

درمان عارضه دیس لیپیدمی ناشی از داروهای آنتی سایکوتیک

دکتر بهاره لکی^۱، دکتر مریم موسوی^۲، دکتر خیرالله غلامی^۳

۱. دستیار داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. داروسازی بالینی بیمارستان روزبه دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

و کوتیاپین در مطالعه‌های مختلف به طور متوسط ۶۰-۷۰mg/dl ذکر شده اما گزارش‌های از افزایش ناگهانی و چشمگیر TG (بیش از ۱۰۰۰mg/dl) نیز وجود دارد که معمولاً با بروز پانکراتیت در بیماران همراه بوده است (جدول ۱).

■ ارزیابی

ارزیابی بیماران دریافت‌کننده داروهای آنتی سایکوتیک از نظر عارضه دیس لیپیدمی در منابع مختلف متفاوت ذکر شده است. به صورت معمول اندازه‌گیری پروفایل چربی در ابتدای درمان، هفته ۴ (برای بیماران دریافت‌کننده کوتیاپین، النزپین

دیس لیپیدمی به صورت افزایش سطح کلسترول و تری‌گلیسرید سرمی از جمله عوارض جانبی داروهای آنتی سایکوتیک می‌باشد. همان‌طور که در جدول زیر مشاهده می‌شود این عارضه در داروهای نسل اول با potency کم و خصوصاً داروهای نسل دوم بیشتر مشاهده می‌شود. در بین داروهای نسل دوم این عارضه با کلوزاپین، النزپین و کوتیاپین بیشتر مشاهده می‌شود. خطر بروز این عارضه با ریسپریدون متوسط و در مورد زیپراسیدون اندک است. در برخی مطالعه‌ها آری‌سیپرازول در مقایسه با دارونما توانسته است سبب کاهش سطح تری‌گلیسرید شود. میزان افزایش TG توسط کلوزاپین، النزپین

جدول ۱ - میزان بروز عارضه دیس لیپیدمی با آنتی سایکوتیک‌های مختلف (۲)

First generation antipsychotics						
chlorpromazine	haloperidol	fluphenazine	perphenazine	thioridazine	thiothixene	trifluoperazine
+++	+	+	ND	ND	ND	ND
second generation antipsychotics						
clozapine	olanzapine	quetiapine	iloperidone	risperidone	ziprasidone	aripiprazole
++++	++++	+++	++	+	-/+	-

* ND: no data

جدول ۲ - ارزیابی پروفایل چربی در بیماران دریافت‌کننده داروی آنتی‌سایکوتیک

	شروع درمان	۴ هفته	۸ هفته	۱۲ هفته	۲۴ هفته	سالانه	حداقل هر ۵ سال یک بار
Applied therapeutics	x			x	x	x	
uptodate	x	*x		x			x

* برای کلوزاپین، الانتراپین و کوتیاپین

بروز عارضه دیس‌لیپیدمی می‌شوند. از طرفی این داروها سبب کاهش تولید و فعالیت لیپوپروتئین لیپاز در هپاتوسیت‌ها و پلاسمما می‌شوند. در برخی مطالعه‌ها اثبات شده است این مکانیسم در رابطه با کلوزاپین وابسته به مقدار مصرف و طول مصرف دارو بوده است (۴).

۲- اثر غیر مستقیم: افزایش وزن و چاقی ناشی از داروهای آنتی‌سایکوتیک سبب بروز مقاومت به انسولین می‌گردد. در حالت فیزیولوژیک انسولین نقش مهمی بر متابولیسم TG دارد. یکی از این اثرها مهار تولید و افزایش تخریب apoB می‌باشد که مهم‌ترین پروتئین ذره VLDL است. اثر دیگر انسولین، فعال‌سازی عامل رونویسی SREBP-1 می‌باشد که موجب القای لیپوژن در کبد می‌شود. دیده شده که در شرایط مقاومت به انسولین، اثر انسولین بر apoB مهار شده ولی اثر آن بر فعال‌سازی عامل رونویسی SREBP-1 همچنان باقی می‌ماند. بنابراین، در مجموع لیپوژن در کبد در حضور مقادیر کافی apoB القا شده و میزان TG و سرم افزایش می‌یابد. از طرفی، در حالت فیزیولوژیک انسولین لیپولیز در بافت‌های چربی را مهار می‌کند ولی در شرایط مقاومت به انسولین با افزایش لیپولیز بافت چربی، مقادیر زیادی FFA وارد پلاسمما و سپس کبد شده و مجدداً

