

Повторный ишемический инсульт и его профилактика

Н.В. Пизова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

А.В. Пизов², <https://orcid.org/0000-0002-0522-675X>, avpizov@yandex.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1

Резюме

Инсульт является 2–3-й по частоте причиной смертности в мире. Риск инсульта гораздо выше у людей, уже перенесших инсульт. Пациенты, пережившие ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеют повышенный риск повторного инсульта в период от нескольких дней или недель до нескольких лет после первоначального события. К факторам риска ишемического инсульта относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия и др. Самая высокая частота развития повторных инсультов наблюдается при атеросклерозе крупных артерий (атеротромботический инсульт) и кардиоэмболическом инсульте, при этом повторный инсульт чаще всего относится к тому же подтипу. Более низкая частота рецидивов отмечена при лакунарном инсульте, при котором повторный инсульт может иметь отличный от первичного подтип. При развитии повторного инсульта неврологические повреждения обычно более тяжелые, с ними труднее справиться. Пациенты с повторным инсультом имеют более высокий уровень смертности, чем пациенты с первичным инсультом. Вторичная профилактика имеет решающее значение для снижения частоты рецидивов ишемического инсульта. Выявление всех факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний важно для проведения вторичной профилактики. Изменения в образе жизни, включая отказ от табака, снижение употребления алкоголя и увеличение физической активности, также важны при ведении пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе. Оптимальные медикаментозные профилактические стратегии должны относиться к конкретному подтипу инсульта. Анти тромботическая терапия рекомендована для снижения риска повторного ишемического инсульта, а ее выбор должен основываться на сроках лечения, безопасности, эффективности, стоимости препарата, характеристиках и предпочтениях пациента.

Ключевые слова: атеротромботический инсульт, лакунарный инсульт, кардиоэмболический инсульт, повторный инсульт, эпидемиология, факторы риска, вторичная профилактика, анти тромботическая терапия, дипиридамол

Для цитирования: Пизова НВ, Пизов АВ. Повторный ишемический инсульт и его профилактика. *Медицинский совет.* 2024;18(12):8–14. <https://doi.org/10.21518/ms2024-261>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Repeated ischemic stroke and its prevention

Nataliia V. Pizova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

Aleksandr V. Pizov², <https://orcid.org/0000-0002-0522-675X>, avpizov@yandex.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky; 108/1, Respublikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

Stroke is the world's 2nd – 3rd leading cause of death and mortality. The risk of stroke is much greater for survivors of stroke. Survivors of a transient ischemic attack (TIA) or ischemic stroke are at higher risk of recurrent stroke during the interval between a few days or weeks and several years after the first event. Risk factors for ischemic stroke include hypertension, diabetes, hyperlipidemia, etc. The highest rate of recurrent stroke is observed in large artery atherosclerosis (atherothrombotic stroke) and cardioembolic stroke, while a recurrent stroke most often relates to the same subtype. A lacunar stroke is noted to have a lower recurrence rate, and a recurrent stroke may have a subtype that is different from the first one. In a recurrent stroke, neurological damage is usually more severe and harder to deal with. Patients with recurrent stroke have a higher mortality rate compared with patients with the first stroke. Secondary prevention is crucial to reduce recurrent ischemic stroke rates. To identify CVD risk factors is the initial priority when focusing efforts on secondary prevention. Lifestyle modifications, including tobacco cessation, decreased alcohol use, and increased physical activity, are also important in the management of patients with a history of stroke or transient ischemic attack. Optimal pharmacotherapeutic preventive strategies should be tailored to the specific stroke subtype. Antiplatelet therapy is recommended to reduce the risk of recurrent ischemic stroke, and its choice should be based on treatment duration, safety, efficacy, the cost of the drug, and patient characteristics and preferences.

