



CLOZAPINE-INDUCED MYOCARDITIS

ZAPALENIE MIĘŚNIA SERCOWEGO INDUKOWANE KLOZAPINĄ

Correspondence to/
Adres do korespondencji:

Piotr Jałońkowski
I Klinika Psychiatryczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9
02-957 Warszawa, Polska
e-mail: jałonkowskipiotr@gmail.com

Submitted/Otrzymano: 03.09.2018
Accepted/Przyjęto do druku: 17.11.2018

Piotr Jałońkowski^{1,2}, Paweł Mierzejewski², Piotr Świtaj¹

¹1st Department of Psychiatry, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland
²Department of Pharmacology and Physiology of the Nervous System, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

¹I Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Polska
²Zakład Farmakologii i Fizjologii Ośrodkowego Układu Nerwowego, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Polska

Abstract

Purpose: Presentation of the current state of knowledge on the epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of clozapine-induced myocarditis (CIM).

Views: Clozapine is widely used in patients with psychotic disorders for whom previous therapy was inadequate or not tolerated. However, in some cases its use may be associated with serious side-effects. In addition to agranulocytosis, ketoacidosis and intestinal obstruction, CIM is the most serious and potentially life-threatening complication of clozapine therapy, as it encompasses the inflammation and injury of the heart muscle. Attempts to estimate the incidence of CIM are characterized by a large discrepancy of results. To date, the pathomechanism of CIM has not been well investigated. The variability of the clinical spectrum and the lack of pathognomonic signs significantly hinder diagnosis, which is usually based on clinical symptoms, echocardiography, concentration of troponin and C-reactive protein in the serum samples and, in some cases, by myocardial biopsy and cardiac magnetic resonance imaging. In patients with suspected/confirmed CIM, the main recommendation is to discontinue clozapine and monitor the patient's vital signs. Clinical observations indicate that a β -blocker and/or angiotensin-converting enzyme inhibitor might be useful in at least some cases of CIM.

Conclusions: We point out that patients receiving clozapine should be carefully monitored for the symptoms of CIM. The publication contains guidelines for dealing with suspected CIM.

Key words: C-reactive protein, clozapine, myocarditis, troponin.

Streszczenie

Cel: Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat epidemiologii, patogenez, obrazu klinicznego i diagnostyki oraz leczenia zapalenia mięśnia sercowego indukowanego klozapiną (*clozapine-induced myocarditis* – CIM).

Poglądy: Klozapina znajduje powszechne zastosowanie w terapii zaburzeń psychiatrycznych, w przypadku których dotychczasowe leczenie okazało się nieskuteczne lub źle tolerowane. Stosowanie klozapiny obarczone jest jednak ryzykiem wystąpienia powikłań, które potencjalnie zagrażają życiu pacjenta. CIM, obok agranulocytozy, kwasicy ketonowej i niedrożności przewodu pokarmowego, to powikłanie niosące największe zagrożenie dla życia i zdrowia. CIM charakteryzuje się obecnością komórkowego nacieku zapalnego w obrębie mięśnia sercowego, któremu towarzyszy uszkodzenie kardiomiocytów. Próby oszacowania zapadalności na CIM charakteryzuje duża rozbieżność wyników, a patomechanizm leżący u jego podłoża pozostaje nie w pełni wyjaśniony. Zmienność obrazu klinicznego i brak objawów patognomonicznych znacznie utrudniają diagnostykę CIM. Podstawowymi badaniami umożliwiającymi ustalenie rozpoznania CIM jest ocena stężenia w surowicy białka C-reaktywnego i troponiny, badanie echokardiograficzne oraz – w wybranych przypadkach – biopsja miokardium i badanie rezonansu magnetycznego serca. W przypadku rozpoznania CIM podstawę postępowania stanowi odstawienie klozapiny i monitorowanie funkcji życiowych pacjenta. Wyniki obserwacji klinicznych wskazują, że leki z grupy β -adrenolityków oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny mogą korzystnie wpływać na przebieg CIM.

Wnioski: Wskazujemy, że pacjenci leczeni klozapiną powinni być monitorowani pod kątem objawów CIM. W pracy zawarto wskazówki kliniczne dotyczące postępowania w przypadku podejrzenia CIM.

Słowa kluczowe: białko C-reaktywne, klozapina, zapalenie mięśnia sercowego, troponina.

INTRODUCTION

Clozapine is an atypical antipsychotic used in the treatment of drug-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder. It is also used in the treatment of bipolar disorder [1] and psychotic symptoms in Parkinson's disease [2]. The effectiveness of clozapine in the treatment of psychotic symptoms has been confirmed by a number of randomized trials and meta-analyses [3-6]. Its use is associated with a lower risk of death than is the case with other antipsychotics. This is most likely due to clozapine's anti-suicidal effect, more rigorous clinical assessment of patients treated with the drug (regular assessments of blood counts, in-depth diagnostics of infections) and its effect on the improvement of an individual's overall functioning [7-14]. Clozapine is also known to reduce aggressive behaviour [3, 15].

Concerns related to clozapine's potential myelotoxic and cardiotoxic effects may be contributive to its limited use [16]. The occurrence of side effects may lead to premature decisions to withdraw treatment [17]. As Meltzer points out [18], in 2008 in the United States only 4.4% of patients suffering from schizophrenia received clozapine, although about 40% of sufferers might have benefitted significantly from switching to this drug. In addition, researchers estimate that clozapine treatment is on average delayed by approximately 48 months [19]. Among the adverse effects of clozapine which may result in the discontinuation of the drug are: neutropenia, agranulocytosis, leukocytosis, leukopenia, thrombocytopenia, thrombocytosis, eosinophilia, changes in ECG (e.g. QT prolongation), atrial flutter, tachycardia, myocarditis, cardiomyopathy, fever, fainting, diabetes, ketoacidosis, hyperosmolar hyperglycaemic state, neuroleptic malignant syndrome, gastrointestinal motility disorders, elevated liver enzymes and seizures [17].

Next to agranulocytosis, ketoacidosis and gastrointestinal obstruction, clozapine-induced myocarditis (CIM) presents the greatest risk to a patient's life and health [20]. CIM is characterized by the presence of inflammatory cell infiltration within the myocardium, accompanied by damage to cardiomyocytes.

The aim of this paper is to present the current state of knowledge on the epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum – as well as the diagnosis and treatment of CIM – on the basis of a selective yet comprehensive review of the literature.

WSTĘP

Klozapina jest atypowym lekiem przeciwpsycho-
tycznym stosowanym w leczeniu lekoopornej schizo-
frenii i zaburzenia schizoafektywnego. Stosuje się ją
również w terapii zaburzenia afektywnego dwubiegu-
nowego [1] i objawów psychotycznych towarzyszących
chorobie Parkinsona [2]. Skuteczność klozapiny w le-
czeniu objawów psychotycznych potwierdza szereg ba-
dań z randomizacją oraz metaanaliz [3-6]. Stosowanie
klozapiny wiąże się z niższym niż w przypadku innych
leków przeciwpsychotycznych ryzykiem zgonu. Wynika
to najprawdopodobniej z działania antysuicydalnego,
bardziej rygorystycznej oceny stanu klinicznego u osób
leczonych klozapiną (regularna ocena morfologii krwi,
pogłębiona diagnostyka infekcji) i wpływu leku na po-
prawę ogólnego funkcjonowania [7-14]. Przyjmowanie
klozapiny prowadzi do zmniejszenia ryzyka zachowań
agresywnych [3, 15].

