

รายงานวิจัย

Research Articles

ปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดครั้งแรกในผู้ป่วย
ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติที่รักษาด้วย Simvastatin ที่หน่วยบริการสุขภาพปฐมภูมิ
**Risk Factors Associated with Increased Risk of First Ischemic Stroke in Dyslipidemic
Patients undergoing Simvastatin Treatment in Primary Healthcare Settings**

พวัสสา พงษ์พานิช*
Puwatsa Pongpanich*

*กลุ่มงานเวชกรรมสังคม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก 65000

*Department of Social medicine, Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital 65000

Corresponding author email address: puwatsa.po.bud@cpird.in.th

Received: February 6, 2025

Revised: March 25, 2025

Accepted: April 29, 2025

Abstract

Primary prevention of cardiovascular disease with statins in patients with dyslipidemia reduces the risk of new ischemic stroke. However, some patients on statin therapy still develop ischemic stroke. This retrospective study aimed to assess risk factors that increase the chance of the first ischemic stroke in dyslipidemic patients with receiving simvastatin at primary care unit, Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital and developed first ischemic stroke between January 1, 2019 and December 31, 2023. The study included 67 dyslipidemic patients and control group of 134 dyslipidemic patients without ischemic stroke. The control group was matched by the same date of the last simvastatin prescription in the study group before onset of ischemic stroke. A case to control ratio of 1: 2 was applied. Multivariable logistic regression analysis of the predictive factors revealed that patients with dyslipidemia treated with simvastatin had risk factors for the first ischemic stroke as follows: hypertension (aOR 4.97; 95% CI: 1.44-17.15), smoking (aOR 3.60; 95% CI: 1.08-11.93), discontinue follow up (aOR 2.13; 95% CI: 0.90-5.04), total cholesterol ≥ 200 mg/dL (aOR 2.31; 95% CI: 1.03-5.18), and glomerular filtration rate 15-29 ml/min/1.73 sq.m. (aOR 24.67; 95% CI: 2.28-267.08). Therefore, guidelines for surveillance, health promotion, and disease prevention in this group of patients should be developed more comprehensively.

Keywords: dyslipidemia, ischemic stroke, primary prevention, simvastatin

Buddhachinaraj Med J 2025;42(1):68-78.

บทคัดย่อ

ยาในกลุ่ม statin ช่วยลดความเสี่ยงโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดในผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกติ แต่ยังมีผู้ป่วยที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดแม้ได้รับยา การศึกษาย้อนหลังครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดครั้งแรกในผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกติที่ได้รับยา simvastatin ที่ศูนย์สุขภาพเมืองพิษณุโลกและเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดครั้งแรกระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562-วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 จำนวน 67 รายและกลุ่มที่ไม่เกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด 134 ราย เลือกลุ่มควบคุมที่มาตรวจรับยา simvastatin ในวันเดียวกันกับที่กลุ่มศึกษาได้รับยาครั้งสุดท้ายก่อนเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด สัดส่วนกลุ่มศึกษาต่อกลุ่มควบคุมเท่ากับ 1: 2 วิเคราะห์ปัจจัยด้วย multivariable logistic regression พบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดครั้งแรกของผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกติที่รักษาด้วยยา simvastatin ได้แก่ มีโรคร่วมเป็นความดันโลหิตสูง (aOR 4.97; 95% CI: 1.44-17.15), สูบบุหรี่ (aOR 3.60; 95% CI: 1.08-11.93), ติดตามน็ดไม้ต่อเนื่อง (aOR 2.13; 95% CI: 0.90-5.04), ระดับคอเลสเตอรอล 200 มก./ดล. ขึ้นไป (aOR 2.31; 95% CI: 1.03-5.18), ค่าอัตราการองไต 15-29 มล./นาที/17.3 ตร.ม. (aOR 24.67; 95% CI: 2.28-267.08) ดังนั้นควรพัฒนาแนวทางเฝ้าระวังและป้องกันโรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้ครอบคลุมมากขึ้น

คำสำคัญ : ไขมันในเลือดผิดปกติ, โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด, การป้องกันปฐมภูมิ, simvastatin

พุทธชินราชเวชสาร 2568;42(1):68-78.

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ เนื่องจากเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตและความพิการของประชากรทั่วโลก โดยเฉพาะโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่มีอุบัติการณ์ผู้ป่วยรายใหม่มากกว่า 7.6 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 62 ของจำนวนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองรายใหม่ทั้งหมด และมีผู้เสียชีวิตถึง 3.3 ล้านคน¹ รวมทั้งผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะเกิดความทุพพลภาพ ส่งผลกระทบต่อทั้งด้านร่างกาย จิตใจ สังคม และเศรษฐกิจ สำหรับสถานการณ์ในประเทศไทย จากรายงานของระบบคลังข้อมูลสุขภาพ (Health Data Center) ของกระทรวงสาธารณสุขพบว่าในปี พ.ศ. 2566 มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทั้งหมด 350,934 คน เสียชีวิต 47,275 คน และอัตราการป่วยอุบัติใหม่ของโรคหลอดเลือดสมองเท่ากับ 47.41 ต่อแสนประชากร ซึ่งในเขตสุขภาพที่ 2 จังหวัดพิษณุโลกมีจำนวนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง 7,399 คน สูงที่สุดเมื่อเทียบกับจังหวัดอื่น และมีอัตราการป่วยโรคหลอดเลือดสมองรายใหม่ 56.48 ต่อแสนประชากร สูงสุดเป็นลำดับที่สองของเขตสุขภาพที่ 2²