و کلوزاپین)، هفته ۱۲ و سپس سالانه می‌باشد. در برخی منابع ذکر شده است که در شرایطی که خطر بروز عارضه بالا نیست، ارزیابی پروفایل چربی حداقل هر ۵ سال یک بار انجام شود (جدول ۲) (۲). در مطالعه‌ای جهت دست‌یابی به عامل پیش‌بینی کننده عارضه دیس‌لیپیدمی این داروها، پروفایل چربی بیماران دریافت‌کننده الانتراپین در شروع درمان، هفته ۶، ۱۲، ۲۰ و ۲۸ درمان اندازه‌گیری شد. نتایج این مطالعه نشان داد بیمارانی که در ۶-۱۲ هفته اول درمان افزایشی به میزان ۲۰mg/dl و یا بیشتر در سطح TG نداشتند، طی ۶ ماه، افزایش TG به میزان ۷۰mg/dl و یا بیشتر را تجربه نخواهند کرد (۳).

■ مکانیسم

بروز این عارضه با دو مکانیسم متفاوت قابل توجیه است:

۱- اثر مستقیم این داروها بر متابولیسم TG: در مطالعه‌های مختلف اثبات شده است که داروهای آنتی‌سایکوتیک از طریق upregulation عوامل رونویسی SREBP-1 و SREBP-2 (sterol regulatory element-binding proteins) که مهم‌ترین عوامل تنظیمی مسیر تولید TG و کلسترول در کبد می‌باشند سبب

راه کارهای مدیریت این عارضه برحسب شدت عارضه، سابقه پاسخ‌دهی بیمار به سایر داروهای آنتی‌سایکوتیک و همکاری بیمار جهت تعییر سبک زندگی متفاوت می‌باشد:

- ۱- در صورتی که بیمار سابقه پاسخ‌دهی به سایر داروهای آنتی‌سایکوتیک را داشته و خطر شعله‌ور شدن بیماری زمینه‌ای بالانمی باشد، می‌توان درمان را با سایر داروهای این دسته که خطر دیس‌لیپیدمی و سندروم متابولیک کمتری دارند، ادامه داد. در مطالعه‌ها دیده شده که تعییر داروی مصرفی به داروی با خطر کمتر در بهبود عارضه رخ داده مؤثر بوده است. توصیه می‌شود جهت جلوگیری از عود عالیم بیماری این تعییر دارو به آرامی و طی ۱-۳ هفته انجام شود.
- ۲- در صورتی که خطر شعله‌ور شدن بیماری بالا می‌باشد، قطع دارو الزاماً نمی‌باشد و می‌توان عارضه رخ داده را با درمان‌های غیردارویی یا دارویی مدیریت کرد (۲).

■ **درمان هیپرتری گلیسیریدمی**
سطح تری گلیسیرید $150\text{-}500 \text{ mg/dl}$ برای هیپرتری گلیسیریدمی خفیف تا متوسط و جهت هیپرتری گلیسیریدمی شدید، میزان بیش از 886 mg/dl در نظر گرفته می‌شود. توصیه ابتدایی به بیماران تعییر سبک زندگی به صورت انجام ورزش‌های هوایی به میزان حداقل ۵ نوبت $30\text{-}60$ دقیقه‌ای در هفته، کاهش مصرف مواد غذایی پر کالری و بهخصوص با میزان glycemic load/ index دقیق قندخون در بیماران دیابتی می‌باشد.

تولید VLDL افزایش می‌یابد. همچنین انسولین جهت تولید و فعالیت LPL خصوصاً در شرایط postprandial لازم است. بنابراین، در شرایط مقاومت به انسولین اختلال عملکرد لیبوپروتئین لیپاز هم ایجاد خواهد شد (۴).

در برخی مطالعه‌های دیده شده که عارضه دیس‌لیپیدمی بدون بروز سایر عوارض متابولیک و یا وجود عوامل زمینه‌ای حتی در بیماران جوان هم رخ داده است. بنابراین، به نظر می‌رسد هر دو مکانیسم مستقیم و غیرمستقیم در بروز این عارضه دخیل هستند (۴). همچنین برخی مطالعه‌ها هم بیانگر آن هستند که بروز دیس‌لیپیدمی با اثر درمانی داروهای آنتی‌سایکوتیک در ارتباط است. در مطالعه‌ای نشان داده شد که میزان افزایش TG در بیماران دریافت‌کننده کلوزاپین با میزان کاهش total PANSS score (positive and negative syndrome scale) ارتباط مستقیمی داشته است. البته این ارتباط در رابطه با داروهای نسل اول دیده نشد، در واقع در بیماران دریافت‌کننده داروهای نسل اول افزایش کلسیترول بدون بهبودی در عالیم پرخاشگری و افکار خودکشی بیمار بروز کرد (۵).

