic attack was left untreated. In about 30% of these cases, a recurrent stroke leads to the worsening neurological symptoms or even death. Therefore, primary prevention of first stroke and secondary prevention of recurrent stroke are a top priority. Primary prevention of ischemic stroke includes lifestyle modification and diets, treatment of risk factors including hypertension, diabetes mellitus and lipid disorders, antiplatelet therapy for high vascular risk patients, and anticoagulation therapy in atrial fibrillation. Secondary prevention of ischemic stroke includes additional carotid surgery in symptomatic patients. Up to 90% of all strokes are preventable, and attributable to major modifiable risk factors. Optimal stroke prevention requires a harmonious, integrated approach to educating about stroke risk and healthy lifestyle, simple screening and management of patients for a history and presence of modifiable and treatable causal risk factors, and improving social and environmental factors. Intake of antiplatelet agents according to the subtype improves the prognosis of patients after an ischemic stroke or transient ischemic attack. Current data on stroke recurrence and mortality are important to examine trends, risk factors, and treatment effects.

**Keywords:** ischemic stroke, risk of recurrent stroke, modifiable and unmodified risk factors, antiplatelet therapy

**For citation:** Pizova NV. Antiplatelet therapy in the prevention of recurrent ischemic stroke. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-459>.

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Инсульт является частым неотложным состоянием, бремя которого ежегодно возрастает [1]. В 2019 г. было зарегистрировано 12,2 млн случаев инсульта, что делает его второй по значимости причиной смерти в мире и третьей по значимости причиной смерти и инвалидности вместе взятых. Ишемический инсульт (ИИ) является наиболее распространенным типом инсульта [2, 3]. Связанное с инсультом социально-экономическое бремя огромно. Так, в Великобритании совокупная стоимость инсульта, включая долгосрочное медицинское обслуживание, реабилитацию и потерю работы, оценивается в 25,6 млрд фунтов стерлингов в год [4].

ИИ является наиболее распространенным подтипом и составляет около 65% всех случаев инсульта в мире и до 87% всех случаев инсульта в странах с высоким уровнем дохода [5–7]. Инсульт является четвертой по значимости причиной смерти и самой распространенной причиной неврологической инвалидности у взрослых<sup>1</sup> [8]. Стандартизированная по возрасту частота инсульта и постинсультная смертность в последние десятилетия снизились с более благоприятными тенденциями в странах с высоким уровнем дохода [9–13]. Успехи в области первичной и вторичной профилактики, включая улучшение контроля факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), были названы вероятными причинами снижения частоты инсультов [14, 15]. Тем не менее по-прежнему существует значительный разрыв между контролем факторов риска в соответствии с рекомендациями и реальной профилактикой инсульта [16]. Лечение артериальной гипертензии (АГ), гиперхолестеринемии, сахарного диабета (СД), нарушений сердечного ритма, прекращение курения являются основой для снижения частоты повторных инсультов [17].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПОВТОРНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Несмотря на то что за последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс во вторичной профилактике инсульта, во всем мире существует определенный риск развития повторных инсультов. В недавно опубликованном метаанализе 26 исследований, рассматривающих частоту развития повторного инсульта (в период с 1997 по 2019 г.), было описано, что частота рецидивов инсульта варьирует от 5,7 до 51,3%. По данным этого метаанализа, частота рецидивов с учетом подтипов инсульта, согласно критериям TOAST, составила в течение одного года от 5,7 до 17,7%, двухлетняя частота рецидивов – в диапазоне от 9,5 до 21,3%, трехлетняя частота – от 8,8 до 36,5%, пятилетняя частота – в диапазоне от 14 до 26%, в течение 10 лет – 51,3% [18]. В другом исследовании показано, что частота рецидивов инсульта через 1, 2, 3, 5 и 10 лет после первого ИИ составляет 10,4, 16,1, 16,7, 14,8 и 12,9% соответственно [19].