Keywords: atherothrombotic stroke, lacunar stroke, cardioembolic stroke, recurrent stroke, epidemiology, risk factors, secondary prevention, antiplatelet therapy, dipyrindamole

For citation: Pizova NV, Pizov AV. Repeated ischemic stroke and its prevention. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(12):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-261>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

За последние 50 лет в странах с высоким уровнем дохода значительно снизились заболеваемость инсультом и постинсультная смертность, главным образом из-за изменений в факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний и совершенствования лечения инсульта. Несмотря на прогресс и тенденции к снижению, рецидивы инсульта по-прежнему часты. Повторный ишемический инсульт (ИИ) остается проблемой даже при улучшении нейровизуализации, лечении острого инсульта и использовании вторичной профилактики [1]. Последствиями повторного ИИ являются более обширные поражения головного мозга, приводящие к дополнительным физическим и когнитивным нарушениям и влекущие значительные социальные последствия. Процесс восстановления и конечный функциональный исход повторного ИИ очень гетерогенны, что связано с разнообразной этиологией и сосудистым механизмом, лежащим в основе определенного подтипа инсульта.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота повторного ИИ колеблется от 5,7 до 51,3% [1]. В табл. 1 представлены результаты проспективных обсервационных когортных и ретроспективных регистровых исследований о частоте повторных ИИ в различных странах.

Пациенты, выжившие после первого ИИ, подвержены повышенному риску рецидива, причем примерно половина повторных инсультов происходит в течение первых нескольких дней и недель после первоначального события [16, 17]. По данным недавно опубликованного обзора (37 исследований с участием 1 075 014 пациентов, перенесших инсульт), совокупная частота рецидивов инсульта составила 7,7% через 3 мес., 9,5% – через 6 мес., 10,4% – через 1 год, 16,1% – через 2 года, 16,7% – через 3 года, 14,8% – через 5 лет, 12,9% – через 10 лет и 39,7% – через 12 лет после первичного инсульта [18]. В недавнем исследовании сообщалось, что для ИИ одно- и десятилетние риски смертности от всех причин после первого инсульта составляли 17 и 56% соответственно, в то время как соответствующие значения после повторного инсульта составляли 25 и 70% соответственно [19]. Риск повторного инсульта тесно связан с основной патофизиологией ИИ.

ФАКТОРЫ РИСКА

Значимые факторы риска инсульта в целом хорошо известны. Сообщалось о многочисленных предикторах, повышающих риск рецидива инсульта, включая:

- мужской пол,
- возраст,
- сахарный диабет (СД),
- этиологический подтип инсульта,

● **Таблица 1.** Частота повторных ишемических инсультов в различных странах

● **Table 1.** Incidence of ischemic stroke recurrence in different countries

Авторы	Страна	Год	Период исследования	Группа исследования с первым ИИ			Наблюдение, годы	Частота повторных ИИ, %
				Объем выборки	Средний возраст, лет	Мужчины, %		
P.L. Kolominsky-Rabas et al. [2]	Германия	2001	1994–1998	531	73 ± 12,9	42	2	11,5
H. Hénon et al. [3]	Франция	2003	1995–1999	202	75	48	3	14,4
P.J. Modrego et al. [4]	Испания	2004	1997–2001	425	75,4 ± 9	59,8	1, 5	1 год – 9,5; 5 лет – 26
D.H. Shin et al. [5]	Южная Корея	2005	2000–2003	901	62 ± 11	59	2	9,5
J. Hata et al. [6]	Япония	2005	1961–1993	410	73,9 ± 10	49	1, 5, 10	1 год – 12,8; 5 лет – 35,3; 10 лет – 51,3
Y. Wang et al. [7]	Китай	2013	Нет данных	11 560	66 ± 12,3	57,8	1	17,7
N.L. Cabral et al. [8]	Бразилия	2015	2009–2013	407	63 ± 16	Нет данных	3	8,6
E. Kumral et al. [9]	Турция	2015	1998–2009	9522	65 ± 12	57	5	22,9
K. Kang et al. [10]	Корея	2016	2010–2013	9687	70 ± 13	58,7	1	5,7
H. Saber et al. [11]	США	2017	2006–2007	512	65 ± 14	51,6	5	14,3
M.C. Lange et al. [12]	Бразилия	2018	2012–2015	359	64,6 ± 13	50,7	1,8	13,4
A.T. Bjerkreim et al. [13]	Норвегия	2019	2007–2012	1303	72 ± 12,8	54	5	14
Z.X. Huang et al. [14]	Китай	2019	Нет данных	421	65	69,4	1	13,5
V. Rücker et al. [15]	Германия	2020	1996–2015	3346	74 ± 13	46,8	20 (с интервалом в 5 лет)	20,1 (совокупный 5-летний риск)

- распределение инфарктов головного мозга,
- транзиторные ишемические атаки (ТИА) в анамнезе,
- фибрилляцию предсердий,
- артериальную гипертензию (АГ) [20].