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองมีทั้งปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถป้องกันได้ เช่น อายุที่เพิ่มขึ้น แต่ในปี พ.ศ. 2565 พบว่ามากกว่าร้อยละ 58 ของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเกิดในคนที่อายุน้อยกว่า 70 ปี ดังนั้นโรคหลอดเลือดสมองจึงไม่ใช่โรคที่เกิดเฉพาะในผู้สูงอายุอีกต่อไป รวมถึงมากกว่าร้อยละ 80 ของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสมองเกิดในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระดับน้อยถึงปานกลาง จึงเป็นที่มาของการเน้นความสำคัญในการป้องกันโดยลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคในทุกกลุ่มอายุทุกระดับความเสี่ยง ซึ่งมากกว่าร้อยละ 90 เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สามารถป้องกันได้ โดยหนึ่งในนั้นคือภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ³

การรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดซึ่งรวมถึงโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดในผู้ที่ยังไม่มีโรค คือ การป้องกันปฐมภูมิทั้งแบบที่**ไม่**ใช้ยาซึ่งประกอบด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การบริโภคอาหาร การออกกำลังกาย และการหยุดสูบบุหรี่ กับแบบที่**ใช้**ยา โดยเฉพาะยาในกลุ่ม statin⁴

ซึ่งมีหลายผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการใช้ยาในกลุ่ม statin ช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดรายใหม่ และการกลับเป็นซ้ำได้ประมาณร้อยละ 20-30 ซึ่งประโยชน์มักมาจากการกำหนดเป้าหมายในการรักษาเฉพาะบุคคล และการควบคุมระดับไขมันให้ได้ตามเป้าหมายนั้น แต่อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยบางส่วนที่แม้ได้รับยาในกลุ่ม statin ก็ยังเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โดยในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองครั้งแรกประมาณร้อยละ 1-5, อัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงโรคหลอดเลือดสมองซ้ำประมาณร้อยละ 10-15 ในผู้ป่วยที่เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองมาก่อน⁵⁻¹¹ โดยบางการศึกษาพบว่าเกิดจากความเสียหายที่หลอดเลือดอยู่ ซึ่งความเสี่ยงส่วนหนึ่งมีสาเหตุมาจากภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ได้แก่ ระดับไขมันดี (high-density lipoprotein cholesterol: HDL-c) ต่ำ และระดับไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) สูง¹² แต่ในบางการศึกษาก็พบว่าไม่เกี่ยวข้องกัน รวมทั้งอาจมีปัจจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น ระดับความดันโลหิตสูง โรคหัวใจ Atrial fibrillation¹³ ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดครั้งแรกในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติที่อยู่ในระหว่างการรักษาด้วยยา simvastatin ซึ่งจะเพิ่มความตระหนัก รวมทั้งเป็นแนวทางสำหรับการเฝ้าระวังและวางแผนการดูแลเพื่อส่งเสริมสุขภาพและป้องกันโรคให้ครอบคลุมมากขึ้น

วัสดุและวิธีการ

การศึกษาแบบ retrospective study ครั้งนี้เก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติที่อยู่ในระหว่างการรักษาด้วยยา simvastatin ที่ศูนย์สุขภาพเมืองพิษณุโลก โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก โดยกลุ่มศึกษา คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติที่ได้รับการรักษาด้วยยา simvastatin มาแล้วอย่างน้อย 12 เดือนก่อนเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดครั้งแรกระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562-วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 และกลุ่มควบคุม คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

ที่ได้รับการรักษาด้วยยา simvastatin อย่างน้อย 12 เดือน และยังไม่เกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด โดยไม่รวมผู้ป่วยที่มีประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองมาก่อน และผู้ป่วยที่มีข้อมูลในเวชระเบียนเกี่ยวกับตัวแปรที่จะศึกษาไม่ครบถ้วน