По данным шведского регистра инсульта (Riksstroke), в 2010–2019 гг. среди пациентов  $\geq 18$  лет было зарегистрировано 201 316 случаев ИИ, в т. ч. 153 865 (76,4%) случаев первого в истории ИИ и 46 248 (23,0%) случаев повторного ИИ [5]. В проспективном когортном исследовании в Западной Норвегии были зарегистрированы рецидивы и смертность среди 1 872 пациентов, перенесших ИИ и ТИА, госпитализированных в инсультное отделение в период с июля 2007 г. по декабрь 2013 г. Во время наблюдения у 220 пациентов было выявлено 277 рецидивов ИИ или транзиторных ишемических атак (ТИА). Кумулятивная частота рецидивов составила 5,4% через 1 год, 11,3% – через 5 лет и 14,2% – в конце наблюдения [20].

Популяционное перекрестное исследование, проведенное во Франции (Дижон), показало увеличение частоты повторных инсультов в период с 1987–1994 гг. по 2009–2015 гг., в то время как тенденции к первому в истории инсульту были стабильными [21]. Напротив, недавний систематический обзор, посвященный индивидуальному риску рецидива ИИ, показал неизменную частоту рецидивов инсульта [18]. По сравнению с первым эпизодом ИИ пациенты с рецидивирующим ИИ, как правило, имеют худший неврологический статус, худший прогноз и более высокие показатели инвалидности [22]. Повторные инсульты значительно увеличивают смертность от всех причин [20].

## ПОДТИП ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И РИСК ПОВТОРНОГО ЭПИЗОДА

Что касается эпидемиологии рецидива инсульта, то вероятность варьирует в зависимости от нескольких факторов. Есть некоторые доказательства того, что подтип первичного инсульта, согласно критериям TOAST, оказывает влияние на риск развития повторного ИИ [23, 24]. Хотя это показано не во всех исследованиях [25], в основном из-за ограниченности объема выборки. Кардиоэмболические инсульты имеют наибольший риск рецидива, в то время как люди с лакунарным инсультом (окклюзией мелких сосудов) – меньший риск повторного инсульта [23]. C. Flach et al. проанализировали пациентов с первым в истории инсультом в период с 1995 по 2018 г. в Великобритании (n = 6052). Самый низкий риск повторного инсульта или смерти был при инсульте с окклюзией мелких сосудов и других известных причин (36% и 27% через 5 лет соответственно). При кардиоэмболических инсультах около половины первых рецидивов были однократными. В течение всего периода исследования наблюдалось повышение риска рецидива на 54% у лиц, имевших фибрилляцию предсердий [26]. По данным других исследований, кардиоэмболический инсульт также чаще всего ассоциировался с риском развития повторного инсульта по сравнению с остальными подтипами [27–30]. У пациентов, перенесших атеротромботический или кардиоэмболический ИИ повторные эпизоды соответствовали тому же подтипу ИИ [28, 29]. Однако это было обнаружено не во всех исследованиях [26].

<sup>1</sup> Stroke Association State of the nation: stroke statistics. 2018. Available at: [https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/state\\_of\\_the\\_nation\\_2018.pdf](https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/state_of_the_nation_2018.pdf).

Подтип повторного инсульта у пациентов, перенесших первичный лакунарный инсульт, был более вариабельным по сравнению с атеротромботическим и кардиоэмболическим инсультами [31]. Сообщалось о трехкратном снижении риска повторного инсульта у пациентов с первичным лакунарным инсультом по сравнению с другими подгруппами инсульта [27]. D.H. Shin et al. отметили, что в подгруппе лакунарного инсульта повторный симптоматический инсульт был либо лакунарный, либо атеротромботический [32]. В другом исследовании было выявлено, что в 35% случаев повторный лакунарный инсульт тоже был лакунарным [26], что подтверждают и другие авторы, которые показали, что за первичным лакунарным инсультом чаще всего следовал новый повторный лакунарный инсульт [28].

### МОДИФИЦИРУЕМЫЕ И НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПОВТОРНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Возраст индивидуума оказывает большое влияние на предрасположенность к повторному сосудистому событию, что было выяснено P.J. Modrego et al. [28], которые обнаружили положительную корреляцию между возрастом человека и вероятностью рецидива. По данным шведского регистра инсульта (Riksstroke), пациенты с повторным ИИ были старше (средний возраст – 80 лет, 72–86 лет) и чаще были мужчинами (54,3%), чем пациенты с первым ИИ (средний возраст – 77 лет; 51,7% мужчин) [5].

