

# درمان عارضه دیس لیپیدمی ناشی از داروهای آنتی سایکوتیک

دکتر بهاره لکی<sup>۱</sup>، دکتر مریم موسوی<sup>۲</sup>، دکتر خیرالله غلامی<sup>۳</sup>

۱. دستیار داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
 ۲. داروساز بالینی بیمارستان روزبه دانشگاه علوم پزشکی تهران  
 ۳. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

و کوئتیاپین در مطالعه‌های مختلف به‌طور متوسط  $60-70 \text{ mg/dl}$  ذکر شده اما گزارش‌هایی از افزایش ناگهانی و چشمگیر TG (بیش از  $1000 \text{ mg/dl}$ ) نیز وجود دارد که معمولاً با بروز پانکراتیت در بیماران همراه بوده است (جدول ۱) (۱).

## ■ ارزیابی

ارزیابی بیماران دریافت‌کننده داروهای آنتی‌سایکوتیک از نظر عارضه دیس لیپیدمی در منابع مختلف متفاوت ذکر شده است. به‌صورت معمول اندازه‌گیری پروفایل چربی در ابتدای درمان، هفته ۴ (برای بیماران دریافت‌کننده کوئتیاپین، الانزاپین

دیس لیپیدمی به‌صورت افزایش سطح کلسترول و تری‌گلیسرید سرمی از جمله عوارض جانبی داروهای آنتی‌سایکوتیک 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، الانزاپین و کوئتیاپین بیشتر مشاهده می‌شود. خطر بروز این عارضه با ریسپریدون متوسط و در مورد زیپراسیدون اندک است. در برخی مطالعه‌ها آری‌پیرازول در مقایسه با دارونما توانسته است سبب کاهش سطح تری‌گلیسرید شود. میزان افزایش TG توسط کلوزاپین، الانزاپین

جدول ۱ - میزان بروز عارضه دیس لیپیدمی با آنتی‌سایکوتیک‌های 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 دریافت کننده داروی آنتی ساینکوتیک							
حداقل هر ۵ سال یک بار	سالانه	هفته ۲۴	هفته ۱۲	هفته ۸	هفته ۴	شروع درمان	
	×	×	×			×	Applied therapeutics
×			×		*×	×	uptodate

\* برای کلوزاپین، الاتزاپین و کوتتیاپین

بروز عارضه دیس لیپیدمی می شوند. از طرفی این داروها سبب کاهش تولید و فعالیت لیپوپروتئین لیپاز در هپاتوسیت ها و پلازما می شوند. در برخی مطالعه ها 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 آنتی ساینکوتیک سبب بروز مقاومت به انسولین می گردد. در حالت فیزیولوژیک انسولین نقش مهمی بر متابولیسم TG دارد. یکی از این اثرها مهار تولید و افزایش تخریب apoB می باشد که مهم ترین پروتئین ذره VLDL است. اثر دیگر انسولین، فعال سازی عامل رونویسی SREBP-1 می باشد که موجب القای لیپوژنز در کبد می شود. دیده شده که در شرایط مقاومت به انسولین، اثر انسولین بر apoB مهار شده ولی اثر آن بر فعال سازی عامل رونویسی SREBP-1 هم چنان باقی می ماند. بنابراین، در مجموع لیپوژنز در کبد در حضور مقادیر کافی apoB القا شده و میزان VLDL و TG سرم افزایش می یابد. از طرفی، در حالت فیزیولوژیک انسولین لیپولیز در بافت های چربی را مهار می کند ولی در شرایط مقاومت به انسولین با افزایش لیپولیز بافت چربی، مقادیر زیادی FFA وارد پلازما و سپس کبد شده و مجدداً