การคำนวณกลุ่มตัวอย่างจากรายงานที่ผ่านมา¹⁴⁻¹⁶ กลุ่มควบคุมสุ่มสุ่มร้อยละ 1 กลุ่มศึกษาที่สุ่มสุ่มร้อยละ 10 กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05, อำนาจการทดสอบร้อยละ 0.8 two-side test และสัดส่วนกลุ่มศึกษาต่อกลุ่มควบคุมเท่ากับ 1 : 2 คำนวณขนาดตัวอย่างได้กลุ่มศึกษา 67 ราย กลุ่มควบคุม 134 ราย ดังนั้นในการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด 67 รายและจำนวนผู้ป่วยที่ไม่เกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด 134 ราย โดยเลือกผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่มาตรวจรับยา simvastatin ในวันเดียวกันกับที่ผู้ป่วยกลุ่มศึกษามารับยาครั้งสุดท้ายก่อนจะเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยคือ แบบบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติที่อยู่ในระหว่างการรักษาด้วยยา simvastatin ที่ศูนย์สุขภาพเมืองพิษณุโลก โดยข้อมูลที่จะศึกษา ได้แก่ (1) ข้อมูลส่วนบุคคลของผู้ป่วยประกอบด้วยเพศ, อายุ, โรคประจำตัว, น้ำหนักตัว, เส้นรอบเอว, ดัชนีมวลกาย, การสูบบุหรี่, การดื่มแอลกอฮอล์, การใช้ยาในกลุ่ม anti-platelet หรือ anti-coagulant, ความไม่ต่อเนื่องในการติดตามตามนัด, ขนาดยา simvastatin ที่ใช้ต่อวัน, ระยะเวลาที่ใช้ยา simvastatin, ระดับความดันโลหิต (2) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการประกอบด้วยระดับน้ำตาลในเลือด, ระดับไขมันในเลือด และค่าอัตราการกรองไต หลังจากตรวจสอบความถูกต้องครบถ้วนของข้อมูล ระบุนรหัส บันทึกลงในคอมพิวเตอร์ วิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสถิติสำเร็จรูป นำเสนอข้อมูลเป็นค่าความถี่, ค่าร้อยละ, ค่าเฉลี่ย, ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่ามัธยฐาน (Q1, Q3) เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดโรคหลอดเลือดสมองด้วยสถิติ exact probability test, independent t-test วิเคราะห์ปัจจัยทำนายด้วย multivariable logistic regression analysis วิธี backward stepwise selection และใช้เกณฑ์การ

คัดเลือกตัวแปรที่ค่า p น้อยกว่า 0.20 นำเสนอด้วย adjusted odds ratio (aOR) และ 95% confidence interval (CI) หนึ่ง งานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ตามหนังสือรับรองเลขที่ HREC No.130/2567 ลงวันที่ 16 ตุลาคม พ.ศ. 2567

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติที่รักษาด้วยยา simvastatin ที่ศูนย์สุขภาพเมืองพิษณุโลกและเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดครั้งแรกระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562-วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 (กลุ่มศึกษา) มีจำนวน 67 รายและกลุ่มที่ไม่เกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (กลุ่มควบคุม) จำนวน 134 ราย พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมเป็นเพศหญิง 41 ราย (ร้อยละ 61.2) และ 73 ราย (ร้อยละ 54.5) ตามลำดับ ($p = 0.45$), อายุเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 69.5 ± 12.2 ปีและ 63.4 ± 10.7 ปีตามลำดับ ($p < 0.001$), มีโรคร่วม 66 ราย (ร้อยละ 98.5) และ 117 ราย (ร้อยละ 87.3) ตามลำดับ ($p = 0.008$), โดยเป็นโรคความดันโลหิตสูง 63 ราย (ร้อยละ 94) และ 101 ราย (ร้อยละ 75.4) ตามลำดับ ($p = 0.001$), ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 25.4 ± 4.0 กิโลกรัม/ตารางเมตรและ 26.3 ± 4.3 กิโลกรัม/ตารางเมตรตามลำดับ ($p = 0.132$), การติดตามตามนัดไม่ต่อเนื่อง

16 ราย (ร้อยละ 23.9) และ 18 ราย (ร้อยละ 13.4) ตามลำดับ ($p = 0.074$), ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 138.1 ± 10.7 มิลลิเมตรปรอทและ 133.5 ± 9.2 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ ($p = 0.002$) (ดูรายละเอียดในตารางที่ 1) ส่วนผลตรวจทางห้องปฏิบัติการกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมมีค่าอัตราการกรองไต (eGFR) เฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 69.6 ± 24.0 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตรและ 83.5 ± 17.8 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตรตามลำดับ ($p < 0.001$) (ดูรายละเอียดในตารางที่ 2)

เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยด้วย multivariable logistic regression วิธี backward stepwise selection พบว่าโรคร่วมความดันโลหิตสูง, การสูบบุหรี่ และการมาติดตามตามนัดไม่ต่อเนื่องเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด 4.97 เท่า (aOR 4.97; 95% CI: 1.44-17.15), 3.6 เท่า (aOR 3.60; 95% CI: 1.08-11.93) และ 2.13 เท่า (aOR 2.13; 95% CI: 0.90-5.04) ตามลำดับ ส่วนผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าระดับคอเลสเตอรอล 200 มิลลิกรัม/เดซิลิตรขึ้นไปเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด 2.31 เท่า (aOR 2.31; 95% CI: 1.03-5.18) และค่า eGFR 15-29 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตรเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด 24.67 เท่า (aOR 24.67; 95% CI: 2.28-267.08) (ดูรายละเอียดในตารางที่ 3)