Пациентки с ИИ имеют более высокую частоту рецидивов, чем пациенты мужского пола, что согласуется с некоторыми предыдущими исследованиями рецидива ИИ [33, 34]. Однако в других исследованиях мужской пол и черная раса были идентифицированы как независимые факторы риска рецидива инсульта [35, 36].

Пациенты с повторным ИИ имели более высокую долю большинства факторов риска по сравнению с пациентами с первичным ИИ: АГ – 74,5% против 59,4% ( $p < 0,001$ ), СД – 27,3% против 20,6% ( $p < 0,001$ ), фибрилляция предсердий – 36,4% против 27,6% ( $p < 0,001$ ) и предыдущая ТИА – 14,2% против 7,4% ( $p < 0,001$ ). Кроме того, доля пациентов с двумя или более факторами риска была выше при повторном ИИ по сравнению с пациентами с первичным ИИ (55,2% против 40,1%,  $p < 0,001$ ) [5]. Этот результат согласуется с предыдущими исследованиями [37, 38]. Так, в исследовании в Западной Норвегии наличие АГ, предшествующий симптоматический инсульт, нейровизуализационные признаки перенесенных ранее инфарктов головного мозга на МРТ и возраст пациентов независимо ассоциировались с развитием повторного ИИ [20]. Курение [39] и злоупотребление алкоголем [40] также оказывают значительное влияние на риск развития повторного инсульта.

Повторный инсульт описан и в популяции пациентов молодого возраста. Так, по данным шведского регистра, среди 17 149 пациентов с ИИ в возрасте от 18 до 54 лет, которые прожили не менее 28 дней после первого ИИ в период с 1987 по 2006 г., у 2 432 (14,2%) был повторный

ИИ в течение четырех лет [41]. По результатам другого исследования с включением 1 395 пациентов (средний возраст  $38,50 \pm 6,318$  года), у 72 мужчин (6,5% мужчин) и 22 женщин (7,6% у женщин) наблюдался повторный ИИ. Однофакторный регрессионный анализ показал, что рецидив был связан с наличием дислипидемии, фибрилляции предсердий, курением и более высоким баллом по NIHSS при поступлении [42]. По нашим данным, среди 90 мужчин молодого возраста, выживших после первичного ИИ, повторные ИИ регистрировались в 30% случаев. Средний возраст на момент развития первичного ИИ составил  $39,9 \pm 5,3$ , при повторных ИИ –  $38,0 \pm 5,4$  года. При проведении КТ/МРТ головного мозга на момент госпитализации у пациентов с первичным ИИ «немые» очаги перенесенного ранее инсульта наблюдались в 7,9% случаев, у пациентов с повторным ИИ – в 33,3% случаев [43].

### ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ. АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в профилактике инсульта. Эти достижения включают в себя новые антитромботические средства, новые варианты лечения дислипидемии и новые методы хирургической профилактики инсульта. Кроме того, растет признание преимуществ других вмешательств, включая роль физической активности и изменения рациона питания. Несмотря на эти достижения, старение населения и высокая распространенность ключевых сосудистых факторов риска остаются серьезными проблемами бремени инсульта. Понимание риска последующего инсульта является важным фактором для реализации соответствующей стратегии вторичной профилактики. В январе 2018 г. Американская ассоциация по проблемам сердца (American Heart Association – АНА) и Американская ассоциация по лечению инсульта (American Stroke Association – АСА) обновили рекомендации по раннему ведению пациентов с острым ИИ, которые были опубликованы в журнале Stroke [44]. В 2016 г. рабочей группой Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) и других обществ по профилактике ССЗ в клинической практике был осуществлен 6-й пересмотр клинических рекомендаций по профилактике ССЗ в клинической практике. В рекомендациях были описаны факторы риска ССЗ и дана их оценка, разделы были посвящены стратегии вмешательства на индивидуальном уровне (коррекция факторов риска) и вопросам профилактики [45]. Систематические обзоры сообщают, что вторичные профилактические меры (антитромботическая, статиновая и антигипертензивная терапия) могут снизить риск вторичных сосудистых событий на 20–30% [46–49]. Рекомендуется оптимальная медикаментозная терапия, включающая антиагрегантную терапию, а также модификацию факторов риска [50].