Obawy związane z potencjalnym działaniem mielo-
toksycznym i kardiotoxycznym mogą przyczynić się
do ograniczania stosowania klozapiny [16]. Wystąpienie
działań niepożądanych może zaś prowadzić do podejmowa-
nia przedwczesnych decyzji o odstawieniu leku [17].
Jak wskazuje Meltzer [18], w 2008 roku w Stanach Zjed-
noczonych jedynie 4,4% pacjentów chorujących na schi-
zofrenię otrzymywało klozapinę, mimo że około 40%
osób chorujących na schizofrenię może odnieść istotną
korzyść ze zmiany leczenia na ten lek. Ponadto badacze
szacują, że podjęcie próby leczenia klozapiną jest opóź-
nione średnio o około 48 miesięcy [19]. Wśród objawów
niepożądanych stosowania klozapiny, których wystąpienie
może stać się przyczyną odstawienia leku, wymienia
się neutropenię, agranulocytozę, leukocytozę, leukope-
nię, trombocytopenię, trombocytozę, eozynofilię, zmiany
w zapisie EKG (np. wydłużenie odstępu QT), trzepotanie
przedsionków, tachykardię, zapalenie mięśnia sercowego,
kardiomiopatię, gorączkę, omdlenia, cukrzycę, kwasicę
ketonową, hiperglikemiczny stan hiperosmolarny, zło-
śliwy zespół neuroleptyczny, zaburzenia motoryki prze-
wodu pokarmowego, podwyższenie stężenia enzymów
wątrobowych oraz napady drgawek [17].

Zapalenie mięśnia sercowego indukowane klozapiną
(*clozapine-induced myocarditis* – CIM), obok agranulo-
cytozy, kwasicy ketonowej i niedrożności przewodu po-
karmowego, jest niosącym największe zagrożenie dla ży-
cia i zdrowia powikłaniem leczenia klozapiną [20]. CIM
cehuje się obecnością komórkowego nacieku zapalnego
w obrębie mięśnia sercowego, któremu towarzyszy uszko-
dzenie kardiomiocytów.

Celem pracy jest przedstawienie, na podstawie se-
lektywnego, wszechstronnego przeglądu literatury,
aktualnego stanu wiedzy na temat epidemiologii, pato-
genezy, obrazu klinicznego oraz diagnostyki i leczenia
zapalenia CIM.

CIM EPIDEMIOLOGY

Previous attempts to assess the incidence of CIM have yielded a large discrepancy in results (0.1-3% of clozapine-treated patients) [14, 21-23]. Due to the non-specificity of CIM symptoms, any accurate prevalence assessment may require the introduction of monitoring programmes [24, 25]. So far, the highest incidence has been observed in the studies carried out in Australia and New Zealand, where it is 10-30 times higher than in other parts of the world. On the one hand, the difference may result from specific environmental conditions and different genetic predispositions [22] but, on the other, may reflect the effectiveness of the monitoring programmes that are already in place in Australia and New Zealand, affecting the level of CIM diagnosis. There are also other problems, such as the lack of one agreed definition of the condition, different levels of physicians' awareness of the symptoms [14, 23], as well as the availability of cardiological consultations [20]. The discrepancies between the results of the various studies may also be related to the small size of the samples [26]. In the past 5 years, only one instance of CIM has been reported to the Polish Office for the Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products [27].

CIM PATHOMECHANISM

As Freudenreich suggests [28], a combination of various factors that probably leads to the development of CIM. Among the mechanisms that may be involved are IgE dependent hypersensitivity reaction [29], direct cardiotoxicity [30], increase in catecholamine concentration [31-35], stimulation of proinflammatory cytokine secretion (TNF- α , IL-10) [35-38], activation of free radicals [38, 39], selenium deficiency [40, 41], blockage of calcium-dependent ion channels [41], blockage of M_2 receptors [42, 43], genetic susceptibility [43] or the influence of ozone present in the atmosphere [43, 44]. As noted by Kilian *et al.* [30], the typical time of the onset of symptoms (the first 2-8 weeks after the initiation of clozapine therapy) speaks for the mechanism of IgE-mediated hypersensitivity or direct cardiotoxicity of the drug. Research results indicate that clozapine leads to tachycardia by inducing the secretion of catecholamines (adrenaline and noradrenaline) in a dose-dependent manner [32, 35, 38, 45, 46]. Prolonged tachycardia impairs the work of the left ventricle [47] and worsens the course of myocarditis [34, 35, 38, 48].

Clozapine induces the formation of free radicals directly and indirectly [38]. The direct mechanism is based on the bioactivation of clozapine in the myocardium tissue, leading to the formation of reactive nitrogen ion, which leads to the damage of cardiomyocytes, lipid

EPIDEMIOLOGIA CIM

Próby oszacowania zapadalności na CIM charakteryzuje duża rozbieżność wyników (0,1-3% pacjentów przyjmujących klozapinę) [14, 21-23]. Z uwagi na niespecyficzność objawów CIM dokładna ocena rozpowszechnienia może wymagać wprowadzenia programu monitorowania [24, 25]. Najwyższą zapadalność obserwuje się w badaniach prowadzonych w Australii oraz Nowej Zelandii – jest ona 10-30-krotnie wyższa w porównaniu z obserwowaną w innych częściach świata. Różnica ta może wynikać z jednej strony ze specyficznych uwarunkowań środowiskowych i odmiennej genetycznej podatności na zachorowanie [22], z drugiej zaś może odzwierciedlać skuteczność wpływających na rozpoznawalność programów monitorowania w Australii i Nowej Zelandii, być wynikiem braku ujednoczonej definicji CIM, odmiennego poziomu uwrażliwienia lekarzy na objawy choroby [14, 23] oraz zróżnicowanego poziomu dostępności konsultacji kardiologicznych [20]. Rozbieżności między wynikami przeprowadzonych badań mogą być również związane z niewielką liczebnością badanych grup [26]. W ostatnich 5 latach do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych zgłoszono tylko jeden przypadek wystąpienia CIM na terenie Polski [27].