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลของผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกติที่รักษาด้วยยา simvastatin ระหว่างผู้ที่เกิด/ไม่เกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (n = 201)

ข้อมูลส่วนบุคคล	จำนวน (ร้อยละ)/ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD/ค่ามัธยฐาน [Q1, Q3]		p-value
	Ischemic Stroke (n = 67)	ไม่เกิด Ischemic Stroke (n = 134)	
เพศ			0.450 ^a
ชาย	26 (38.8)	61 (45.5)	
หญิง	41 (61.2)	73 (54.5)	
อายุ (ปี)	69.5 $\pm$ 12.2	63.4 $\pm$ 10.7	< 0.001 ^b
โรคร่วม			
ไม่มี	1 (1.5)	17 (12.7)	0.008 ^a
มี	66 (98.5)	117 (87.3)	
เบาหวาน	36 (53.7)	64 (47.8)	0.457 ^a
ความดันโลหิตสูง	63 (94.0)	101 (75.4)	0.001 ^a
โรคหัวใจ Atrial fibrillation	1 (1.5)	0	0.333 ^a
โรคลิ้นหัวใจรั่ว	0	0	N/A
โรคมะเร็ง	2 (3.0)	0	0.110 ^a
โรคร่วมอื่น	21 (31.3)	22 (16.4)	0.018 ^a
น้ำหนักตัว (กก.)	63.8 $\pm$ 11.0	66.8 $\pm$ 13.5	0.116 ^b
เส้นรอบเอว (ซม.)	91.9 $\pm$ 9.0	90.7 $\pm$ 9.9	0.414 ^b
ดัชนีมวลกาย (กก./ตร.ม.)	25.4 $\pm$ 4.0	26.3 $\pm$ 4.3	0.132 ^b
การสูบบุหรี่	8 (11.9)	8 (6.0)	0.169 ^a
การดื่มแอลกอฮอล์	9 (13.4)	15 (11.2)	0.650 ^a
การใช้ยา Anti-platelet/Anti-coagulant	28 (41.8)	42 (31.3)	0.159 ^a
การติดตามตามนัดไม่ต่อเนื่อง	16 (23.9)	18 (13.4)	0.074 ^a
ขนาดยา simvastatin ที่ใช้ต่อวัน (มก.)	18.4 $\pm$ 6.4	19.6 $\pm$ 6.7	0.229 ^b
ระยะเวลาในการใช้ยา simvastatin (เดือน)	76 [46, 117]	74 [45, 106]	0.800 ^c
ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (มม.ปรอท)	138.1 $\pm$ 10.7	133.5 $\pm$ 9.2	0.002 ^b
ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (มม.ปรอท)	74.9 $\pm$ 9.6	75.8 $\pm$ 8.1	0.488 ^b

^aExact probability test, ^bIndependent t-test, ^cWilcoxon Rank Sum test

SD: standard deviation (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

กก. : กิโลกรัม, ซม. : เซนติเมตร, กก./ตร.ม. : กิโลกรัม/ตารางเมตร, มม.ปรอท : มิลลิเมตรปรอท

ตารางที่ 2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกติที่รักษาด้วยยา simvastatin ระหว่างผู้ที่เกิด/ไม่เกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (n = 201)

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD		p-value ^a
	Ischemic Stroke (n = 67)	ไม่เกิด Ischemic Stroke (n = 134)	
ระดับน้ำตาลในเลือด (มก./ดล.)	128.9 $\pm$ 39.9	126.3 $\pm$ 41.9	0.682
ระดับคอเลสเตอรอล (TC) (มก./ดล.)	180.0 $\pm$ 36.1	182.3 $\pm$ 32.3	0.641
ระดับไตรกลีเซอไรด์ (TG) (มก./ดล.)	131.5 $\pm$ 61.4	130.4 $\pm$ 62.1	0.903
ระดับไขมันดี (HDL-c) (มก./ดล.)	54.7 $\pm$ 12.0	55.3 $\pm$ 12.8	0.759
ระดับไขมันไม่ดี (LDL-c) (มก./ดล.)	99.0 $\pm$ 30.2	101.0 $\pm$ 26.7	0.645
eGFR (มล./นาที/1.73 ตร.ม.)	69.6 $\pm$ 24.0	83.5 $\pm$ 17.8	< 0.001

^aIndependent t-test, SD: standard deviation (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

มก./ดล.: มิลลิกรัม/เดซิลิตร, มล.: มิลลิลิตร, ตร.ม.: ตารางเมตร

TC: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol

LDL-c: low-density lipoprotein cholesterol, eGFR: estimated glomerular filtration rate

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด (n = 201)