Антитромбоцитарная терапия показана для снижения риска повторного инсульта после ИИ или ТИА. Было проведено значительное количество исследований,

изучающих эффективность различных антитромбоцитарных препаратов, двойной или тройной антитромбоцитарной терапии или использования антикоагулянтов. При рассмотрении оптимальной антитромботической стратегии первое, что необходимо сделать, это определить наиболее вероятную основную этиологию инсульта. У пациентов с инсультом, вызванным кардиоэмболическим источником высокого риска, таким как мерцательная аритмия, антикоагулянтная терапия является оптимальной стратегией. У пациентов с инсультом, возникшим на фоне симптоматического ипсилатерального экстракраниального стеноза сонной артерии, обсуждение антитромботической терапии происходит параллельно с рассмотрением реваскуляризации. У пациентов с некардиоэмболическим инсультом или ТИА без показаний к реваскуляризации показано использование антитромбоцитарной терапии с учетом риска развития последующего инсульта при условии низкого риска развития геморрагических осложнений. Антитромбоцитарная терапия рекомендована для снижения риска повторного ИИ. Выбор антитромбоцитарной терапии должен основываться на сроках, безопасности, эффективности, стоимости, характеристиках пациента и предпочтениях пациента.

Антиагреганты ингибируют агрегацию тромбоцитов и снижают риск развития ИИ или ТИА [51]. Аспирин, клопидогрел, дипиридамола, дипиридамола/аспирина, цилостазол и тикагрелор являются широко используемыми антиагрегантами. В последние годы в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях, кохрэнских систематических обзорах и метаанализах оценивали эффективность и безопасность антитромбоцитарной терапии для вторичной профилактики инсульта [52–58]. В связи со сложностью этиологии инсульта и разнообразными механизмами действия антиагрегантов очень важно подобрать оптимальную антитромбоцитарную терапию в реальной практике. К наиболее часто используемым антиагрегантам во всем мире относятся аспирин, клопидогрел и дипиридамола [59]. Все они имеют доказательства высокого уровня в отношении предотвращения рецидива инсульта.

Аспирин является наиболее широко изученным антиагрегантным средством, которое используется при острой фазе и вторичной профилактики ИИ как самостоятельно, так и в комбинированной терапии с другими антиагрегантами [56]. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность аспирина в качестве вторичного профилактического средства после ИИ или ТИА [60, 61].

Клопидогрел также лицензирован для лечения ИИ как в острой фазе, так и для длительной вторичной профилактики. Клопидогрел в дозе 300 или 600 мг рекомендуется в качестве лечения острых состояний [62, 63], затем следует назначать по 75 мг в сутки в течение длительного времени [64].

Дипиридамола является антиагрегантным препаратом, который подавляет фосфодиэстеразу и усиливает снижение агрегации тромбоцитов, связанное с действием простаглицлина, и обладает множественными механизмами действия: антитромбоцитарными и антиоксидантными

эффектами, усиливает NO-опосредованные пути, обладает противовоспалительными свойствами [65, 66]. По результатам метаанализа с оценкой эффективности 7 лекарственных препаратов (аспирин, аспирин плюс дипиридамола, аспирин плюс клопидогрел, аспирин плюс варфарин, цилостазол, варфарин и тиклопидин) при церебральном инфаркте было показано, что аспирин плюс дипиридамола оказались наиболее эффективными лечением, в то время как аспирин плюс клопидогрел показали наименьшую эффективность [67]. В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях и метаанализах было показано, что дипиридамола снижает риск дальнейших сосудистых событий у пациентов с ИИ в анамнезе [68–73]. Сочетание дипиридамолла с низкими дозами аспирина является более эффективным, чем при приеме препаратов по отдельности [72]. Так, при сравнении дипиридамолла и аспирина с клопидогрелом в рамках вторичной профилактики сосудистых событий после инсульта недавно проведенное в Великобритании одноцентровое исследование показало, что в первый год после инсульта терапия дипиридамолом и аспирином оказывает больший эффект в снижении дальнейших сосудистых событий (объем исследования  $n = 3572$ ) [70].