■ **مدیریت عارضه جانبی**
داروهای آنتی‌سایکوتیک در بیماران مبتلا به دیس‌لیپیدمی زمینه‌ای منع مصرف ندارد. همچنین بروز عارضه دیس‌لیپیدمی الزاماً بر قطع دارو نمی‌باشد. در این بیماران شروع درمان دیس‌لیپیدمی هم‌زمان با درمان با داروهای آنتی‌سایکوتیک و همچنین افزایش تواتر ارزیابی پروفایل چربی توصیه می‌شود.

ساله مساوی یا بیش از ۷/۵، پس از تغییر سبک زندگی و کاهش عوامل دخیل، دارودارمانی با استاتین آغاز شود. در این دستورالعمل توصیه شده است که خطر ASCVD از طریق pooled cohort equations محاسبه شود (۸).

□ فیبرات‌های موجود در بازار دارویی ایران
Cap fenofibrate 100/200 mg

شكل دارویی موجود در بازار دارویی به شکل کپسول‌های میکرونیزه می‌باشد. مقدار مصرف رایج دارو ۲۰۰ mg هر شب یک عدد همراه وعده غذایی شام می‌باشد. این دارو در نارسایی کبدی زمینه‌ای و یا افزایش ۳ برابری آنزیم‌های کبدی طی درمان منع مصرف دارد. در نارسایی کلیوی در GFR بیش از ۶۰ ml/min نیاز به تنظیم مقدار مصرف ندارد، در GFR ۳۰-۶۰ ml/min نصف مقدار مصرف (۱۰۰ mg/day) توصیه می‌شود و در GFR کمتر از ۳۰ ml/min منع مصرف دارد (۶).

Cap gemfibrozil 300 mg

Tab gemfibrozil 450 mg

مقدار مصرف مناسب این دارو جهت درمان هیپرتری گلیسریدمی، ۶۰۰ mg دو بار در روز با معده خالی (نیم ساعت قبل از صبحانه و شام) می‌باشد. در صورت عدم پاسخ‌دهی مناسب ۳ ماه بعد از شروع مصرف دارو باید قطع شود. مصرف این دارو در نارسایی کبدی منع مصرف دارد. در نارسایی کلیوی GFR ۱۰-۵۰ ml/min روتین (۴۵۰ mg) دو بار در روز و در GFR کمتر از ۱۰ ml/min (۵۰ mg) درصد مقدار مصرف معمول (۳۰۰ mg) دو بار در روز) توصیه می‌شود (۶).

درمان دارویی هیپرتری گلیسریدمی، بیش از ۸۸۶ mg/dl با هدف کاهش خطر بروز پانکراتیت آغاز می‌شود. در بیماران با سابقه بروز پانکراتیت توصیه می‌شود درمان حتی در سطوح TG کمتر نیز آغاز شود. درمان انتخابی در این مرحله دسته دارویی فیبرات‌ها می‌باشد. این دسته دارویی می‌تواند میزان سطح TG را تا حد ۵۰ درصد کاهش دهد. معمولاً پاسخ‌دهی به فیبرات‌ها در ۲ هفته اول درمان شروع شده و طی ۶-۸ هفته به حداکثر اثربخشی می‌رسد. توصیه می‌شود مقدار مصرف ارزیابی شود. هدف درمان با فیبرات‌ها کاهش TG به کمتر از ۵۰۰ mg/dl می‌باشد (۶). در مطالعه‌های مختلف نشان داده شده که افزایش سطح TG به صورت غیروابسته با پیشرفت آتروواسکلروزیس و حوادث قلبی - عروقی در ارتباط می‌باشد اما در مطالعه‌ها اثبات نشده که کاهش سطح TG با فیبرات اثر مشتبه بر حوادث قلبی - عروقی و میزان مرگ و میر داشته باشد. از این رو، در بیماران با سطح TG، ۲۰۰-۲۲۰ mg/dl، تجویز استاتین با هدف کاهش خطر حوادث قلبی - عروقی توصیه می‌شود. استاتین در این بیماران باید به صورت high intensity یعنی آتروواسکلروزیس ۸۰ mg/day یا رزوواسکلروزیس ۲۰ mg/day باشد که در مطالعه‌ها دیده شده می‌تواند سطح TG را ۴۳-۴۴ درصد کاهش دهد (۶).