PATOMECHANIZM CIM

Jak wskazuje Freudenreich [28], do rozwoju CIM prowadzi najprawdopodobniej splot różnorodnych czynników. Wśród mechanizmów mogących uczestniczyć w rozwoju CIM wskazuje się na reakcję nadwrażliwości IgE-zależnej [29], bezpośrednią kardiotoksyczność [30], wzrost stężenia katecholamin [31-35], stymulację wydzielania cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-10) [35-38], aktywację wolnych rodników [38, 39], niedobór seleniu [40, 41], blokadę zależnych od wapnia kanałów jonowych [41], blokadę receptorów M_2 [42, 43], podatność genetyczną [43] czy wpływ obecnego w atmosferze ozonu [43, 44]. Jak zauważają Kilian i wsp. [30], typowy czas wystąpienia objawów (pierwsze 2-8 tygodni od zainicjowania leczenia klozapiną) przemawia za mechanizmem IgE-zależnej reakcji nadwrażliwości lub bezpośredniej kardiotoksyczności leku. Wyniki badań wskazują, że klozapina, indukując w sposób zależny od dawki wydzielanie katecholamin (adrenaliny i noradrenaliny), prowadzi do tachykardii [32, 35, 38, 45, 46]. Przedłużająca się tachykardia upośledza pracę lewej komory serca [47] i pogarsza przebieg zapalenia mięśnia sercowego [34, 35, 38, 48].

Klozapina w sposób bezpośredni oraz pośredni indukuje powstawanie wolnych rodników [38]. Mechanizm bezpośredni opiera się na bioaktywacji klozapiny w tkance mięśnia sercowego prowadzącej do powstania reaktywnego jonu nitreniowego, co prowadzi do uszkodzenia kar-

peroxidation and the release of free radicals [38, 39]. The binding of the nitrenium ion with cardiomyocyte proteins leads to the formation of antigenic complexes that stimulate the immune system response [49], including the release of proinflammatory cytokines (TNF- α), the formation of inflammatory infiltration and the production of free radicals. Under the conditions of oxidative stress, the release of anti-inflammatory cytokines (including IL-10) is inhibited and this is the beginning of a vicious cycle [38]. In addition, the effect of clozapine is an increase in the concentration of nitric oxide (NO) in the myocardium [38, 50]. Clozapine-induced nitric oxide synthase (NOS) and NO release stimulates the formation of free radicals (reactive oxygen and nitrogen forms) that damage phospholipid membranes, stimulate lipid peroxidation, and deactivate enzymatic pathways, thus destroying the cell membrane of cardiomyocytes. Clozapine also stimulates the increased formation of free radicals by increasing the secretion of catecholamines. Increased catecholamine concentrations lead to an increased burden on the heart, higher oxygen demand, and consequently to ischemic changes in the tissue of the cardiac muscle [38, 51].

Among the factors that may also influence the development of CIM is high ozone concentration. According to some researchers, it is high ozone concentration that is responsible for higher CIM incidence observed in Australia and Oceania [22, 44, 52]. The proponents of this theory say that the high concentration of ozone stimulate eosinophils to release the major basic protein (MBP), which is an antagonist of M_2 receptors, and leads to tachycardia and sensitization of the myocardium to clozapine.

The role of genetic factors in CIM pathogenesis remains unknown. The assessment of the contribution of genetic factors to the development of CIM is hampered by the small size of the groups studied and the fact that the CIM pathomechanism is not yet fully known. Researchers suggest that polymorphisms within the cytochromes P450 1A2 and 1A3 genes may have a significant impact on the development of CIM [22, 53].

CIM RISK FACTORS

A study by Ronaldson *et al.* (CIM $N = 105$, control group $N = 296$) [24] indicates that the risk of CIM increases with age, growing by 31% with each decade of life. Researchers also observed that an increase in the cumulative dose of clozapine administered in the first 9 days by each 250 mg raises the risk of developing CIM by 26%. It was demonstrated that maintaining a cumulative dose of clozapine in the first 9 days of treatment and keeping it below 500 mg minimizes the risk.

Research has not confirmed that high doses of clozapine (provided it is gradually implemented) are a risk

diomiocytów, peroksydacji lipidów i uwolnienia wolnych rodników [38, 39]. Wiązanie jonu nitreniowego z białkami kardiomiocytów prowadzi do powstawania antygenowych kompleksów stymulujących odpowiedź układu odpornościowego [49], w tym do uwolnienia cytokin prozapalnych (TNF- α), powstawania nacieku zapalnego i produkcji wolnych rodników. W powstałych warunkach stresu oksydacyjnego dochodzi do zahamowania uwalniania cytokin przeciwzapalnych (m.in. IL-10) i wystąpienia mechanizmu błędnego koła [38]. Ponadto efektem działania klozapiny jest wzrost stężenia tlenu azotu (NO) w obrębie mięśnia sercowego [38, 50]. Indukowanie przez klozapinę syntazy NO (*nitric oxide synthase* – NOS) oraz uwalniania NO stymuluje powstawanie wolnych rodników (reaktywnych form tlenu oraz azotu), które uszkadzają błony fosfolipidowe, stymulują peroksydację lipidów, inaktywują szlaki enzymatyczne, niszczą błonę komórkową kardiomiocytów. Klozapina stymuluje zwiększone tworzenie wolnych rodników także poprzez wzrost wydzielania katecholamin. Podwyższenie stężenia katecholamin prowadzi do zwiększonego obciążenia serca, wzrostu zapotrzebowania na tlen, a w konsekwencji do zmian o charakterze ischemicznym w obrębie tkanki mięśnia sercowego [38, 51].

Wśród czynników mogących wpływać na rozwój CIM wymienia się też wysokie stężenie ozonu. Według niektórych badaczy to właśnie wysokie stężenie ozonu ma odpowiadać za obserwowaną na terenie Australii i Oceanii wyższą zapadalność na CIM [22, 44, 52]. Zwolennicy tej teorii wskazują, że wysokie stężenie ozonu, stymulując eozynofile do uwolnienia głównego białka zasadowego (*major basic protein* – MBP), będącego antagonistą receptorów M_2 , prowadzi do tachykardii i uwrażliwienia mięśnia sercowego na działanie klozapiny.

Rola czynników genetycznych w patogenezie CIM pozostaje nieznana. Ocenę udziału czynników genetycznych w rozwoju CIM utrudnia niewielka liczebność badanych grup oraz nie w pełni poznany patomechanizm CIM. Badacze wskazują, że na rozwój CIM istotny wpływ mogą wywierać polimorfizmy w obrębie genów cytochromów P450 1A2 oraz 1A3 [22, 53].

CZYNNIKI RYZYKA CIM

Badanie przeprowadzone przez Ronaldson i wsp. (grupa CIM $N = 105$, grupa kontrolna $N = 296$) [24] wskazuje, że ryzyko wystąpienia CIM wzrasta z wiekiem, zwiększając się o 31% z każdą dekadą życia. Badacze zaobserwowali również, że wzrost przyjętej w ciągu pierwszych 9 dni leczenia skumulowanej dawki klozapiny o każde 250 mg zwiększa ryzyko rozwoju CIM o 26%. Wykazano, że utrzymanie skumulowanej dawki klozapiny w trakcie pierwszych 9 dni leczenia poniżej 500 mg pozwala na zminimalizowanie ryzyka rozwoju CIM.