Курантил является одним из препаратов на российском рынке, действующим веществом которого является дипиридамола<sup>2</sup>. Препарат является вазодилатором миотропного действия и оказывает тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию. Показания к применению препарата в неврологической практике включают лечение и профилактику нарушений мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, профилактику артериальных и венозных тромбозов и их осложнений, тромбоэмболий после операции протезирования клапанов сердца, в составе комплексной терапии при любых нарушениях микроциркуляции. По данным недавно проведенного двухэтапного исследования среди 2 900 пациентов с инсультом на I этапе и 750 пациентов на II этапе было отмечено, что использование препарата Курантил® N 75 статистически значимо повышало эффективность вторичной профилактики инсультов, также его применение оказалось наиболее эффективным у пациентов с АГ и СД. Применение препарата Курантил® N 75 статистически значимо повышало эффективность реабилитации пациентов, перенесших инсульт, улучшая степень восстановления двигательных, чувствительных и других неврологических функций пациентов, а также уровень их социально-бытовой адаптации и качества жизни [74].

В настоящее время показано, что однокомпонентная антитромбоцитарная терапия аспирином, аспирином/дипиридамолом с пролонгированным высвобождением или клопидогрелом снижает риск рецидива ИИ у пациентов с некардиоэмболическим ИИ или ТИА. В то же время отмечено, что двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелом или тикагрелором в течение 21–30 дней более эффективна, чем однокомпонентная антитромбоцитарная терапия у пациентов с острым

<sup>2</sup> [https://www.vidal.ru/drugs/curantyl\\_n\\_75\\_35270?ysclid=loclq8op855378114](https://www.vidal.ru/drugs/curantyl_n_75_35270?ysclid=loclq8op855378114).

некардиоэмболическим ИИ или ТИА высокого риска. Однако длительное применение двойной антитромбоцитарной терапии связано с более высоким риском кровотечения без снижения частоты рецидивов инсульта по сравнению с однокомпонентной антитромбоцитарной терапией [75].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инсульт является второй по распространенности причиной смерти во всем мире и одной из ведущих причин длительной нетрудоспособности во всем мире. Хотя уровень смертности от инсульта снижается, считается, что до 50% смертей после перенесенного инсульта связаны с плохим контролем над модифицируемыми факторами риска. Повторный ИИ остается проблемой даже при улучшении нейровизуализации, адекватном лечении острого инсульта и использовании вторичной профилактики. Последствием повторного ИИ является более

обширное поражение головного мозга, приводящее к дополнительной физической и когнитивной инвалидности и оказывающее значительное влияние на социальные последствия. Самая высокая частота рецидивов ИИ наблюдается при кардиоэмболическом и атеротромботическом подтипах ИИ. Подтип инсульта с окклюзией мелких сосудов имеет самую низкую частоту рецидивов. АГ, СД, курение, фибрилляция предсердий, злоупотребление алкоголем, предшествующее цереброваскулярное событие и повышенная тяжесть инсульта остаются независимыми факторами риска развития повторного инсульта. Это свидетельствует о важности картирования факторов риска ССЗ и проведения вторичной профилактики. Современные рекомендации поддерживают применение антитромбоцитарной терапии у пациентов с некардиоэмболическим ИИ или ТИА.



Поступила / Received 07.11.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 23.11.2023  
Принята в печать / Accepted 28.11.2023