در دستورالعمل ACC/AHA سال ۲۰۱۸ ذکر شده که در بیماران ۷۵-۴۰ ساله مبتلا به هیپرتری گلیسریدمی خفیف یا متواتر ۱۰ ASCVD (TG: ۱۷۵-۴۹۹ mg/dl) و خطر

omega3 با مقدار مصرف بالا می‌تواند سبب افزایش سطح LDL شود. بنابراین، به علت برخی عوارض متابولیک و عوارض گوارشی آن معمولاً به عنوان انتخاب فرعی در نظر گرفته می‌شود (۷).

■ درمان هیپرکلسترولمی

در دستورالعمل ACC/AHA سال ۲۰۱۸ بیماران نیازمند به مداخله درمانی را بر حسب سطح ASCVD، بیماری‌های زمینه‌ای و خطر کلسترول، بیماری‌های زمینه‌ای و خطر ۱۰ ساله به چند دسته تقسیم‌بندی می‌کند (۸)؛
 ۱ - بیماران مبتلا به ASCVD بالینی، درمان با مقدار مصرف قابل تحمل بیمار توصیه می‌شود.
 هدف درمان در این بیماران کاهش حداقل ۵۰ درصد در LDL-C می‌باشد. هم‌چنین در بیماران very high risk ASCVD این است که علاوه بر کاهش ۵۰ درصد در سطح LDL-C، سطح LDL-C به کمتر از ۷۰ mg/dl کاهش یابد. اگر اهداف درمانی با حداقل مقدار مصرف قابل تحمل استاتین حاصل نشد، اضافه

□ تداخل‌های مهم فیبرات‌ها

در شرایطی که بیمار در حال مصرف هم‌زمان استاتین می‌باشد، فیبرات انتخابی فنوفیبرات می‌باشد، زیرا جم فیبروزیل با مهار CYP3A4 سبب کاهش متابولیسم استاتین و افزایش خطر عارضه می‌پاتی آن می‌شود که این عارضه در رابطه با فنوفیبرات کمتر دیده شده است (۶). تداخل مهم دیگر فیبرات‌ها با وارفارین می‌باشد که سبب کاهش متابولیسم وارفارین شده و در صورت مصرف هم زمان توصیه به کاهش مقدار مصرف وارفارین به میزان ۳۰ درصد و ارزیابی دقیق INR می‌شود (۶).

Omega3

Soft gelatin Cap 1000 mg

یکی دیگر از داروهایی که در جهت درمان هیپرتری‌گلیسریدمی کاربرد دارد استفاده از مکمل‌های omega3 و Fish oil می‌باشد. در مطالعه‌های دیده شده که مقدار مصرف کافی این مکمل (۴g/day) می‌تواند سطح TG را تا ۵۰ درصد کاهش دهد. در برخی مطالعه‌ها دیده شده که مصرف مکمل

جدول ۳ - مقدار مصرف و هدف درمانی استاتین‌ها

	High Intensity	Moderate Intensity	Low Intensity
LDL-C Lowering [†]	>50%	30%-49%	<30%
Statins	Atorvastatin (40mg [‡]) 80mg Rosuvastatin 20mg (40mg)	Atorvastatin 10mg (20mg) Rosuvastatin (5mg) 10mg Simvastatin 20-40mg [§]	Simvastatin 10mg
	...	Pravastatin 40mg (80mg) Lovastatin 40mg (80mg) Fluvastatin XL 80mg Fluvastatin 40mg BID Pitavastatin 104mg	Pravastatin 10-20mg Lovastatin 20mg Fluvastatin 20-40mg

۲- در بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی اولیه شدید ($LDL-C \geq 190 \text{ mg/dl}$), درمان با high intensity statin و یا حداکثر مقدار مصرف قابل تحمل بیمار توصیه می‌شود. هدف درمان در این بیماران کاهش $LDL-C$ به مساوی یا کمتر از 100 mg/dl می‌باشد. اگر اهداف درمانی با حداکثر مقدار مصرف قابل تحمل استاتین حاصل نشده، اضافه کردن ezetimibe در کنار استاتین توسعیه می‌شود.