АГ обычно считается единственным наиболее важным фактором риска первого инсульта, но ее роль в риске рецидива не ясна. В некоторых исследованиях сообщалось об этой связи [21, 22], в то время как другие исследования показали, что СД, ишемическая болезнь сердца и фибрилляция предсердий являются самыми сильными факторами риска повторного инсульта [23, 24]. СД занимает второе место среди факторов риска повторного инсульта. Показана связь повторного инсульта и СД, и отмечено, что плохой контроль гликемии связан с рецидивом инсульта [25, 26]. Факторы образа жизни, такие как курение, недостаток сна, плохое питание и недостаточная физическая активность, также связаны с повышенным риском рецидива инсульта [1, 27]. Кроме того, пациенты с ИИ в анамнезе с высокими показателями по шкале инсульта Национального института здравоохранения (NIHSS) и высокими баллами по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) на момент выписки подвержены повышенному риску развития повторного инсульта [1].

В настоящее время отмечается рост заболеваемости инсультом среди взрослых моложе 55 лет [28, 29]. Это объясняется распространенностью традиционных сосудистых факторов риска, т. е. гипертонии, СД, гиперлипидемии, курения, ожирения, низкой физической активности, злоупотребления алкоголем и ишемической болезни сердца [30–32]. Пациенты молодого возраста, трудоспособные подвержены высокому риску развития повторного ИИ (табл. 2).

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОВТОРНЫХ ИНСУЛЬТОВ

Как показано во многих исследованиях, после первого ИИ большинство повторных инсультов также были ИИ [41, 42]. После первого нелакунарного инфаркта

80% повторных инсультов были нелакунарными инфарктами (городские – 78%, сельские – 82%), 10% – лакунарным инфарктом (ЛИ) и 7% – внутримозговым кровоизлиянием. Так, по данным Y. Chen et al., после ЛИ 47% повторных инсультов были ЛИ, 48% – нелакунарными инфарктами и 3% – внутримозговыми кровоизлияниями [41]. Схожие результаты были получены в другом исследовании, проведенном в 564 центрах (Европа – 59%; Азия – 22%; Северная Америка – 11%; Латинская Америка – 4%), в котором приняли участие 5390 пациентов (средний возраст – 64,2 года, мужчины – 63,1%). Повторные ИИ наблюдались у 384 участников (97,7% ИИ), и наиболее распространенным подтипом была неустановленная причина (66,8%), за ней следовали кардиоэмболия (9,4%), атеросклероз крупных артерий (8,3%) и окклюзия мелких сосудов (6,4%) [43].

Этиологический подтип первого инсульта является важным фактором, который прогнозирует повторный эпизод инсульта, при этом атеротромботический инсульт (АТИ) и кардиоэмболия имеют повышенный риск рецидива, тогда как ЛИ имеет более низкий риск рецидива [1, 44]. Повторный инсульт у пациентов с первичным АТИ и кардиоэмболией часто был инсультом того же подтипа [4, 6, 9], однако это было обнаружено не во всех исследованиях [45]. Подтип повторного ЛИ был более вариабельным по сравнению с АТИ и кардиоэмболией [46]. В одном исследовании выявлено, что у пациентов с первичным ЛИ повторный инсульт был либо ЛИ, либо АТИ [5]. В другом исследовании отмечено, что только у 35% пациентов с первичным ЛИ в последующем также развивался повторный ЛИ [45]. Сообщалось о трехкратном снижении риска повторного инсульта у пациентов с ЛИ по сравнению с другими подтипами инсульта [47]. В то же время, если рассмотреть результаты исследований, где учитываются обнаруживаемые при магнитно-резонансной томографии «немые» инсульты у пациентов с ЛИ, то частота повторных инсультов может быть сходной с таковой при других подтипах [47, 48].