ปัจจัยที่ศึกษา	จำนวน (ร้อยละ)		aOR (95%CI)	p-value ^a
	Ischemic Stroke (n = 67)	ไม่เกิด Ischemic Stroke (n = 134)		
โรคความดันโลหิตสูง	63 (94.0)	101 (75.4)	4.97 (1.44-17.15)	0.011
การสูบบุหรี่	8 (11.9)	8 (6.0)	3.60 (1.08-11.93)	0.036
การติดตามตามนัดไม่ต่อเนื่อง	16 (23.9)	18 (13.4)	2.13 (0.90-5.04)	0.084
ระดับคอเลสเตอรอล $\geq$ 200 มก./ดล.	21 (31.3)	32 (23.9)	2.31 (1.03-5.18)	0.041
eGFR (มล./นาที/1.73 ตร. ม.)				
$\geq$ 90	15 (22.4)	60 (44.8)	Ref	Ref
60-89	25 (37.3)	59 (44.0)	1.50 (0.66-3.42)	0.331
45-59	18 (26.9)	11 (8.2)	5.28 (1.87-14.90)	0.002
30-44	5 (7.5)	3 (2.2)	5.89 (1.12-31.04)	0.036
15-29	4 (6.0)	1 (0.7)	24.67 (2.28-267.08)	0.008

aOR: adjusted odds ratio, ^aMultivariable logistic regression

มก./ดล. : มิลลิกรัม/เดซิลิตร, มล. : มิลลิลิตร, ตร.ม. : ตารางเมตร

วิจารณ์

จากผลการศึกษาพบว่าโรคความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดครั้งแรกในผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกติขณะกำลังรักษาด้วยยา simvastatin เช่นเดียวกับผลการศึกษาอื่น ๆ ที่พบว่าความดันโลหิตสูงมีผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดทั้งการเกิดครั้งแรกและการเกิดซ้ำ¹⁷⁻¹⁸ เนื่องจากการเป็นโรคความดันโลหิตสูงหากควบคุมภาวะดังกล่าวได้ไม่ดีในระยะยาวจะมีผลต่อการไหลเวียนของเลือดในสมอง เพิ่มอิทธิพลการหดตัวของหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดสมองเสื่อมสภาพและเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด¹⁹ สำหรับปัจจัยระดับความดันโลหิตเฉลี่ยในผลการศึกษาไม่พบวาระดับความดันโลหิตเฉลี่ยส่งผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด แตกต่างจากผลการศึกษาที่ได้ติดตามระดับความดันโลหิตอย่างต่อเนื่องและติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 4.5 ปีซึ่งพบวาระดับความดันโลหิตสูงโดยเฉพาะระดับความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวที่มีค่าตั้งแต่ 140 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไปเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดครั้งแรก²⁰ อาจเป็นไปได้ว่าในการศึกษานี้การเก็บข้อมูลระดับความดันโลหิตเฉลี่ยของผู้ป่วยจากวันที่มารับบริการใน 3 ครั้งสุดท้ายก่อนเกิดโรคหลอดเลือดสมองอาจไม่เพียงพอที่จะสะท้อนความเสี่ยงที่แท้จริง เนื่องด้วยกลไกการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดนั้นซับซ้อน เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดและปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อหลอดเลือดสมองในระยะยาว

สำหรับประวัติส่วนตัวเรื่องการสูบบุหรี่ในการศึกษานี้พบว่าการสูบบุหรี่เป็นลักษณะสำคัญที่เพิ่มโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดครั้งแรก สอดคล้องกับผลการศึกษาอื่นที่พบว่าการสูบบุหรี่ส่งผลต่อการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ที่นำไปสู่การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดตามมา²¹ ซึ่งอธิบายได้ว่าสาเหตุมาจากสารพิษที่มีในควันและสารอื่น ๆ ในบุหรี่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองผ่านกลไกต่าง ๆ เช่น การทำงานของหลอดเลือดที่ผิดปกติ, การออกซิเดชันของไขมัน, การอักเสบ, การกระตุ้นเกล็ดเลือด, และการ

เพิ่มความสามารถในการจับตัวของเลือด รวมทั้งสารนิโคตินยังลดการไหลเวียนเลือดไปยังสมองได้²² ส่วนพฤติกรรมการใช้ยาของผู้ป่วยก็มีส่วนสำคัญต่อผลลัพธ์ของการใช้ยา statin เพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดโดยพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ร่วมมือไม่ดีในการใช้ยา statin มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองมากกว่ากลุ่มที่ร่วมมือที่ดีในการใช้ยา²³ และการเพิ่มความสม่ำเสมอในการใช้ statin ลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด²⁴ นอกจากนี้บางผลการศึกษายังพบว่าความไม่ร่วมมือในการใช้ยาโดยเฉพาะยาที่รักษาโรคที่ส่งผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ได้แก่ โรคหัวใจ Atrial fibrillation, โรคความดันโลหิตสูง, โรคเบาหวาน และโรคไขมันในเลือดสูงนำไปสู่การเกิดโรคหลอดเลือดสมองและอัตราการเสียชีวิตเช่นเดียวกัน²⁵ แต่เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลเรื่องความร่วมมือในการกินยาของผู้ป่วยได้อย่างครบถ้วน จึงเก็บข้อมูลการมาติดตามตามนัดซึ่งพบว่าความไม่ต่อเนื่องในการมาติดตามตามนัดเป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด เช่นเดียวกับผลการศึกษาอื่นที่แสดงให้เห็นว่าความต่อเนื่องในการติดตามตามนัดเกี่ยวข้องกับความร่วมมือในการกินยา การควบคุมโรค และการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรค²⁶⁻²⁷ ซึ่งอธิบายได้ว่าการที่ผู้ป่วยไม่มาติดตามตามนัดส่งผลให้จำนวนยาในมืออยู่ไม่เพียงพอตามระยะเวลาการรักษา รวมถึงอาจทำให้ผู้ป่วยขาดความเข้าใจถึงความสำคัญของการกินยาอย่างต่อเนื่อง ไม่ได้ติดตามผลการรักษาและวางแผนการใช้ยาอย่างเหมาะสม เกิดความไม่มั่นใจในบุคลากรทางการแพทย์ ประสิทธิภาพของยา และมีผลต่อความร่วมมือในการกินยา เช่น การลืมหรือหยุดกินยา²⁸