و کلوزاپین)، هفته ۱۲ و سپس سالانه می باشد. 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) (۱،۲). در مطالعه ای جهت دستیابی به عامل پیش بینی کننده عارضه دیس لیپیدمی این داروها، پروفایل چربی بیماران دریافت کننده الاتزاپین در شروع درمان، هفته ۶، ۱۲، ۲۰ و ۲۸ درمان اندازه گیری شد. نتایج این مطالعه نشان داد بیمارانی که در ۱۲-۶ هفته اول درمان افزایشی به میزان  $20\text{mg/dl}$  و یا بیشتر در سطح TG نداشتند، طی ۶ ماه، افزایش TG به میزان  $70\text{mg/dl}$  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 مطالعه های مختلف اثبات شده است که داروهای آنتی ساینکوتیک از طریق upregulation عوامل رونویسی SREBP-1 و SREBP-2 (sterol regulatory element-binding proteins) که مهم ترین عوامل تنظیمی مسیر تولید TG و کلسترول در کبد می باشند سبب

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 لیپوپروتئین لیپاز هم ایجاد خواهد شد (۴).

در برخی مطالعه‌ها دیده شده که عارضه دیس لیپیدمی 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 دیس لیپیدمی 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 کلسترول بدون بهبودی در علائم پرخاشگری و افکار خودکشی بیمار بروز کرد (۵).

#### ■ مدیریت عارضه جانبی

داروهای آنتی‌سایکوتیک در بیماران مبتلا به دیس لیپیدمی زمینه‌ای منع مصرف ندارد. هم‌چنین بروز عارضه دیس لیپیدمی الزامی بر قطع دارو نمی‌باشد. در این بیماران شروع درمان دیس لیپیدمی هم‌زمان با درمان با داروهای آنتی‌سایکوتیک و هم‌چنین افزایش توأثر ارزیابی پروفایل چربی توصیه می‌شود.

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

۱- در صورتی که بیمار سابقه پاسخ‌دهی به سایر داروهای آنتی‌سایکوتیک را داشته و خطر شعله‌ور شدن بیماری زمینه‌ای بالا نمی‌باشد، می‌توان درمان را با سایر داروهای این دسته که خطر دیس لیپیدمی و سندروم متابولیک کمتری دارند، ادامه داد. در مطالعه‌ها دیده شده که تغییر داروی مصرفی به داروی با خطر کمتر در بهبود عارضه رخ داده مؤثر بوده است. توصیه می‌شود جهت جلوگیری از عود علائم بیماری این تغییر دارو به آرامی و طی ۱-۳ هفته انجام شود.

۲- در صورتی که خطر شعله‌ور شدن بیماری بالا می‌باشد، قطع دارو الزامی نمی‌باشد و می‌توان عارضه رخ داده را با درمان‌های غیردارویی یا دارویی مدیریت کرد (۲).

#### ■ درمان هیپرتری‌گلیسریدمی

سطح تری‌گلیسیرید  $500-1500$  mg/dl برای هیپرتری‌گلیسریدمی خفیف تا متوسط و جهت هیپرتری‌گلیسریدمی شدید، میزان بیش از 886 mg/dl در نظر گرفته می‌شود.

توصیه ابتدایی به بیماران تغییر سبک زندگی به‌صورت انجام ورزش‌های هوازی به میزان حداقل ۵ نوبت ۳۰ دقیقه‌ای در هفته، کاهش مصرف مواد غذایی پر کالری و به‌خصوص با میزان glycemic load/ index بالا و هم‌چنین کنترل دقیق قندخون در بیماران دیابتی می‌باشد.

ساله مساوی یا بیش از ۷/۵، پس از تغییر سبک زندگی و کاهش عوامل دخیل، دارودرمانی 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

شکل دارویی موجود در بازار دارویی به شکل کپسول‌های میکرونیزه می‌باشد. مقدار مصرف رایج دارو ۲۰۰mg 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 60 ml/min نیاز به تنظیم مقدار مصرف ندارد، در 30-60ml/min GFR نصف مقدار مصرف (۱۰۰mg/day) توصیه می‌شود و در GFR کمتر از 30 ml/min منع مصرف دارد (۶).

Cap gemfibrozil 300 mg

Tab gemfibrozil 450 mg

مقدار مصرف مناسب این دارو جهت درمان هیپرتری گلیسریدمی، ۶۰۰mg 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 در 10-50 ml/min GFR، ۷۵ درصد مقدار مصرف روتین (۴۵۰mg) دو بار در روز) و در GFR کمتر از 10 ml/min، ۵۰ درصد مقدار مصرف معمول (۳۰۰mg) دو بار در روز) توصیه می‌شود (۶).