- **Таблица 2.** Результаты когортных исследований повторных ишемических инсультов у лиц в возрасте 15–50 лет
- **Table 2.** Results of cohort studies on recurrent ischemic strokes in people aged 15 to 50 years

Авторы	Страна	Год	Объем выборки	Частота повторных ИИ, %	Возраст, лет	Факторы риска
R.M. Arntz et al. [33]	Нидерланды	2016	656	10,2	18–50	СД, АГ, курение, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе
S. Mustanoja et al. [34]	Финляндия	2016	1004	14,1	15–49	АГ
L. M'barek et al. [35]	Тунис	2021	270	36,2	18–50	АГ, СД, сердечная недостаточность, семейный анамнез инсульта, высокий балл по NIHSS первичного инсульта
J. Putaala et al. [36]	Финляндия	2010	807	8,9	15–49	СД
F. Li et al. [37]	Китай	2017	1395	6,7	18–45	ФП, курение, высокий балл по NIHSS первичного инсульта
M. Zhao et al. [38]	Китай	2017	121	7,4	18–45	СД
K. Yuan et al. [39]	Китай	2020	604	13,1	18–49	АГ, СД, курение
P. Divišová et al. [40]	Чехия	2020	208	3,4	18–50	Ожирение

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ФП – фибрилляция предсердий.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Профилактика повторного ИИ, как правило, включает несколько медикаментозных и, возможно, хирургических методов лечения с общей целью снижения риска рецидива ИИ. Вторичная профилактика инсульта отличается от первичной тем, что она требует внимания к клиническим особенностям первичного инсульта, таким как его тип, механизм развития и распознавание любых сопутствующих заболеваний. Подходы к профилактике начинаются с определения наиболее вероятного возможного механизма первичного инсульта и оптимизации связанных с ним модифицируемых факторов риска, управление которыми является многогранным процессом и, как правило, включает как модификацию образа жизни, такую как обеспечение должного уровня физических нагрузок, отказ от курения и избыточного потребления алкоголя, так и прием гиполипидемических препаратов, контроль уровня артериального давления и гликемии, прием антитромботических препаратов [49]. В многочисленных обзорах отмечено, что проведение вторичной профилактики (антитромботическая, статиновая и антигипертензивная терапия) может снизить риск развития вторичных сосудистых событий на 20–30% [50–53].

При рассмотрении оптимальной антитромботической стратегии в первую очередь необходимо 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 без показаний к реваскуляризации, вероятно, полезно использовать антитромбоцитарную терапию [54].

Антитромбоцитарные препараты уменьшают риск развития повторных инсультов, снижают уровень смертности в остром периоде и в долгосрочной перспективе. Поэтому рассмотрение вопроса о назначении этих препаратов краткосрочным или длительным курсом является важным этапом вторичной профилактики инсульта [55]. К наиболее часто используемым антиагрегантам во всем мире относятся ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел, дипиридамола, цилостазол и тикагрелор [56]. Все они имеют доказательства высокого уровня в отношении предотвращения рецидива инсульта. АСК является наиболее широко изученным антиагрегантным средством, которое используется как самостоятельно, так и в комбинации с другими антиагрегантами [57]. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность АСК в острой фазе ИИ [58]. Также показана ее эффективность в качестве средства вторичной профилактики ИИ [59]. Клопидогрел является антиагрегантом тиенопиридина второго поколения. Он показан при лечении ИИ как в острой фазе, если известно, что у пациентов имеется

непереносимость аспирина, так и в качестве длительной вторичной профилактики [60–62].

Дипиридамола является антиагрегантным препаратом, который, как было показано, обладает множественными механизмами действия, в том числе ингибирует цАМФ-фосфодиэстеразы (цАМФ – циклический аденозинмонофосфат), блокирует обратный захват и расщепление аденозина тромбоцитами, а также усиливает биосинтез PGI₂ (простациклин, простагландин I₂) [63]. По результатам рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов применения дипиридамола в качестве средства вторичной профилактики выявлено, что препарат снижает риск повторных инсультов [64–69]. Несколько исследований показали, что дипиридамола сам по себе может снизить частоту сосудистых событий у пациентов, которые ранее перенесли ИИ [70, 71], но в сочетании с низкими дозами АСК этот эффект больше, чем при приеме препаратов по отдельности [68].