## Список литературы / References

- Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol.* 2018;38(2):208–211. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649503>.
- Feske SK. Ischemic Stroke. *Am J Med.* 2021;134(12):1457–1464. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.027>.
- Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0).
- Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol.* 2020;20(4):304–316. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002557>.
- Drescher C, Buchwald F, Ullberg T, Pihlgård M, Norrving B, Petersson J. Epidemiology of First and Recurrent Ischemic Stroke in Sweden 2010–2019: A Riksstroke Study. *Neuroepidemiology.* 2022;56(6):433–442. <https://doi.org/10.1159/000527373>.
- Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL. Global, regional and country-specific burden of ischaemic stroke, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017. *Neuroepidemiology.* 2020;54(2):171–179. <https://doi.org/10.1159/000506396>.
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):e254–e743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>.
- Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459–480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X).
- Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009;8(4):355–369. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70025-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70025-0).
- Rosengren A, Giang KW, Lappas G, Jern C, Toren K, Björck L. Twenty-four-year trends in the incidence of ischemic stroke in Sweden from 1987 to 2010. *Stroke.* 2013;44(9):2388–2393. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001170>.
- Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):439–458. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30034-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30034-1).
- Li L, Scott CA, Rothwell PM, Oxford Vascular S. Trends in stroke incidence in high-income countries in the 21st century: population-based study and systematic review. *Stroke.* 2020;51(5):1372–1380. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028484>.
- Yafasova A, Fosbol EL, Christiansen MN, Vinding NE, Andersson C, Kruuse C et al. Time trends in incidence, comorbidity, and mortality of ischemic stroke in Denmark (1996–2016). *Neurology.* 2020;95(17):e2343–e2353. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010647>.
- Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet.* 2004;363(9425):1925–1933. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16405-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16405-2).
- Vangen-Lonne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, Lochen ML, Njølstad I, Mathiesen EB. Declining incidence of ischemic stroke: what is the impact of changing risk factors? The tromsø study 1995 to 2012. *Stroke.* 2017;48(3):544–550. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014377>.
- Boehme C, Toell T, Mayer-Suess L, Domig L, Pechlaner R, Willeit K et al. The dimension of preventable stroke in a large representative patient cohort. *Neurology.* 2019;93(23):e2121–e2132. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008573>.
- Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res.* 2017;120(3):472–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>.
- Kolmos M, Christoffersen L, Kruuse C. Recurrent Ischemic Stroke – A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(8):105935. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105935>.
- Lin B, Zhang Z, Mei Y, Wang C, Xu H, Liu L, Wang W. Cumulative risk of stroke recurrence over the last 10 years: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2021;42(1):61–71. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04797-5>.
- Khanevski AN, Bjerkeim AT, Novotny V, Naess H, Thomassen L, Logallo N, Kvistad CE. Recurrent ischemic stroke: Incidence, predictors, and impact on mortality. *Acta Neurol Scand.* 2019;140(1):3–8. <https://doi.org/10.1111/ane.13093>.
- Bejot Y, Bailly H, Graber M, Garnier L, Laville A, Dubourget L et al. Impact of the ageing population on the burden of stroke: the Dijon Stroke Registry. *Neuroepidemiology.* 2019;52(1–2):78–85. <https://doi.org/10.1159/000492820>.
- Li F, Wang Y, Du Y, Hu T, Wu Y. Correlation of the middle cerebral artery atherosclerotic plaque characteristics with ischemic stroke recurrence: a vessel wall magnetic resonance imaging study. *Aging (Albany NY).* 2023;15(15):7844–7852. <https://doi.org/10.18632/aging.204950>.
- Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WJ Jr, Manolio TA, Heckbert SR, Lefkowitz D et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology.* 2005;65(6):835–842. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000176058.09848.bb>.
- Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology.* 2004;62(4):569–573. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000110311.019970.83>.
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundorfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke.* 2001;32(12):2735–2740. <https://doi.org/10.1161/hs1201.100209>.
- Flach C, Muruet W, Wolfe CDA, Bhalla A, Douiri A. Risk and Secondary Prevention of Stroke Recurrence: A Population-Based Cohort Study. *Stroke.* 2020;51(8):2435–2444. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.028992>.
- Kang K, Park TH, Kim N, Jang MU, Park SS, Park JM et al. Recurrent stroke, myocardial infarction, and major vascular events during the first year after