Wyniki przeprowadzonych obserwacji nie wskazują, aby wysoka dawka klozapiny (pod warunkiem jej stopnio-

factor in the development of CIM, yet a simultaneous use of clozapine and valproate (regardless of their doses) doubles the risk of CIM. Also no higher risk of CIM was observed due to taking clozapine with other antipsychotics or lithium [24]. Smoking, by inducing the CYP 1A2 pathway, may lead to a 50% decrease of clozapine concentration in the blood serum. Therefore, a sudden cessation of smoking during the clozapine therapy may potentially contribute to increased risk of CIM [24, 54, 55]. It is worth noting that most people who develop CIM at an early stage of clozapine use are not in the risk group for cardiovascular diseases [25].

In the context of the possible influence of valproates on CIM development, it is worth mentioning the example of adverse effects of hypersensitivity reactions in lamotrigine therapy. Since the introduction of the gradual use of lamotrigine dose recommendations in 1994, the incidence of severe rash and Stevens-Johnson syndrome has significantly decreased. At the same time, and this requires particular emphasis, the frequency of mild skin problems has not decreased at all [56, 57]. As indicated, among others by Chopra and de Leon [58], if there is an analogy between the pathomechanism of hypersensitivity response to the treatment with lamotrigine and CIM, an effective prevention method may be a slow increase in the dose of clozapine, especially in people who metabolize the drug slowly or take other drugs that inhibit their metabolism.

THE SYMPTOMS AND COURSE OF CIM AND RESULTS OF ADDITIONAL RESEARCH

The symptoms of CIM are usually manifested within 2-8 weeks of the initiation of clozapine treatment, in more than 80% of patients between 14 and 21 days after introducing the drug [24, 59-61]. There have also been CIM cases reported after many months of taking clozapine [25, 62, 63]. The clinical picture of CIM varies, from asymptomatic cases to fulminant congestive heart failure [58, 64-66]. There are also cases of sudden death in the course of asymptomatic CIM [13, 58, 61, 65]. It is therefore advisable that plans for patient care should include the possibility of serious arrhythmias, and episodes of sudden cardiac arrest (including during early recovery). On the other hand, cases of mild CIM may resolve spontaneously despite continued treatment with clozapine, leaving no persistent complications [67, 68].

CIM has no specific symptoms; its clinical picture may include fever, tachycardia, hypotension, nausea, fatigability, dizziness, discomfort or chest pain, shortness of breath and muscle pain. CIM may also be accompa-

wego wdrażania) stanowiła czynnik ryzyka rozwoju CIM. Z kolei równoległe stosowanie klozapiny i walproinianów (niezależnie od ich dawki) zwiększa ryzyko wystąpienia CIM dwukrotnie. Nie zaobserwowano natomiast wzrostu ryzyka wystąpienia CIM w związku z jednoczesnym przyjmowaniem innych leków przeciwpsychotycznych czy litu [24]. Palenie tytoniu, indukując szlak CYP 1A2, może prowadzić do zmniejszenia stężenia klozapiny w surowicy krwi o 50%, w związku z czym nagłe zaprzestanie palenia tytoniu w okresie przyjmowania klozapiny może potencjalnie przyczynić się do zwiększenia ryzyka wystąpienia CIM [24, 54, 55]. Warto podkreślić, że większość osób, u których we wczesnym okresie stosowania klozapiny rozwija się CIM, nie jest obciążona czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [25].

W kontekście ewentualnego wpływu walproinianów na rozwój CIM warto przywołać przykład wynikających z reakcji nadwrażliwości działań niepożądanych lamotryginy. Od czasu wprowadzenia w 1994 roku zaleceń dotyczących stopniowania dawki lamotryginy, znacząco zmniejszyła się częstość występowania nasilonej wysypki oraz zespołu Stevensa-Johnsona. Jednocześnie, co wymaga szczególnego podkreślenia, nie zmniejszyła się częstość występowania łagodnie nasilonych zmian skórnych [56, 57]. Jak wskazują m.in. Chopra i de Leon [58], jeśli istnieje analogia pomiędzy patomechanizmem reakcji nadwrażliwości występującym w przebiegu leczenia lamotryginą a CIM, skuteczną metodą profilaktyki może się okazać powolne zwiększanie dawki klozapiny, szczególnie u osób wolno metabolizujących lek lub przyjmujących leki hamujące metabolizm.

OBJAWY I PRZEBIEG CIM ORAZ WYNIKI BADAŃ DODATKOWYCH

Objawy CIM ujawniają się zwykle w okresie 2-8 tygodni od rozpoczęcia leczenia klozapiną, u ponad 80% pacjentów między 14. a 21. dniem od wprowadzenia leku [24, 59-61]. Opisywano również przypadki wystąpienia CIM po wielu miesiącach od wdrożenia klozapiny [25, 62, 63]. Obraz kliniczny CIM jest zróżnicowany – od przypadków bezobjawowych po piorunującą zastoinową niewydolność serca [58, 64-66]. Zdarzają się też przypadki wystąpienia nagłej śmierci w przebiegu dotychczas bezobjawowego CIM [13, 58, 61, 65]. Wskazane jest więc uwzględnienie w planach opieki nad pacjentem możliwości wystąpienia poważnych zaburzeń rytmu serca, epizodów nagłego zatrzymania krążenia (również w okresie wczesnej poprawy). Z drugiej strony przypadki łagodnie nasilonego CIM mogą ustępować samoistnie pomimo kontynuacji leczenia klozapiną, nie pozostawiając trwałych powikłań [67, 68].

CIM nie wywołuje specyficznych objawów. Obraz kliniczny CIM może obejmować wystąpienie gorączki, tachykardii, hipotensji, nudności, męczliwości, zawrotów głowy, dyskomfortu lub bólu w obrębie klatki piersiowej, skróce-

nied by other symptoms of heart failure, respiratory, urinary or digestive inflammation [23, 25, 60].

The most common abnormalities observed in the course of CIM in laboratory tests are: an increase in the blood serum of C-reactive protein (CRP) concentration but also of troponin I and T. Rarely encountered and not quite used in routine diagnostics and monitoring of the patient's clinical condition are changes in the concentration of creatine kinase (CK) in the serum and of its creatine kinase – myocardial band (CK-MB), B-type natriuretic peptide (BNP) and its prohormone NT proBNP (N-terminal proBNP) [41, 60, 69].

As demonstrated by Katta *et al.* [70], CIM myocarditis may have the character of eosinophilic myocarditis. However, in contrast to other subtypes of eosinophilic myocarditis (such as in the course of the Churg-Strauss syndrome or hypereosinophilic syndrome), in myocarditis released by a hypersensitive reaction to clozapine, eosinophilia is observed in only about 62% of patients. Its occurrence is usually delayed by several days, relative to the increase in troponin concentration. Ronaldson *et al.* indicate that at the onset of CIM symptoms only about 10% of people have an eosinophil count that is above the upper limit of normal. At the same time, researchers point out that the peak of eosinophilia is recorded on the 7th or 8th day after discontinuation of the clozapine [71].