Одним из первых было Европейское исследование по профилактике инсульта (ESPS), в котором пациентов с инсультом или ТИА рандомизировали для лечения АСК/дипиридамолом (325/75 мг) или плацебо 3 раза в день [72]. Группа, которая получала АСК/дипиридамола, ассоциировалась со снижением относительного риска инсульта и смерти на 33%. В исследовании ESPS-2 пациентов с ТИА или ИИ рандомизировали в группы АСК/дипиридамола или плацебо для лечения АСК в дозе 25 мг 2 раза в день, дипиридамолом – 200 мг 2 раза в день [67]. По сравнению с плацебо, в группах, получающих профилактическое лечение, относительный риск инсульта был значительно снижен – на 18, 16 и 37% соответственно, что свидетельствует о синергетическом эффекте от комбинированной терапии.

Клиническое исследование PROfESS было проведено для оценки эффективности различных стратегий вторичной профилактики ИИ [64]. В нем приняли участие 20 332 пациента, средняя длительность наблюдения составила 2,5 года. При сравнении эффективности комбинации АСК (50 мг/сут) и дипиридамола (назначался в виде лекарственной формы с замедленным высвобождением по 400 мг/сут), с одной стороны, и клопидогрела (75 мг/сут) – с другой, оказалось, что на фоне лечения ИИ развился в 9,0 и 8,8% случаев соответственно. Результаты исследования показали, что обе стратегии имеют сопоставимую эффективность в качестве средств вторичной профилактики ИИ.

По данным проведенного в Великобритании исследования (3572 чел.), при сравнении дипиридамола и АСК с клопидогрелом в качестве вторичной профилактики сосудистых событий после инсульта было показано, что в первый год после инсульта терапия дипиридамолом и АСК оказывала больший эффект в снижении дальнейших сосудистых событий: отдаленный риск повторных ИИ (относительный риск (ОР) 0,76; доверительный интервал (ДИ) 0,63–0,92; $p = 0,005$), наступление тяжелой инвалидизации и летального исхода (ОР 0,64; ДИ 0,49–0,84; $p = 0,001$) [66].

На российском рынке дипиридамола представлен препарат Курантил. Он является вазодилататором 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 по ишемическому типу;
- лечение и профилактику дисциркуляторной энцефалопатии;
- профилактику артериальных и венозных тромбозов и их осложнений;
- профилактику тромбоэмболий после операции протезирования клапанов сердца;
- в составе комплексной терапии при любых нарушениях микроциркуляции¹.

На российской популяции было проведено широко-масштабное исследование эффективности препарата Курантил® №75 (дипиридамола) при ведении пациентов, перенесших инсульт. Использование препарата статистически значимо повышало эффективность вторичной профилактики инсультов: при сопоставимости двух групп по различным показателям, таким как возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний, а также применение препаратов различных групп, не относящихся к антиагрегантам, повторный ИИ в течение 5 лет терапии отмечался у 9,9% пациентов, принимавших Курантил® №75,

и у 17,8% пациентов, получавших другие антиагреганты ($p < 0,001$) [73].

Таким образом, антитромбоцитарная терапия имеет ключевое значение для предотвращения повторного ИИ у пациентов с первичным некардиоэмболическим инсультом или ТИА. Для лечения этих пациентов обычно рекомендуется антитромбоцитарная терапия АСК или клопидогрелом или комбинацией АСК/дипиридамола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повторный ИИ все чаще признается серьезной проблемой общественного здравоохранения с потенциально изнурительными последствиями. Управление как сосудистыми, так и связанными с образом жизни факторами риска остается центральным элементом профилактики вторичного инсульта. Этиология ИИ важна для разработки индивидуальных рекомендаций пациента по профилактике повторного инсульта, поэтому необходимо провести надлежащее диагностическое обследование первичного инсульта. Антитромбоцитарная терапия рекомендована для снижения риска повторного ИИ. Ее выбор должен основываться на сроках лечения, безопасности, эффективности, стоимости препарата, характеристиках пациента. 