- acute ischemic stroke: the multicenter prospective observational study about recurrence and its determinants after acute ischemic stroke I. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:656–664. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.036>.
28. Modrego PJ, Mainar R, Turull L. Recurrence and survival after first-ever stroke in the area of Bajo Aragon, Spain. A prospective cohort study. *J Neurol Sci*. 2004;224(1–2):49–55. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.06.002>.
  29. Hata J, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Tanaka K et al. Ten year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(3):368–372. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.038166>.
  30. Saber H, Thrift AG, Kapral MK, Shoamanesh A, Amiri A, Farzadfar MT et al. Incidence, recurrence, and long-term survival of ischemic stroke subtypes: a population-based study in the Middle East. *Int J Stroke*. 2017;12(8):835–843. <https://doi.org/10.1177/1747493016684843>.
  31. Soda T, Nakayasu H, Maeda M, Kusumi M, Kowa H, Awaki E et al. Stroke recurrence within the first year following cerebral infarction – Tottori university lacunar infarction prognosis study (TULIPS). *Acta Neurol Scand*. 2004;110(6):343–349. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00290.x>.
  32. Shin DH, Lee PH, Bang OY. Mechanisms of recurrence in subtypes of ischemic stroke: a hospital-based follow-up study. *Arch Neurol*. 2005;62(8):1232–1237. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.8.1232>.
  33. Turan TN, Zaidat OO, Gronseth GS, Chimowitz MI, Culebras A, Furlan AJ et al. Stroke Prevention in Symptomatic Large Artery Intracranial Atherosclerosis Practice Advisory: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2022;98(12):486–498. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200030>.
  34. Li S, Song X, Hu Q, Zhao J, Du H, Yan Y et al. Association of Plaque Features with Infarct Patterns in Patients with Acutely Symptomatic Middle Cerebral Artery Atherosclerotic Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(5):105724. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105724>.
  35. Qiao Y, Anwar Z, Intrapirromkul J, Liu L, Zeiler SR, Leigh R et al. Patterns and Implications of Intracranial Arterial Remodeling in Stroke Patients. *Stroke*. 2016;47(2):434–440. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009955>.
  36. Ran Y, Wang Y, Zhu M, Wu X, Malhotra A, Lei X et al. Higher Plaque Burden of Middle Cerebral Artery Is Associated With Recurrent Ischemic Stroke: A Quantitative Magnetic Resonance Imaging Study. *Stroke*. 2020;51(2):659–662. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028405>.
  37. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology*. 1997;48(4):891–895. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9109873>.
  38. Moersch-Rasmussen A, Nacu A, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Naess H. Recurrent ischemic stroke is associated with the burden of risk factors. *Acta Neurol Scand*. 2016;133(4):289–294. <https://doi.org/10.1111/ane.12457>.
  39. Chen J, Li S, Zheng K, Wang H, Xie Y, Xu P et al. Impact of Smoking Status on Stroke Recurrence. *J Am Hear Assoc*. 2019;8(8):e011696. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011696>.
  40. Reynolds K, Lewis B, Nolen JDL, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol Consumption and Risk of Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2003;289(5):579–588. <https://doi.org/10.1001/jama.289.5.579>.
  41. Giang KW, Björck L, Ståhl CH, Nielsen S, Sandström TZ, Jern C et al. Trends in risk of recurrence after the first ischemic stroke in adults younger than 55 years of age in Sweden. *Int J Stroke*. 2016;11(1):52–61. <https://doi.org/10.1177/1747493015607519>.
  42. Li F, Yang L, Yang R, Xu W, Chen FP, Li N, Zhang JB. Ischemic Stroke in Young Adults of Northern China: Characteristics and Risk Factors for Recurrence. *Eur Neurol*. 2017;77(3–4):115–122. <https://doi.org/10.1159/000455093>.
  43. Пизов НА, Пизова НВ. Основные факторы риска и особенности ишемических инсультов у мужчин молодого возраста (по данным Ярославской области). *Медицинский алфавит*. 2017;1(2):28–32. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/19/19>.
  44. Pizov NA, Pizova NV. Main risk factors and characteristics of ischemic strokes in young men (according to Yaroslavl Region data). *Medical Alphabet*. 2017;1(2):28–32. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/19/19>.
  45. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):46–99. <https://doi.org/10.1161/str.0000000000000163>.
  46. Федин АИ, Бадалян КР. Обзор клинических рекомендаций лечения и профилактики ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8-2):95–100. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908295>.
  47. Fedin AI, Badalyan KR. Review of clinical guidelines for the treatment and prevention of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(8-2):95–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908295>.
  48. Lakhan SE, Sapko MT. Blood pressure lowering treatment for preventing stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Med*. 2009;2(1):30. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-2-30>.
  49. Sandercock PAG, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):CD000024. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000024>.
  50. Chroinin DN, Asplund K, Åsberg S, Callaly E, Cuadrado-Godia E, Diez-Tejedor E et al. Statin therapy and outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(2):448–456. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.668277>.
  51. 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(7329):71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>.
  52. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–2236. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024>.
  53. Del Brutto VJ, Chaturvedi S, Diener H-C, Romano JG, Sacco RL. Antithrombotic therapy to prevent recurrent strokes in ischemic cerebrovascular disease: JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(6):786–803. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.039>.
  54. Kwok CS, Shoamanesh A, Copley HC, Myint PK, Loke YK, Benavente OR. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials. *Stroke*. 2015;46(4):1014–1023. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008422>.
  55. Sudlow CL, Mason G, Maurice JB, Wedderburn CJ, Hankey GJ. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(4):CD001246. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001246.pub2>.
  56. Sandercock PAG, Counsell C, Tseng M-C, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(3):CD000029. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000029.pub3>.
  57. Kheiri B, Osman M, Abdalla A, Haykal T, Swaid B, Ahmed S et al. Clopidogrel and aspirin after ischemic stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47(2):233–247. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1786-z>.
  58. Naqvi IA, Kamal AK, Rehman H. Multiple versus fewer antiplatelet agents for preventing early recurrence after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD009716. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009716.pub2>.
  59. Trifan G, Gorelick PB, Testai FD. Efficacy and safety of using dual versus monotherapy antiplatelet treatment in secondary stroke prevention: systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Circulation*. 2021;143(25):2441–2453. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053782>.
  60. Brown DL, Levine DA, Albright K, Kapral MK, Leung LY, Reeves MJ et al. Benefits and risks of dual versus single antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: a systematic review for the 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2021;52(7):e468–e479. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000377>.
  61. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344–e418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.
  62. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–1860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1).
  63. Hackam DG, Spence JD. Antiplatelet therapy in ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2019;50(3):773–778. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023954>.
  64. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379(3):215–225. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1800410>.
  65. Shaban A, Monlezun DJ, Rincon N, Tiu J, Valmoría M, Martin-Schild S. Safety and efficacy of acute clopidogrel load in patients with moderate and severe ischemic strokes. *Stroke Res Treat*. 2016;2016:8915764. <https://doi.org/10.1155/2016/8915764>.
  66. 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(9431):331–337. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16721-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16721-4).
  67. Harker LA, Kadatz RA. Mechanism of action of dipyridamole. *Thromb Res Suppl*. 1983;4:39–46. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(83\)90356-0](https://doi.org/10.1016/0049-3848(83)90356-0).