Non-specific changes in the ECG are observed in most cases of myocarditis. These may include second- and third-degree heart block or bundle branch block, ST segment elevation or downsloping, T-wave inversion, sinus arrest, ventricular tachycardia, atrial fibrillation, R-wave amplitude reduction, intraventricular conduction dysfunction (QRS complex expansion), pathological Q-wave appearance, reduction of QRS voltage, supraventricular tachycardia, or occurrence of numerous additional beats [72, 73].

In echocardiography, the CIM symptoms are also non-specific and may include myocardial contractility disorders, changes in the thickness of the heart walls, pericardial effusion, reduction of left ventricular ejection fraction, and diastolic disorder [73]. In the course of fulminant myocarditis, a frequent echocardiographic image is the presence of unenlarged, thickened, defective myocardial contraction of the left ventricle, due to oedema and disturbances of myocardium contractility [74].

Cardiac magnetic resonance (CMR) imaging in the course of CIM shows the occurrence of myocardium oedema in the T2 sequence, myocardium congestion in the T1 sequence, and late gadolinium enhancement (LGE) reflecting the presence of necrosis and/or fibrosis within the myocardium [25, 75, 76].

nia oddechu i bólu mięśni. CIM mogą towarzyszyć również inne objawy niewydolności serca, zapalenia układu oddechowego, moczowego lub pokarmowego [23, 25, 60].

Najczęstszymi nieprawidłowościami stwierdzanymi w przebiegu CIM w badaniach laboratoryjnych są wzrost stężenia w surowicy białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) oraz troponiny I i T. Rzadziej spotykanymi i nieznanymi zastosowaniami w rutynowej diagnostyce i monitorowaniu stanu klinicznego są zmiany stężenia w surowicy kinazy kreatynowej (*creatine kinase* – CK) oraz jej izoenzymu sercowego (*creatine kinase – myocardial band* – CK-MB), peptydu natriuretycznego typu B (*B-type natriuretic peptide* – BNP) oraz jego prohormonu NT proBNP (*N-terminal proBNP*) [41, 60, 69].

Jak wskazują Katta i wsp. [70] zapalenie mięśnia sercowego typu CIM może mieć charakter eozynofilowego zapalenia mięśnia sercowego. W przeciwieństwie do innych podtypów eozynofilowego zapalenia mięśnia sercowego (takich jak w przebiegu zespołu Churga-Strauss czy zespołu hipereozynofilowego), w zapaleniu mięśnia sercowego wyzwolonemu przez reakcję nadwrażliwości na klozapinę eozynofilię obserwuje się jedynie u około 62% pacjentów. Jej wystąpienie jest zwykle opóźnione o kilka dni względem wzrostu stężenia troponiny. Ronaldson i wsp. wskazują, że w chwili wystąpienia objawów CIM jedynie u około 10% osób liczba eozynofili przekracza górną granicę normy. Badacze wskazują jednocześnie, że szczyt eozynofilii notuje się w 7.–8. dobie od odstawienia klozapiny [71].

W większości przypadków zapalenia mięśnia sercowego obserwuje się niespecyficzne zmiany w zapisie EKG. Mogą one obejmować m.in. blok serca II–III stopnia lub blok odnogi pęczka Hisa, uniesienie lub obniżenie odcinka ST, odwrócenie załamka T, zahamowanie zatokowe, tachykardię komorową, migotanie przedsionków, obniżenie amplitudy załamka R, zaburzenia przewodnictwa wewnątrzkomorowego (poszerzenie zespołu QRS), pojawienie się patologicznego załamka Q, obniżenie woltażu QRS, tachykardię nadkomorową, wystąpienie licznych dodatkowych pobudzeń [72, 73].

W badaniu echokardiograficznym objawy CIM również mają charakter niespecyficzny i mogą obejmować zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego, zmianę grubości ścian serca, obecność wysięku w osierdziu, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory, zaburzenia rozkurczu jam serca [73]. W przebiegu piorunującego zapalenia mięśnia sercowego częstym obrazem w badaniu echokardiograficznym jest obecność niepowiększonej, pogrubiałej, wykazującej zaburzenia kurczliwości lewej komory serca, uwarunkowanej obrzękiem i zaburzeniami kurczliwości miokardium [74].

W badaniu rezonansu magnetycznego serca (*cardiac magnetic resonance* – CMR) w przebiegu CIM stwierdza się występowanie obrzęku miokardium w sekwencji T2, przekrwienia miokardium w sekwencji T1 oraz późnego wzmocnienia gadolinem (*late gadolinium enhancement* – LGE) odzwierciedlającego obecność ognisk nekrozy i/lub włóknienia w obrębie miokardium [25, 75, 76].

In CIM cases, endomyocardial biopsy (EMB) shows the presence of cellular infiltration within the myocardium and necrosis of cardiomyocytes [73, 77]. Eosinophils, macrophages, lymphocytes, plasma cells and granulocytes can be observed among the cells infiltrating the myocardium [58, 70, 78-80]. Under these physiological conditions, the eosinophil population within the myocardium is small; therefore, finding clusters of these cells leads to the diagnosis of eosinophilic inflammation [81]. In addition, cardiomyocyte lysis and myocardium fibrosis can be observed in biopsy and autopsy preparations [30].

An early nonspecific symptom of CIM is an increase in CRP [82] and fever. The increase in CRP to 50 mg/l and/or the occurrence of clinical symptoms usually appears 3-5 days ahead of an increase in troponin (I or T) concentration [61, 71], which may be accompanied by a decrease in systolic pressure, ECG change, chest pain, peripheral oedema, third heart sound, crackling at the base of the lungs, and the symptom of jugular vein filling [61].

Tachycardia occurs in 80% of patients who begin the treatment with clozapine [23]. It is usually most pronounced at the beginning of the treatment and during the dose escalation. Usually, it is not associated with any significant complications and resolves spontaneously in the 4th to 6th week of treatment [17, 83]. However, vigilance is advisable as it may be a symptom of life-threatening conditions, such as neuroleptic malignant syndrome, cardiomyopathy and CIM. Therefore, every time tachycardia is diagnosed during clozapine treatment it is necessary to carry out a thorough clinical evaluation. Usually a small increase in the heart rate (10-20 beats/min) occurring at the beginning of the treatment is mild, while a sudden increase in the heart rate (by a further 20-30 beats/min) may be associated with the development of CIM [61]. As Ronaldson *et al.* point out, the fever that occurs between the 10th to 16th day of clozapine therapy in 1-44% of patient, may be a prodromal symptom of CIM development [23].