Поступила / Received 13.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2024
Принята в печать / Accepted 14.06.2024

Список литературы / References

- Kolmos M, Christoffersen L, Kruse 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>.
- 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>.
- Hénon H, Vrolyand P, Durieu I, Pasquier F, Leys D. Leukoaraiosis more than dementia is a predictor of stroke recurrence. *Stroke.* 2003;34(12):2935–2940. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000103747.58719.59>.
- Modrego PJ, Mainar R, Turull L. Recurrence and survival after first-ever stroke in the area of Bajo Aragón, Spain. A prospective cohort study. *J Neurol Sci.* 2004;224(1-2):49–55. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.06.002>.
- 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>.
- 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>.
- Wang Y, Xu J, Zhao X, Wang D, Wang C, Liu L et al. Association of hypertension with stroke recurrence depends on ischemic stroke subtype. *Stroke.* 2013;44(5):1232–1237. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000302>.
- Cabral NL, Muller M, Franco SC, Longo A, Moro C, Nagel V et al. Three-year survival and recurrence after first-ever stroke: the Joinville stroke registry. *BMC Neurol.* 2015;15:70. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0317-1>.
- Kumral E, Güllüoğlu H, Alakbarova N, Deveci EE, Çolak AY, Çağında AD et al. Cognitive Decline in Patients with Leukoaraiosis Within 5 Years after Initial Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(10):2338–2347. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.012>.
- 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(3):656–664. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.036>.
- 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>.
- Lange MC, Ribas G, Scavasin V, Ducci RD, Mendes DC, Zétola VHF et al. Stroke recurrence in the different subtypes of ischemic stroke. The importance of the intracranial disease. *Arg Neuropsiquiatr.* 2018;76(10):649–653. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180095>.
- Bjerkreim AT, Khanevski AN, Thomassen L, Selvik HA, Waje-Andreassen U, Naess H, Logallo N. Five-year readmission and mortality differ by ischemic stroke subtype. *J Neurol Sci.* 2019;403:31–37. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.06.007>.
- Huang ZX, Lin XL, Lu HK, Liang XY, Fan LJ, Liu XT. Lifestyles correlate with stroke recurrence in Chinese inpatients with first-ever acute ischemic stroke. *J Neurol.* 2019;266(5):1194–1202. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09249-5>.
- Rücker V, Heuschmann PU, O'Flaherty M, Weingärtner M, Hess M, Sedlak C et al. Twenty-Year Time Trends in Long-Term Case-Fatality and Recurrence Rates After Ischemic Stroke Stratified by Etiology. *Stroke.* 2020;51(9):2778–2785. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029972>.
- Arsava EM, Kim GM, Oliveira-Filho J, Gungor L, Noh HJ, Lordelo Mde J et al. Prediction of Early Recurrence After Acute Ischemic Stroke. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):396–401. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4949>.
- Moerch-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>.
- 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>.
- Skajaa N, Adelborg K, Horváth-Puhó E, Rothman KJ, Henderson VW, Thygesen LC, Sørensen HT. Risks of Stroke Recurrence and Mortality After First and Recurrent Strokes in Denmark: A Nationwide Registry Study. *Neurology.* 2022;98(4):e329–e342. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000013118>.
- Ha BJ, Kang SM, Choi BM, Cheong JH, Ryu JI, Won YD, Han MH. Stroke recurrence and osteoporotic conditions in postmenopausal patients with atherosclerotic ischemic stroke. *Heliyon.* 2024;10(9):e30196. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30196>.
- 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. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.4.891>.
- Mohan KM, Crichton SL, Grieve AP, Rudd AG, Wolfe CD, Heuschmann PU. Frequency and predictors for the risk of stroke recurrence up to 10 years