درمان دارویی هیپرتری گلیسریدمی، بیش از 886 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 می‌باشند. 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 ۸-۶ هفته به حداکثر اثربخشی می‌رسد. توصیه می‌شود سطح TG، ۸-۶ هفته پس از آغاز درمان و یا تغییر مقدار مصرف ارزیابی شود. هدف درمان با فیبرات‌ها کاهش TG به کمتر از ۵۰۰mg/dl می‌باشد (۶).  
در مطالعه‌های مختلف نشان داده شده که افزایش سطح TG به صورت غیروابسته با پیشرفت آترواسکلروزیس و حوادث قلبی - عروقی در ارتباط می‌باشد اما در مطالعه‌ها اثبات نشده که کاهش سطح TG با فیبرات اثر مثبتی بر حوادث قلبی - عروقی و میزان مرگ و میر داشته باشد. از این رو، در بیماران با سطح TG، ۸۸۶-۲۰۰ mg/dl تجویز استاتین با هدف کاهش خطر حوادث قلبی - عروقی توصیه می‌شود. استاتین در این بیماران باید به صورت high intensity یعنی آترواستاتین ۸۰mg/day یا رزوواستاتین ۲۰mg/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 متوسط (TG: 175-499 mg/dl) و خطر ASCVD ۱۰

### □ 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 میوپاتی 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 هم‌زمان 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 Fish oil و omega3 می‌باشد. در مطالعه‌ها دیده شده که مقدار مصرف کافی این مکمل می‌تواند سطح TG را تا ۵۰ درصد کاهش دهد. در برخی مطالعه‌ها دیده شده که مصرف مکمل

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

### ■ درمان هیپرکلسترولمی

در دستورالعمل ACC/AHA سال ۲۰۱۸ بیماران نیازمند به مداخله درمانی را برحسب سطح کلسترول، بیماری‌های زمینه‌ای و خطر ASCVD ۱۰ ساله به چند دسته تقسیم‌بندی می‌کند (۸):

۱ - بیماران مبتلا به ASCVD بالینی، درمان با high intensity statin (جدول ۳) و یا حداکثر 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 (جدول ۴) تمایل بر این است که علاوه بر کاهش ۵۰ درصد در سطح LDL-C، سطح LDL-C به کمتر از ۷۰mg/dl کاهش یابد. اگر اهداف درمانی با حداکثر مقدار مصرف قابل تحمل استاتین حاصل نشد، اضافه

جدول ۳ - مقدار مصرف و هدف درمانی استاتین‌ها

	High Intensity	Moderate Intensity	Low Intensity
LDL-C Lowering <sup>†</sup>	>50%	30%-49%	<30%
Statins	Atorvastatin (40mg <sup>‡</sup> )80mg Rosuvastatin 20mg (40mg)	Atorvastatin 10mg (20mg) Rosuvastatin (5mg) 10mg Simvastatin 20-40mg <sup>§</sup>	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  $100 \text{ mg/dl}$  می‌باشد. اگر اهداف درمانی با حداکثر مقدار مصرف قابل تحمل استاتین حاصل نشد، اضافه کردن ezetimibe در کنار استاتین توصیه می‌شود.

کردن از تیماب در کنار استاتین توصیه می‌شود.  
 ✨ **تعریف بیماران مبتلا به ASCVD بالینی:** ASCVD بالینی شامل بروز ACS (acute coronary syndrome) سابقه MI (myocardial infarction)، آنژین پایدار یا ناپایدار و یا استنت گذاری در عروق، سکته مغزی، حمله ایسکمیک گذرا (transient ischemic attack)، اختلال عروق محیطی شامل آنوریسم آئورت و هرگونه اختلال آترواسکلروتیک 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 فAMILIAL 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 دریافت حداکثر مقدار مصرف تحمل شده استاتین و از تیماب
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**