CIM DIAGNOSTIC CRITERIA

Diagnosing CIM is difficult due to the variability of the clinical spectrum, absence of pathognomonic symptoms, and presence of mild somatic symptoms unrelated to CIM in people who take clozapine [23, 84]. EMB remains the gold standard for CIM diagnosis [73, 77] because it confirms the diagnosis of myocarditis and determines its aetiology. Biopsy examination provides the basis for the safe implementation of immunosuppressive therapy, as it allows for the exclusion of possible infections within the myocardium [73]. Echocardiography is used in the early assessment of CIM, monitoring the patient's condition, course of treatment and long-

W przypadkach CIM biopsja endomiokardium (*endomyocardial biopsy* – EMB) wykazuje obecność nacieku komórkowego w obrębie mięśnia sercowego i martwice kardiomiocytów [73, 77]. Wśród komórek naciekających mięsień sercowy można zaobserwować eozynofile, makrofagi, limfocyty, komórki plazmatyczne, granulocyty [58, 70, 78-80]. W warunkach fizjologicznych populacja eozynofili w obrębie mięśnia sercowego jest niewielka, w związku z tym stwierdzenie skupiska tych komórek upoważnia do rozpoznania zapalenia eozynofilowego [81]. Ponadto w preparatach biopsyjnych i autopsyjnych można zaobserwować lizę kardiomiocytów i włóknienie miokardium [30].

Wczesnymi niespecyficznymi objawami CIM są wzrost stężenia CRP [82] i gorączka. Wzrost CRP do wartości 50 mg/l i/lub wystąpienie objawów klinicznych wyprzedza zwykle zwiększenie stężenia troponiny (I lub T) o około 3-5 dni [61, 71]. Wzrostowi stężenia troponiny mogą towarzyszyć spadek ciśnienia skurczowego, zmiana zapisu EKG, wystąpienie bólu w klatce piersiowej, obrzęków obwodowych, trzeciego tonu serca, trzeszczeń u podstawy płuc, objawu wypełnienia żył szyjnych [61].

U 80% pacjentów rozpoczynających leczenie klozapiną występuje tachykardia [23]. Jest ona zwykle najsilniej wyrażona na początku leczenia oraz w trakcie zwiększania dawki leku. Zazwyczaj nie wiąże się z występowaniem istotnych powikłań oraz ustępuje samoistnie w 4.-6. tygodniu leczenia [17, 83]. Należy jednak zachować czujność, gdyż może być objawem stanów zagrożenia życia, takich jak złośliwy zespół poneuroleptyczny, kardiomiopatia i CIM. W związku z powyższym każdorazowe stwierdzenie tachykardii w przebiegu leczenia klozapiną obliguje do przeprowadzania dokładnej oceny klinicznej. Pojawiający się zwykle na początku leczenia niewielki wzrost częstości rytmu serca (o 10-20 uderzeń/min) ma charakter łagodny, natomiast kolejny nagły wzrost częstości rytmu serca (o dalsze 20-30 uderzeń/min) może wiązać się z rozwojem CIM [61]. Jak wskazują Ronaldson i wsp. gorączka występująca w 10.-16. dniu leczenia klozapiną u 1-44% pacjentów może być objawem prodromalnym rozwoju CIM [23].

KRYTERIA ROZPOZNANIA CIM

Rozpoznanie CIM utrudnia zmienność obrazu klinicznego, brak objawów patognomonicznych oraz występowanie łagodnych objawów somatycznych niezwiązanych z CIM u osób przyjmujących klozapinę [23, 84]. Złotym standardem rozpoznawania CIM pozostaje EMB [73, 77], która umożliwia potwierdzenie diagnozy zapalenia mięśnia sercowego oraz ustalenie jego etiologii. Badanie biopsyjne stanowi podstawę do bezpiecznego wdrożenia leczenia immunosupresyjnego, ponieważ pozwala wykluczyć obecność infekcji w obrębie mięśnia sercowego [73]. Badanie echokardiograficzne znajduje zastosowanie we wczesnej ocenie przebiegu CIM, monitorowaniu stanu

term consequences. It also helps in ruling-out heart defects [20, 73, 85, 86]. It has been observed that the use of CMR in accordance with the previously described criteria allows for the diagnosis of acute myocarditis with a sensitivity and specificity of 81% and 71%, respectively [76, 87].

The criteria for CIM diagnosis proposed by Ronaldson *et al.* include: a) primary occurrence during the first 45 days of clozapine treatment of symptoms such as palpitations, tachycardia, shortness of breath, chest pain, fever; b) absence of other possible causes that may explain the symptoms of myocardial damage (current and previous); c) current occurrence of cardiological symptoms such as chronic tachycardia, third heart sound, cracking at the base of the lungs, peripheral oedema with or without fever; d) occurrence of at least one of the following abnormalities in additional tests: 1) peripheral eosinophilia, 2) elevated serum concentration of troponin I or T or CK-MB concentration, 3) ECG changes including a reduction of > 1 mm of the ST segment or T-wave inversion in two or more contiguous leads, excluding aVR, 4) radiological features of pulmonary oedema or, 5) features of left or right ventricular dysfunction in echocardiography; e) CIM features found in the CMR test (see above); f) final verification based on histopathological evaluation of the heart section [88] (see also [25]).

It is worth noting that the intensity of psychopathological symptoms in people who begin clozapine therapy may significantly impede the chances of them actually communicating the somatic symptoms that indicate the development of CIM.

PROCEDURES AND PROGNOSIS

In cases of myocarditis with a minimal impairment of ventricular function, what is often observed is a spontaneous resolution of symptoms without the need for treatment [73, 89]. However, due to the possibility of a sudden change in the patient's clinical condition (e.g. life-threatening arrhythmia) in patients with CIM with preserved cardiac function, it is necessary to hospitalize them with suspected CIM [73], preferably in a cardiological ward.

Hemodynamically unstable patients with suspected CIM should be hospitalized in centres with intensive care units capable of mechanical circulatory support. In the case of a fulminant course of CIM with accompanying cardiogenic shock, it may be advisable to temporarily support the mechanical operation of the ventricles or to initiate extracorporeal oxygenation of blood by ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) [73].

Since the pathomechanism of CIM is not yet fully known, the remedying procedure is based on the with-

chorego, przebiegu leczenia i odległych konsekwencji. Pozwala również wykluczyć wady serca [20, 73, 85, 86]. Zastrosowano, że zastosowanie CMR zgodnie z opisanymi wcześniej kryteriami pozwala na ustalenie rozpoznania ostrego zapalenia mięśnia sercowego z czułością i specyficznością wynoszącą odpowiednio 81% i 71% [76, 87].