66. Пизова НВ. Эффекты дипиридамола и его применение в неврологии. *Медицинский совет*. 2021;(19):41–48. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-41-48>.  
Pizova NV. Effects of dipyridamole and its use in neurology. *Meditinskiy Sovet*. 2021;(19):41–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-41-48>.
67. Zhang JJ, Liu X. Aspirin plus dipyridamole has the highest surface under the cumulative ranking curves (SUCRA) values in terms of mortality, intracranial hemorrhage, and adverse event rate among 7 drug therapies in the treatment of cerebral infarction. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(13):e0123. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010123>.
68. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WL et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1238–1251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805002>.
69. Halkes PH, Gray LJ, Bath PM, Diener H-C, Guiraud-Chaumeil B, Yatsu FM, Algra A. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(11):1218–1223. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.143875>.
70. Barlas RS, Loke YK, Mamas MA, Bettencourt-Silva JN, Ford I, Clark AB et al. Effect of antiplatelet therapy (aspirin + dipyridamole versus clopidogrel) on mortality outcome in ischemic stroke. *Am J Cardiol*. 2018;122(6):1085–1090. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.05.043>.
71. 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(1-2):1–13. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(96\)00308-5](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(96)00308-5).
72. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;18(3):CD001820. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001820.pub3>.
73. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WL et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):875–884. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70198-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70198-4).
74. Ковальчук ВВ. Вторичная профилактика инсультов как неотъемлемая часть общего реабилитационного процесса. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;(19):52–61. Режим доступа: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_29463291\\_67901742.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29463291_67901742.pdf).
75. Kovalchuk VV. Secondary prevention of strokes as an integral part of the overall rehabilitation process. *Effective Pharmacotherapy*. 2017;(19):52–61. (In Russ.) Available at: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_29463291\\_67901742.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29463291_67901742.pdf).
76. Shah J, Liu S, Yu W. Contemporary antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: a narrative review of current literature and guidelines. *Stroke Vasc Neurol*. 2022;7(5):406–414. <https://doi.org/10.1136/svn-2021-001166>.

#### Информация об авторе:

**Пизова Наталья Вячеславовна**, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)

#### Information about the author:

**Nataliia V. Pizova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)