کردن ازتیماب در کنار استاتین توسعیه می‌شود.
 ⇔ **تعريف بیماران مبتلا به ASCVD بالینی:** ASCVD بالینی شامل بروز MI، سابقه ACS (acute coronary syndrome) (myocardial infarction)، آنژین پایدار یا ناپایدار و یا استنت‌گذاری در عروق، سکته مغزی، حمله ایسکمیک گذرا (transient ischemic attack)، اختلال عروق محیطی شامل آنوریسم آئورت و هرگونه اختلال آترواسکلروزیک می‌باشد.

جدول ۴ - خطر بسیار زیاد* وقایع ASCVD در آینده

وقایع ASCVD بزرگ
ACS اخیر (طی ۱۲ ماه قبل)
سابقه MI (به جز ACS اخیر ذکر شده در بالا)
سابقه سکته مغزی ایسکمیک
بیماری های عروق محیطی علامت دار (سابقه لنگش با $ABI < 0.85$ ، ریوسکولاریزاسیون اخیر یا آمپوتاسیون)
شرایط با ریسک بالا
سن مساوی یا بیش از ۶۵ سال
هیپرکلسترولمی فامیلی هتروزیگوت
سابقه انجام جراحی CABG و یا آنژیوپلاستی مستقل از شرایط ASCVD ذکر شده
دیابت
هیپرتانسیون
نارسایی مزمن کلیوی ($GFR = 15-59 \text{ ml/min}$)
مصرف سیگار در حال حاضر
LDL بالا ($LDL \geq 100 \text{ mg/dl}$) علی رغم در یافتن حداکثر مقدار مصرف تحمل شده استاتین و ازتیماب
سابقه نارسایی احتقانی قلب

* خطر بسیار زیاد شامل سابقه چند واقعه ASCVD بزرگ و یا یک واقعه ASCVD بزرگ و چند شرط با خطر بالا می‌شود.

جدول ۵ - عوامل افزایش‌دهنده خطر در بیماران دیابتی

- * دیابت طول کشیده (≤ 10 سال برای دیابت ۲ یا ≤ 20 سال برای دیابت ۱)
- * آلبومین اوریا ≤ 30 میکروگرم آلبومین / میلی گرم کراتینین
- * $GFR < 60\text{ml}/\text{min}$
- * رتینوپاتی
- * نوروپاتی
- * ABI < 0.9

ABI = ankle-brachial index

■ استاتین‌های موجود در بازار ایران

در درمان دیس‌لیپیدمی استاتین‌ها به صورت moderate and high intensity باربرد دارند که بر حسب potency داروهای این گروه آتورواستاتین و رزوواستاتین در این دسته قرار می‌گیرند:

Tab Atorvastatin 10/20/40 mg

Tab Rosuvastatin 5/10/20 mg

۳- در بیماران ۴۰-۷۵ ساله مبتلا به دیابت با LDL-C مساوی یا بیشتر از ۷۰ mg/dl، درمان با moderate intensity statin مقدار مصرف قابل تحمل بیمار توصیه می‌شود. در بیماران دیابتی با عوامل خطر بیشتر (جدول ۵) و یا سن ۵۰-۷۵ سال درمان با high intensity statin جهت کاهش ۵۰ درصد LDL-C توصیه می‌شود.

۴- در بیماران ۴۰-۷۵ ساله بدون سابقه ASCVD و دیابت و با LDL-C مساوی یا بیشتر از ۷۰ mg/dl، در صورتی که خطر ASCVD ۱۰ ساله مساوی یا بیشتر از ۷/۵ درصد باشد، برحسب وجود یا عدم وجود عوامل افزایش‌دهنده خطر (جدول ۶)، بیمار از درمان با moderate intensity statin یا حداکثر مقدار مصرف قابل تحمل سود خواهد برد. هدف درمان در این شرایط کاهش حداقل ۳۰ درصد در LDL-C می‌باشد.

در این دستورالعمل توصیه شده که خطر ASCVD ۱۰ ساله از طریق pooled cohort equations محاسبه شود.