Zaproponowane przez Ronaldson i wsp. kryteria rozpoznania CIM obejmują: a) pierwotne wystąpienie w trakcie pierwszych 45 dni leczenia klozapiną takich objawów, jak kołatanie serca, tachykardia, skrócenie oddechu, ból w klatce piersiowej, gorączka; b) brak innych możliwych przyczyn mogących tłumaczyć objawy uszkodzenia mięśnia sercowego (aktualnych oraz w wywiadach); c) aktualne wystąpienie objawów kardiologicznych, takich jak przewlekła tachykardia, trzeci ton serca, trzeszczenia u podstawy płuc, obwodowe obrzęki z gorączką lub bez towarzyszącej gorączki; d) wystąpienie przynajmniej jednej z poniższych nieprawidłowości w badaniach dodatkowych: 1) obwodowa eozynofilia, 2) podwyższone stężenie w surowicy troponiny I lub T albo stężenia CK-MB, 3) zmiany w zapisie EKG obejmujące obniżenie > 1 mm odcinka ST lub odwrócenie załamka T w dwóch lub więcej sąsiadujących odprowadzeniach z wyłączeniem aVR, 4) radiologiczne cechy obrzęku płuc lub niewydolności serca, 5) cechy dysfunkcji lewej lub prawej komory serca w badaniu echokardiograficznym; e) cechy CIM stwierdzone w badaniu CMR (patrz powyżej); f) ostateczna weryfikacja na podstawie oceny histopatologicznej wycinka serca [88] (patrz również [25]).

Warto zwrócić uwagę, że nasilenie objawów psychopatologicznych u osób, u których inicjowane jest leczenie klozapiną, może w znaczący sposób utrudniać możliwość zakomunikowania przez te osoby dolegliwości somatycznych odzwierciedlających rozwój CIM.

POSTĘPOWANIE I ROKOWANIE

W przypadkach zapalenia mięśnia sercowego przebiegających z minimalnym upośledzeniem funkcji komór często obserwuje się samoistne ustępowanie objawów choroby, bez konieczności podejmowania leczenia [73, 89]. Z uwagi na możliwość wystąpienia nagłej zmiany stanu klinicznego (np. wystąpienia zagrażającej życiu arytmii) u pacjentów z CIM z dotychczas zachowaną wydolnością serca konieczne jest jednak hospitalizowanie każdej osoby z podejrzeniem CIM [73], optymalnie w warunkach oddziału kardiologicznego.

Pacjenci z podejrzeniem CIM w niestabilnym stanie hemodynamicznym powinni być hospitalizowani w ośrodkach posiadających oddziały intensywnej terapii mogące prowadzić mechaniczne wspomaganie krążenia. W przypadku piorunującego przebiegu CIM z towarzyszącym wstrząsem kardiogennym wskazane może być czasowe mechaniczne wspomaganie pracy komór lub prowadzenie pozaustrojowego utlenowania krwi techniką ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) [73].

drawal of clozapine and implementation of supportive interventions [90]. The treatment includes the use of β -blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors, whose early introduction may produce beneficial results for the patient.

A study using rats showed that the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-I), i.e. captopril simultaneously with clozapine, inhibits the development of inflammatory changes within the myocardium. Moreover, adding captopril to clozapine leads to the inhibition of the development of histopathological changes in the myocardium and the reduction in serum markers of cardiomyocyte damage in the blood serum. Captopril alleviates the oxidative stress induced by clozapine, inhibits the release of proinflammatory TNF- α and stimulates the release of anti-inflammatory IL-10 [38]. The cardioprotective mechanism of captopril is also most likely to reduce the heart's demand for oxygen by reducing cardiac load due to the counteraction of vasoconstriction and prevention of fluid retention [38, 91].

The results of a study conducted on mice indicate that propranolol reduces the severity of the clozapine-induced inflammation in the myocardium. Furthermore, in mice that receive clozapine, propranolol inhibits the increase in proinflammatory TNF- α concentration in the myocardial tissue [35].

Diuretics are used in the treatment of CIM but there have also been attempts to use steroids [92-95] (also see [96]) and other immunosuppressive agents. It should be emphasized that according to the guidelines of the European Society of Cardiology, the use of immunosuppressants in the course of myocarditis must be preceded by the exclusion of an active infection [73].

The results of clinical trials on the safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in myocarditis remain inconsistent [73]. Due to increased mortality due to the intake of NSAIDs in animal models of myocarditis [97] it is advisable to avoid the administration of NSAIDs in patients with CIM symptoms.

Patients with suspected CIM or a CIM diagnosis (in the acute phase) should reduce their physical activity to the minimum necessary [73, 98]. The issue of making physical effort or practicing sport after recovery should be subject to the individual assessment of a cardiologist. It is believed that such activity should be allowed no sooner than 6 months after recovery [73].

Among the most serious complications of CIM is life-threatening arrhythmia. The risk of its occurrence may be signalled by sinus bradycardia, QRS prolongation, left ventricular hypokinesia and long-lasting or fluctuating troponin serum concentration [73, 99].

Z uwagi na niepoznany w pełni patomechanizm CIM podstawą postępowania pozostaje odstawienie klozapiny i wdrożenie oddziaływań podtrzymujących [90]. Podstawowe leczenie obejmuje stosowanie leków β -adrenolitycznych oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny, których wczesne wdrożenie może wpływać na korzystny przebieg choroby.

Badanie przeprowadzone na szczurach wykazało, że podawanie równoległe z klozapiną inhibitora konwertazy angiotensyny (*angiotensin-converting enzyme inhibitor* – ACE-I) – kaptoprilu, hamuje rozwój zmian zapalnych w obrębie miokardium. Ponadto dołączenie kaptoprilu do przyjmowanej klozapiny prowadzi do zahamowania rozwoju zmian histopatologicznych w obrębie mięśnia sercowego i obniżenia stężenia markerów uszkodzenia kardiomiocytów w surowicy krwi. Kaptopril łagodzi indukowany przez klozapinę stres oksydacyjny, hamuje uwalnianie prozapalnego TNF- α oraz stymuluje uwalnianie działającej przeciwzapalnie IL-10 [38]. Mechanizm kardioprotekcyjny kaptoprilu najprawdopodobniej obejmuje również zmniejszenie zapotrzebowania serca na tlen poprzez zmniejszenie obciążenia serca w związku z przeciwdziałaniem skurczowi naczyń i zapobieganiem retencji płynów [38, 91].

Wyniki badania przeprowadzonego na myszach wskazują, że propranolol zmniejsza nasilenie indukowanego przez podawanie klozapiny procesu zapalnego w obrębie miokardium. Ponadto u myszy otrzymujących klozapinę hamuje wzrost stężenia prozapalnego TNF- α w obrębie tkanki mięśnia sercowego [35].

W leczeniu CIM znajdują zastosowanie leki diuretyczne, podejmowane są również próby stosowania sterydów [92-95] (ale zobacz również [96]) i innych środków o działaniu immunosupresyjnym. Należy w tym miejscu podkreślić, że zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego stosowanie środków immunosupresyjnych w przebiegu zapalenia mięśnia sercowego musi poprzedzać wykluczenie aktywnej infekcji [73].

Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w zapaleniu mięśnia sercowego pozostają niespójne [73]. Z uwagi na wzrost śmiertelności w związku z przyjmowaniem NLPZ w zwierzęcych modelach zapalenia mięśnia sercowego [97] wskazane jest unikanie podawania NLPZ u pacjentów z objawami CIM.