<p>* دیابت طول کشیده (<math>\leq 10</math> سال برای دیابت ۲ یا <math>\leq 20</math> سال برای دیابت ۱)                  * آلبومین اوریا <math>\leq 30</math> میکروگرم آلبومین / میلی گرم کراتینین                  * <math>GFR &lt; 60ml/min</math>                  * رتینوپاتی                  * نوروپاتی                  * <math>ABI &lt; 0.9</math></p>
--

ABI= ankle-brachial index

**■ استاتین‌های موجود در بازار ایران**

در درمان دیس‌لیپیدمی استاتین‌ها به صورت moderate and high intensity کاربرد دارند که برحسب potency داروهای این گروه، اتورواستاتین و رزوواستاتین در این دسته قرار می‌گیرند:

Tab Atorvastatin 10/20/40 mg

Tab Rosuvastatin 5/10/20 mg

**■ ارزیابی درمان**

پاسخ‌دهی به دارودرمانی 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 ۱۲-۳ ماه برحسب نیاز ارزیابی انجام شود. همان‌طور که در بالا ذکر شد هدف درمان با high intensity statin، کاهش حداقل ۵۰ درصد و با moderate intensity statin کاهش ۳۰-۵۰ 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 علائم بالینی مجدداً بررسی شوند.

**۳- در بیماران ۴۰-۷۵ ساله مبتلا به دیابت با LDL-C مساوی یا بیشتر از 70 mg/dl، درمان با moderate intensity statin و یا حداکثر مقدار مصرف قابل تحمل بیمار توصیه می‌شود. در بیماران دیابتی با عوامل خطر بیشتر (جدول ۵) و یا سن ۷۵-۵۰ 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 70 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.

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

<p>■ سابقه خانوادگی ASCVD زودهنگام (مردان در سن <math>&gt; 55</math> سال و زنان در سن <math>&gt; 65</math> سال)</p> <p>■ هیپرکلسترولمی اولیه (<math>LDL-C = 160-189</math> mg/dl, non-LDL-C = <math>190-219</math> mg/dl)</p> <p>■ سندروم متابولیک (معیارهای آن شامل: افزایش تری گلیسیرید <math>&gt; 175</math> mg/dl، فشارخون بالا، قندخون بالا و <math>HDL &gt; 40</math> mg/dl در مردان و <math>&gt; 50</math> mg/dl در زنان است که وجود سه مورد از این موارد تشخیص را قطعی می کند).</p> <p>■ نارسایی مزمن کلیوی (<math>GFR = 15-59</math> ml/min) با یا بدون آلبومین اوری، بدون دیالیز یا پیوند کلیه)</p> <p>■ بیماری‌های التهابی مزمن مثل پسوریازیس، آرتریت روماتوئید و ایدز/ HIV</p> <p>■ سابقه یا نرسگی زودرس (قبل از ۴۰ سالگی) و یا اختلال‌های حین بارداری که خطر ASCVD آینده را افزایش می دهد</p> <p>مثل پره اکلایمپسی</p> <p>■ نژادهای با خطر بالا (مثل جنوب آسیا)</p> <p>■ بیومارکرهای چربی که سبب افزایش خطر ASCVD می شوند:</p> <p>بالا بودن مداوم* تری گلیسیرید (<math>\leq 175</math> mg/dl)</p> <p>بالا بودن <math>CRP \leq 2</math> mg/l</p> <p>بالا بودن (a) Lp: یکی از اندیکاسیون‌های اندازه گیری آن سابقه خانوادگی ASCVD زود هنگام می باشد که در صورت (a) <math>Lp \leq 50</math> mg/dl و یا <math>\leq 125</math> nmol/l افزایش دهنده ریسک خصوصا در سطوح بالاتر می باشد.</p> <p>بالا بودن ApoB: یکی از اندیکاسیون‌های اندازه گیری آن <math>TG \leq 200</math> mg/dl می باشد. <math>apoB \leq 130</math> mg/dl معادل <math>LDL \leq 160</math> mg/dl بوده و سبب افزایش ریسک می باشد.</p> <p><math>ABI &lt; 0.9</math></p>
--

\* 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.