■ ارزیابی درمان

پاسخ‌دهی به دارودارمانی با استاتین‌ها از طریق اندازه‌گیری سطح LDL-C انجام می‌شود. توصیه می‌شود ۱۲-۴ هفته پس از شروع و یا تغییر مقدار مصرف استاتین‌ها سطح LCL-D اندازه‌گیری شود. پس از آن هر ۳-۱۲ ماه برحسب نیاز ارزیابی انجام شود. همان‌طور که در بالا ذکر شد هدف درمان با high intensity statin و با moderate intensity statin درصد در سطح LDL-C می‌باشد (۸).

ارزیابی LFT و CPK در بیماران مصرف‌کننده استاتین‌ها به صورت معمول توصیه نمی‌شود. بهتر است در آغاز درمان اندازه‌گیری شده و در ادامه در صورت وجود علایم بالینی مجددًا بررسی شوند.

جدول ۶ - عوامل افزایش دهنده خطر در بیماران با خطر $\geq 7.5\%$

- سابقه خانوادگی ASCVD زودهنگام (مردان در سن > 55 سال و زنان در سن > 65 سال)
- هیپر کلسترولمی اولیه ($LDL-C = 160-189 \text{ mg/dl}$, non-LDL-C = $190-219 \text{ mg/dl}$)
- سندروم متابولیک (معیارهای آن شامل: افزایش دور کمر، افزایش تری گلیسرید $< 75 \text{ mg/dl}$, فشارخون بالا، قندخون بالا و $HDL > 40 \text{ mg/dl}$ در مردان و $> 50 \text{ mg/dl}$ در زنان است که وجود سه مورد از این موارد تشخیص را قطعی می کند).
- نارسایی مزمن کلیوی ($GFR = 15-59 \text{ ml/min}$ با یا بدون آلبومین اوری، بدون دیالیز یا پیوند کلیه)
- بیماری های التهابی مزمن مثل پسوریازیس، آرتربیت روماتوید و ایدز / HIV
- سابقه یا نسگی زودرس (قبل از ۴۰ سالگی) و یا اختلال های حین بارداری که خطر ASCVD آینده را افزایش می دهد مثل پره اکلاپسی
- تزاده ای با خطر بالا (مثل جنوب آسیا)
- بیومارکرهای چربی که سبب افزایش خطر ASCVD می شوند:
بالا بودن مداوم * تری گلیسرید ($\leq 175 \text{ mg/dl}$)
باشد.
- ◆ بالا بودن CRP ($\leq 2 \text{ mg/l}$)
- ◆ بالا بودن Lp (a): یکی از انديکاسيون های اندازه گیری آن سابقه خانوادگی ASCVD زود هنگام می باشد که در صورت افزایش دهنده ریسک خصوصاً در سطوح بالاتر می باشد.
- ◆ بالا بودن ApoB: یکی از انديکاسيون های اندازه گیری آن TG ($\leq 200 \text{ mg/dl}$) می باشد.
بالا بودن LDL ($\leq 160 \text{ mg/dl}$) و سبب افزایش ریسک می باشد.
- ◆ ABI < 0.9

* ۳ بار اندازه گیری شود.

منابع

1. Zeind CS. Carvalho MG. Applied therapeutics, 11th edition; 2018: 1780 - 1813.
2. Uptodate, pharmacotherapy for schizophrenia: side effect management.
3. Hoffmann VP. Case M. Stauffer VL. Jacobson JG. Conley RR. Predictive value of early changes in triglycerides and weight for longer-term changes in metabolic measures during olanzapine, ziprasidone or aripiprazole treatment for schizophrenia and schizoaffective disorder: post hoc analyses of 3 randomized, controlled clinical trials. J clin Psychopharmacol 2010; 30(6): 656 - 660.
4. Yan H. Chen JD. Zheng XY. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced hypertriglyceridemia. Psychopharmacol 2013; 229(1): 1-7.
5. Ames D. Carr-Lopez SM. Gutierrez MA. Pierre

JM. Rosen JA. Shakib S. Yudofsky LM. Detecting and managing adverse effects of antipsychotic medications: current state of play. Psychiatr Clin 2016; 39(2): 275 - 311.

6. Uptodate, hypertriglyceridemia.

7. Freeman MP. McInerney K. Sosinsky AZ. Kwiatkowski MA. Cohen LS. Omega-3 fatty acids for atypical antipsychotic-associated hypertriglyceridemia. Annals of clinical psychiatry: Official J Am Acad Clin Psychiatrists 2015; 27(3): 197 - 202.

8. 2018 ACC/AHA/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/ APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018; Nov 10.