ผลการศึกษาครั้งนี้เรื่องระดับไขมันในเลือดพบว่าระดับคอเลสเตอรอล (total cholesterol: TC) ตั้งแต่ 200 มก./ดล. ขึ้นไปเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด เช่นเดียวกับผลการศึกษาอื่น ๆ ที่พบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ TC เพิ่มความเสี่ยงและอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด²⁹⁻³⁰ เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือด

ที่สูงขึ้นทำให้เกิดการสะสมที่ผนังหลอดเลือด กระตุ้นการอักเสบ เกิดหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerotic plaques) นำไปสู่การเกิดลิ้นเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง และเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด³¹ สำหรับความเสี่ยงของระดับไขมันในเลือดชนิดอื่นต่อโรคหลอดเลือดสมองนั้นบางผลการศึกษาพบว่าระดับไขมันไม่ดี (low-density lipoprotein cholesterol: LDL-c) สูง, ระดับไขมันดี (high-density lipoprotein cholesterol: HDL-c) ต่ำเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด³² และในผู้ที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride: TG) สูงและระดับ HDL-c ต่ำมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมอง³³ รวมทั้งมีข้อมูลที่แสดงถึงการลดลงทุก 40 มก./ดล. ของระดับ LDL-c ช่วยลดความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองได้ประมาณหนึ่งในสี่³⁴ แตกต่างจากผลการศึกษาที่พบว่าการระดับไขมันในเลือดชนิดอื่นเพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด ซึ่งความแตกต่างของผลการศึกษานี้อาจเป็นไปได้จากระดับ total cholesterol เป็นตัวบ่งชี้ที่รวมทุกชนิดของไขมันในเลือด สะท้อนถึงภาพรวมของการมีไขมันในเลือดที่ไม่สมดุลซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดหลอดเลือดตีบตันและโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด อาจเป็นตัวบ่งชี้ความเสี่ยงที่ชัดเจนกว่า โดยเฉพาะในกรณีที่ LDL-c และไตรกลีเซอไรด์อยู่ในระดับที่ไม่สูงมากพอที่จะเกิดการสะสมหรือมีผลต่อการเกิดโรค ในขณะที่ LDL-c, HDL-c และไตรกลีเซอไรด์อาจไม่เกี่ยวข้องโดยตรงในบางกรณี เนื่องจากปัจจัยอื่นๆ เช่น รูปแบบการศึกษาที่แตกต่างกัน การควบคุมภาวะสุขภาพอื่น ๆ ข้อจำกัดของการศึกษาเรื่องสาเหตุและชนิดของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ความแตกต่างในบริบทของงานวิจัย รวมถึงปัจจัยเสี่ยงอื่นที่พบร่วมกัน¹³ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้อาจส่งผลให้การเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดจากไขมันในเลือดชนิดอื่นไม่ปรากฏชัดเจน

อนึ่ง หลายผลการศึกษาพบว่าค่าอัตราการกรองไต (estimated Glomerular Filtration Rate: eGFR) ส่งผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด³⁵⁻³⁶ ซึ่งสอดคล้องกับในผลการศึกษาที่พบว่าค่า eGFR ที่ลดลง

เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดมากขึ้นตามลำดับ โดยค่า eGFR 15-29 มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตรเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดถึง 24.67 เท่า ทั้งนี้การที่ค่า eGFR ส่งผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดนั้นอาจอธิบายได้จากบทบาทการทำงานของไตที่เชื่อมโยงกับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด เนื่องจากการทำงานที่บกพร่องของไตส่งผลให้เกิดปัจจัยเสี่ยงหลายประการที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด เช่น การควบคุมความดันโลหิต โดยเฉพาะการควบคุมความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้ประสิทธิผลในระยะยาว ซึ่งอาจทำให้ความดันโลหิตสูงอย่างต่อเนื่อง, การอักเสบเรื้อรังในหลอดเลือด และการสะสมของไขมันในหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดแข็งตัวและตีบตัน รวมถึงส่งผลต่อการไหลเวียนของเลือดไปยังสมองจึงเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดได้ นอกจากนี้การมีค่า eGFR ต่ำอาจบ่งชี้ถึงภาวะโรคไตเรื้อรังซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและยังเกี่ยวข้องกับปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่อาจพบร่วมกันในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอีกด้วย³⁷