- after stroke: the South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(9):1012–1018. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.170456>.
23. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, Stewart-Wynne EG. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 1998;29(12):2491–500. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.12.2491>.
 24. Pennlert J, Eriksson M, Carlberg B, Wiklund PG. Long-term risk and predictors of recurrent stroke beyond the acute phase. *Stroke*. 2014;45(6):1839–1841. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005060>.
 25. Cheng YY, Leu HB, Chen TJ, Chen CL, Kuo CH, Lee SD, Kao CL. Metformin-inclusive therapy reduces the risk of stroke in patients with diabetes: a 4-year follow-up study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(2):e99–105. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.09.001>.
 26. Shani SD, Varma RP, Sarma SP, Sreelakshmi RS, Harikrishnan R, Kutty VR, Sylaja PN. Treatment in a Stroke Unit and Risk Factor Control Reduce Recurrent Stroke Risk. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2022;12(2):85–92. <https://doi.org/10.1159/000525716>.
 27. Caprio FZ, Sorond FA. Cerebrovascular Disease: Primary and Secondary Stroke Prevention. *Med Clin North Am*. 2019;103(2):295–308. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.001>.
 28. Scott CA, Li L, Rothwell PM. Diverging Temporal Trends in Stroke Incidence in Younger vs Older People: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2022;79(10):1036–1048. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1520>.
 29. Пизов НА, Скачкова ОА, Пизова НВ, Баранова НС. Традиционные и редкие причины ишемического инсульта у лиц 18–50 лет. *Consilium Medicum*. 2021;23(2):122–126. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95390>.
 30. Pizov NA, Skachkova OA, Pizova NV, Baranova NS. Traditional and rare causes of ischemic stroke in 18 to 50-year old persons. *Consilium Medicum*. 2021;23(2):122–126. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95390>.
 31. George MG, Tong X, Bowman BA. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and Strokes in Younger Adults. *JAMA Neurol*. 2017;74(6):695–703. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.0020>.
 32. Пизов НА, Баранова НС, Пизова НВ, Бакучева МВ. Лакунарный инсульт у мужчин молодого возраста. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(10):614–619. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-10-1>.
 33. Pizov NA, Baranova NS, Pizova NV, Bakucheva MV. Lacunar stroke in young male patients. *RMJ. Medical Review*. 2023;7(10):614–619 (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-10-1>.
 34. Пизов НА, Баранова НС. Ишемический инсульт у мужчин 18–50 лет. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(3-2):5–11. <https://doi.org/10.17116/jnevro20241240325>.
 35. Pizov NA, Baranova NS. Ischemic stroke in men 18–50 years of age. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(3-2):5–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20241240325>.
 36. Arntz RM, van Alebeek ME, Synhaeve NE, van Pamel J, Maaijwee NA, Schoonderwaldt H et al. The very long-term risk and predictors of recurrent ischaemic events after a stroke at a young age: The FUTURE study. *Eur Stroke J*. 2016;1(4):337–345. <https://doi.org/10.1177/2396987316673440>.
 37. Mustanoja S, Putaala J, Gordin D, Tulkki L, Aarnio K, Pirinen J et al. Acute-Phase Blood Pressure Levels Correlate With a High Risk of Recurrent Strokes in Young-Onset Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016;47(6):1593–1598. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012944>.
 38. M'barek L, Sakka S, Megdiche F, Farhat N, Maalla K, Turki D et al. Traditional risk factors and combined genetic markers of recurrent ischemic stroke in adults. *J Thromb Haemost*. 2021;19(10):2596–2604. <https://doi.org/10.1111/jth.15448>.
 39. Putaala J, Haapaniemi E, Metso AJ, Metso TM, Arto V, Kaste M, Tatlisumak T. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2010;68(5):661–671. <https://doi.org/10.1002/ana.22091>.
 40. 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>.
 41. Zhao M, Deng X, Gao F, Zhang D, Wang S, Zhang Y et al. Ischemic Stroke in Young Adults with Moyamoya Disease: Prognostic Factors for Stroke Recurrence and Functional Outcome after Revascularization. *World Neurosurg*. 2017;103:161–167. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.03.146>.
 42. Yuan K, Chen J, Xu P, Zhang X, Gong X, Wu M et al. A Nomogram for Predicting Stroke Recurrence Among Young Adults. *Stroke*. 2020;51(6):1865–1867. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029740>.
 43. Divišová P, Šaňák D, Král M, Bártková A, Hutrya M, Zapletalová J et al. Young cryptogenic ischemic stroke: A descriptive analysis of clinical and laboratory characteristics, outcomes and stroke recurrence. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(9):105046. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105046>.
 44. Chen Y, Wright N, Guo Y, Turnbull I, Kartsonaki C, Yang L et al. Mortality and recurrent vascular events after first incident stroke: a 9-year community-based study of 0.5 million Chinese adults. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e580–e590. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30069-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30069-3).
 45. Toni D, Di Angelantonio E, Di Mascio MT, Vinisko R, Bath PM. Types of stroke recurrence in patients with ischemic stroke: a substudy from the PROFOSS trial. *Int J Stroke*. 2014;9(7):873–878. <https://doi.org/10.1111/ijls.12150>.
 46. Del Brutto VJ, Diener HC, Easton JD, Granger CB, Cronin L, Kleiner E et al. Predictors of Recurrent Stroke After Embolic Stroke of Undetermined Source in the RE-SPECT ESUS Trial. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(11):e023545. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023545>.
 47. Kauw F, Takx RAP, de Jong HWAM, Velthuis BK, Kappelle LJ, Dankbaar JW. Clinical and Imaging Predictors of Recurrent Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2018;45(5-6):279–287. <https://doi.org/10.1159/000490422>.
 48. 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>.
 49. 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>.
 50. Kang DW, Han MK, Kim HJ, Sohn H, Kim BJ, Kwon SU et al. Silent new ischemic lesions after index stroke and the risk of future clinical recurrent stroke. *Neurology*. 2016;86(3):277–285. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002289>.
 51. Andersen SD, Skjøth F, Yavarian Y, Bach FW, Lip GY, Larsen TB. Multiple Silent Lacunes Are Associated with Recurrent Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(1-2):73–80. <https://doi.org/10.1159/000445196>.
 52. Bangad A, Abbasi M, de Havenon A. Secondary Ischemic Stroke Prevention. *Neurotherapeutics*. 2023;20(3):721–731. <https://doi.org/10.1007/s13311-023-01352-w>.
 53. Ni Chroínín D, Asplund K, Åsberg S, Callaly E, Cuadrado-Godia E, Díez-Tejedor E et al. Statin therapy and outcome after ischemic stroke: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomised trials. *Stroke*. 2013;44(2):448–456. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.668277>.
 54. 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>.
 55. Lakhani 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>.
 56. Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, Signorini D. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000024. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000024>.
 57. Пизова НВ. Антиромбоцитарная терапия в профилактике повторного ишемического инсульта. *Медицинский совет*. 2023;(23):98–104. <https://doi.org/10.21518/ms2023-459>.
 58. Pizova NV. Antiplatelet therapy in the prevention of recurrent ischemic stroke. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(23):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-459>.
 59. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364–e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>.
 60. 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>.
 61. 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>.
 62. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD000029. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000029.pub3>.
 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, Valmorio M, Martin-Schild S. Safety and Efficacy of Acute Clopidogrel Load in Patients with Moderate and Severe Ischemic Strokes. *Stroke Res Treat*. 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).