ข้อมูลที่น่าเสนอนี้สรุปได้ว่าการใช้ยา simvastatin รักษาผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกตินั้นแม้จะมีบทบาทสำคัญในการป้องกันปฐมภูมิเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดรายใหม่ แต่มีลักษณะสำคัญบางประการในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ควรให้ความสำคัญ ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง การสูบบุหรี่ การมาติดตามนัดไม่ต่อเนื่อง ระดับ total cholesterol ตั้งแต่ 200 มก./ดล. ขึ้นไป และค่า eGFR ที่ลดลง ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดครั้งแรก บุคลากรทางการแพทย์จึงควรเพิ่มความตระหนัก พัฒนาแนวทางสำหรับการเฝ้าระวังในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ควรได้รับการติดตามอย่างเข้มงวดกว่าผู้ป่วยทั่วไป เช่น ระยะห่างของการตรวจติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยเฉพาะการกำหนดและติดตามเป้าหมายระดับไขมันในการรักษา, พิจารณาปรับเปลี่ยนยาที่เหมาะสมหากไม่เป็นไปตามเป้าหมาย, การติดตามและควบคุมระดับความดันโลหิตเป้าหมาย และการพิจารณาทางเลือกในการติดตาม

ระดับความดันโลหิตที่บ้าน รวมถึงส่งเสริมการดูแลสุขภาพ และปรับเปลี่ยนพฤติกรรม โดยเฉพาะปัจจัยเสี่ยงที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ อีกทั้งมีระบบติดตามนัดต่อเนื่อง ทั้งแผนกผู้ป่วยนอกและคลินิกพิเศษ เช่น คลินิกเลิบบุหรี่ ซึ่งจะช่วยให้การป้องกันโรคมีประสิทธิภาพและครอบคลุมมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณบุคลากรหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก และนายยศวริศ สัมเพ็ชร สำหรับการสืบค้นข้อมูล เวชระเบียน ขอขอบคุณ ศ. ดร. นพ.ชยันตร์ธร ปทุมานนท์, ดร. นพ.ธานินทร์ โลเทศกระวี, นพ.ศุภชัย ลวณะสกล, นพ.ชาลิต หลักดี, คลินิกให้คำปรึกษาวิจัย และหน่วยวิจัย โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก สำหรับคำปรึกษา ด้านระเบียบวิธีวิจัยและสถิติทางคลินิก

เอกสารอ้างอิง

1. World Stroke Organization. Annual Report 2023 [Internet]. 2024 [cited 2024 May 1]. Available from: www.world-stroke.org
2. Health Data Center. Medical and Health Archives System [Internet]. 2023 [cited 2024 May 1]. Available from: <https://hdcservice.moph.go.th/hdc/main/index.php>
3. Owolabi MO, Thrift AG, Mahal A, Ishida M, Martins S, Johnson WD, et al. Stroke Experts Collaboration Group. Primary stroke prevention worldwide: Translating evidence into action. *Lancet Pub Health* 2022;7(1):74-85.
4. Lolekha P, Khovidhunkit W, Deerochanawong C, Thongtang N, Boonyasirinant T, Rattarasam C, et al. 2024 The Royal College of Physicians of Thailand (RCPT) clinical practice guidelines on management of dyslipidemia for atherosclerotic cardiovascular disease prevention. *Asian Biomed (Res Rev News)* 2024;18(6):246-67.

5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360 (9326):7-22.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010;376 (9753):1670-81.
7. Ross SD, Allen IE, Connelly JE, Korenblat BM, Smith ME, Bishop D, et al. Clinical outcomes in statin treatment trials: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159 (15):1793-802.
8. Milionis H, Ntaios G, Korompoki E, Vemmos K, Michel P. Statin-based therapy for primary and secondary prevention of ischemic stroke: A meta-analysis and critical overview. *Int J Stroke* 2020;15(4):377-84.
9. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333 (20):1301-7.
10. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355(6):549-59.

11. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140(11):e596-e646.
12. Sirimarco G, Labreuche J, Bruckert E, Goldstein LB, Fox KM, Rothwell PM, et al. PERFORM and SPARCL Investigators and Committees. Atherogenic dyslipidemia and residual cardiovascular risk in statin-treated patients. *Stroke* 2014;45(5):1429-36.
13. Beltrán Romero LM, Vallejo-Vaz AJ, Múniz Grijalvo O. Cerebrovascular disease and statins. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8:778740. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.778740>
14. Samuthpongton C, Jereerat T, Suwanwela NC. Stroke risk factors, subtypes and outcome in elderly Thai patients. *BMC Neurol* 2021;21(1):322. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02353-y>
15. Sreeramareddy CT, Pradhan PM, Mir IA, Sin S. Smoking and smokeless tobacco use in nine South and Southeast Asian countries: Prevalence estimates and social determinants from Demographic and Health Surveys. *Popul Health Metr* 2014;12:22. <https://doi.org/10.1186/s12963-014-0022-0>
16. Berger JS, McGinn AP, Howard BV, Kuller L, Manson JE, Otvos J, et al. Lipid and lipoprotein biomarkers and the risk of ischemic stroke in postmenopausal women. *Stroke* 2012;43(4):958-66.
17. Uchiyama S, Nakaya N, Mizuno K, Ohashi Y, Tajima N, Kushiro T, et al. MEGA Study Group. Risk factors for stroke and lipid-lowering effect of pravastatin on the risk of stroke in Japanese patients with hypercholesterolemia: Analysis of data from the MEGA Study, a large randomized controlled trial. *J Neurol Sci* 2009;284 (1-2):72-6.
18. Kolmos M, Christoffersen L, Kruuse C. Recurrent ischemic stroke-A systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021;30(8):105935. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105935
19. Cipolla MJ, Liebeskind DS, Chan SL. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018;38(12):2129-49.
20. Yu Y, Liu L, Huang J, Shen G, Chen C, Huang Y, et al. Association between systolic blood pressure and first ischemic stroke in the Chinese older hypertensive population. *J Int Med Res* 2020;48(4):1-12.
21. Ishida M, Sakai C, Kobayashi Y, Ishida T. Cigarette smoking and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Atheroscler Thromb* 2024;31(3):189-200.
22. Larsson SC, Burgess S, Michaelsson K. Smoking and stroke: A mendelian randomization study. *Ann Neurol* 2019;86 (3):468-71.
23. Jeong W, Joo JH, Kim H, Jang SI, Park EC. Association between statin adherence and the risk of stroke among South Korean adults with hyperlipidemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022;32(3):560-6.

24. Xu T, Yu X, Ou S, Liu X, Yuan J, Chen Y. Statin adherence and the risk of stroke: A dose-response meta-analysis. *CNS Drugs* 2017;31(4):263-71.
25. Mafruhah OR, Huang YM, Lin HW. Impacts of medication non-adherence to major modifiable stroke-related diseases on stroke prevention and mortality: A meta-analysis. *J Neurol* 2023;270(5):2504-16.
26. Zuo HJ, Ma JX, Wang JW, Chen XR, Hou L. The impact of routine follow-up with health care teams on blood pressure control among patients with hypertension. *J Hum Hypertens* 2019;33(6):466-74.
27. Van der Laan DM, Elders PJM, Boons CCLM, Beckeringh JJ, Nijpels G, Hugtenburg JG. Factors associated with antihypertensive medication non-adherence: A systematic review. *J Hum Hypertens* 2017;31(11):687-94.
28. Jneid S, Jabbour H, Hajj A, Sarkis A, Licha H, Hallit S, et al. Quality of life and its association with treatment satisfaction, adherence to medication, and trust in physician among patients with hypertension: A cross-sectional designed study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2018;23(6):532-42.
29. Yi SW, Shin DH, Kim H, Yi JJ, Ohrr H. Total cholesterol and stroke mortality in middle-aged and elderly adults: A prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2018;270:211-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.003
30. Bae Y, Heo J, Chung Y, Shin SY, Lee SW. Effect of total cholesterol level variabilities on cerebrovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26(2):544-57.
31. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):70. doi: 10.1038/s41572-019-0118-8
32. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Dyslipidemia as a risk factor for ischemic stroke. *Curr Top Med Chem* 2009;9(14):1291-7.
33. Lee JS, Chang PY, Zhang Y, Kizer JR, Best LG, Howard BV. Triglyceride and HDL-C dyslipidemia and risks of coronary heart disease and ischemic stroke by glycemic dysregulation status: The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2017;40(4):529-37.
34. Castilla-Guerra L, Fernandez-Moreno MDC, Leon-Jimenez D, Rico-Corral MA. Statins in ischemic stroke prevention: What have we learned in the Post-SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) Decade? *Curr Treat Options Neurol* 2019;21(5):22. doi: 10.1007/s11940-019-0563-4
35. Sarfo FS, Mobula LM, Sarfo-Kantanka O, Adamu S, Plange-Rhule J, Ansong D, et al. Estimated glomerular filtration rate predicts incident stroke among Ghanaians with diabetes and hypertension. *J Neurol Sci* 2019;396:140-7. doi: 10.1016/j.jns.2018.11.017
36. Oh CM, Park SK, Jung JY, Choi JM, Ha E, Lee EY, et al. Reduced glomerular filtration rate and risk of stroke: A Nationwide Cohort Study in South Korea. *J Atheroscler Thromb* 2021;28(9):928-41.
37. Ghoshal S, Freedman BI. Mechanisms of stroke in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2019;50(4):229-39.