63. 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).
64. 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(12):1238–1251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805002>.
65. Halkes PH, Gray LJ, Bath PM, Diener HC, 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 Neural Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(11):1218–1223. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.143875>.
66. Barlas RS, Loke YK, Mamas MA, Bettencourt-Silva JH, 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>.
67. 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).
68. 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;(3):CD001820. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001820.pub3>.
69. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA 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).
70. 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(9523):1665–1673. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68734-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68734-5).
71. Second European Stroke Prevention Study. ESPS-2 Working Group. *J Neurol.* 1992;239(6):299–301. <https://doi.org/10.1007/BF00867583>.
72. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal end-points. The ESPS Group. *Lancet.* 1987;330(8572):1351–1354. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)91254-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)91254-2).
73. Ковальчук ВВ. Вторичная профилактика инсультов как неотъемлемая часть общего реабилитационного процесса. *Эффективная фармакотерапия.* 2017;(19):52–61. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vtorichnaya_profilaktika_insultov_kak_neotemlemaya_chast_obshchego_reabilitatsionnogo_protsessa_.html

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Пизова

Написание текста – Н.В. Пизова

Сбор и обработка материала – Н.В. Пизова, А.В. Пизов

Обзор литературы – Н.В. Пизова, А.В. Пизов

Анализ материала – Н.В. Пизова, А.В. Пизов

Редактирование – Н.В. Пизова

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Пизова, А.В. Пизов

Contribution of authors:

Concept of the article – Nataliia V. Pizova

Text development – Nataliia V. Pizova

Collection and processing of material – Nataliia V. Pizova, Aleksandr V. Pizov

Literature review – Nataliia V. Pizova, Aleksandr V. Pizov

Material analysis – Nataliia V. Pizova, Aleksandr V. Pizov

Editing – Nataliia V. Pizova

Approval of the final version of the article – Nataliia V. Pizova, Aleksandr V. Pizov

Информация об авторах:

Пизова Наталия 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

Пизов Александр Витальевич, к.б.н., доцент кафедры медицины, Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1; avpizov@yandex.ru

Information about the authors:

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

Aleksandr V. Pizov, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Medicine, Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky; 108/1, Respublikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; avpizov@yandex.ru