Pacjenci, u których podejrzewa się lub rozpoznano CIM (w ostrej fazie), powinni ograniczyć aktywność fizyczną do niezbędnego minimum [73, 98]. Kwestia podejmowania wysiłku fizycznego, uprawiania sportu po wyzdrowieniu powinna podlegać indywidualnej ocenie kardiologa. Uważa się, że podejmowanie takiej aktywności powinno nastąpić nie wcześniej niż po 6 miesiącach od wyzdrowienia [73].

Jednym z najpoważniejszych powikłań CIM jest wystąpienie zagrażającej życiu arytmii. Ryzyko jej pojawienia się może sygnalizować bradykardia zatokowa, wydłużenie zespołu QRS, hipokineza lewej komory serca oraz długo utrzymujące się lub wahające się stężenie troponiny w surowicy [73, 99].

Cardiomyopathy may develop as a consequence of continuing clozapine therapy despite CIM [30, 59]. However, Ronaldson *et al.* discussed 5 cases of beneficial continuation of clozapine treatment in patients who met the criteria for CIM (tachycardia and elevated troponin levels up to twice the upper limit). The authors of the report indicate that successful symptom resolution may have occurred due to a mildly intensified inflammatory process (in none of the patients the elevated troponin concentration exceeded the 4-time upper limit) [68].

Early detection of CIM and the taking of appropriate measures may lead to the complete resolution of clinical symptoms [100], though the changes associated with CIM can be observed only by means of additional tests [82, 95]. In some people a significant impairment of the heart can occur as a consequence of CIM [101].

The primary estimates have indicated a 50% mortality in the course of CIM but currently it is believed that improved supervision of clozapine treatment has reduced mortality to approximately 10% [60]. Among the factors that increase the risk of death in CIM are obesity [body mass index (BMI) > 30], longer duration of clozapine treatment and CK concentration above 1000 U/l are mentioned [65].

MONITORING

In contrast to the commonly used recommendations regarding the monitoring of white cell blood smear during clozapine treatment, programmes for CIM symptom monitoring have only been introduced in a small number of countries [20, 25, 60]. In Australia, fatal cases of CIM still occur despite the introduction of guidelines for the cardiac monitoring of patients treated with clozapine in 1999 [13, 65].

Rohde *et al.* [14] suggest that Ronaldson's Australian programme for monitoring patients treated with clozapine [61] may not be suitable for healthcare systems in other countries due to the fact that it is rather heavy, and not only financially, on the healthcare system itself. As these researchers point out, the introduction of the programme in other parts of the world may, on the one hand, discourage doctors from attempting clozapine treatment and, on the other, lead to an increased detection of mild CIM, most likely self-limiting in nature, which may be associated with an extremely unfavourable decision (on the part of some patients) to discontinue clozapine treatment [14]. Rohde *et al.* recommend that, until adequate research is in place, echocardiography and troponin measurements should be limited to cases associated with the occurrence of clinical symptoms [14].

Konsekwencją kontynuowania leczenia klozapiną pomimo wystąpienia CIM może być rozwój kardiomiopatii [30, 59]. Ronaldson i wsp. opisali jednak 5 przypadków korzystnego przebiegu kontynuacji leczenia klozapiną u pacjentów spełniających kryteria CIM (tachykardia i podwyższenie stężenia troponiny dwukrotnie powyżej górnej granicy normy). Autorzy doniesienia wskazują, że pomyślnie zejście objawów mogło być wynikiem łagodnie nasilonego procesu zapalnego (u żadnego z opisanych pacjentów wzrost stężenia troponiny nie przekraczał 4-krotnie górnej granicy normy) [68].

Wczesne wykrycie CIM i podjęcie odpowiednich działań może prowadzić do całkowitego ustąpienia objawów klinicznych [100], a zmiany związane z wystąpieniem CIM mogą być uchwytnie jedynie za pomocą badań dodatkowych [82, 95]. U niektórych osób konsekwencją CIM może być znaczne upośledzenie pracy serca [101].

Pierwotne szacunki wskazywały na 50-procentową śmiertelność w przebiegu CIM. Obecnie uważa się, że właściwy nadzór nad przebiegiem leczenia klozapiną wpływa na zmniejszenie śmiertelności do około 10% [60]. Wśród czynników zwiększających ryzyko zejścia śmiertelnego w przebiegu CIM wymienia się otyłość [wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) > 30], dłuższy czas leczenia klozapiną oraz stężenie CK > 1000 U/l [65].

MONITOROWANIE

W przeciwieństwie do powszechnie stosowanych zaleceń dotyczących monitorowania rozmazu białokrwinkowego w czasie leczenia klozapiną programy monitorowania objawów CIM wprowadzono jedynie w kilku krajach [20, 25, 60]. Pomimo obowiązywania w Australii od 1999 roku wytycznych dotyczących monitorowania kardiologicznego stanu pacjentów leczonych klozapiną w tym rejonie nadal występują śmiertelne przypadki CIM [13, 65].

Rohde i wsp. [14] wskazują, że zaproponowany przez Ronaldson australijski program monitorowania pacjentów, u których wdrażana jest klozapina [61], z uwagi na jego obciążający służbę zdrowia (nie tylko w wymiarze finansowym) charakter, może nie być odpowiedni dla systemów opieki zdrowotnej w innych krajach. Jak wskazują badacze, wprowadzenie tego programu w innych częściach globu może z jednej strony zniechęcać lekarzy do podjęcia próby leczenia klozapiną, z drugiej strony zaś prowadzić do wzrostu wykrywalności łagodnych CIM, mających najprawdopodobniej samoograniczający charakter, a których wykrycie może się wiązać ze skrajnie niekorzystną dla pacjenta decyzją o odstawieniu klozapiny [14]. Rohde i wsp. zalecają (do czasu przeprowadzenia adekwatnych badań) ograniczenie przeprowadzania badania echokardiograficznego oraz pomiarów stężenia troponiny do przypadków związanych z występowaniem objawów klinicznych [14].

DISCONTINUATION OF CLOZAPINE TREATMENT. WHAT NEXT?

Whether or not clozapine can be re-introduced in patients who have suffered from CIM remains a contentious issue. There are few reports in the literature [102-105] about cases of clozapine being re-introduced after CIM, and also cases in which clozapine treatment was carried on despite the onset of CIM symptoms [25]. The decision to re-introduce clozapine after CIM may be based on previous intolerance or ineffectiveness of other antipsychotics as well as a significantly positive clinical response to clozapine treatment prior to the development of CIM. The re-introduction of clozapine is always carried out in a hospital setting, after all signs of myocarditis have disappeared, both in the clinical examination and in additional tests. In such cases, the dose is increased slowly, patients are closely monitored for any signs of relapse, and close cooperation is necessary between psychiatrists and cardiologists [25, 69, 87, 103-106]. Cook *et al.* point out that there are relative contraindications to reintroducing clozapine after CIM, such as the existence of pre-clozapine treatment symptoms that might imitate CIM symptoms, e.g. chest pain, dyspnoea [69]. Overall, researchers recommend that before re-introducing clozapine after CIM, patients and their families must be consulted and engaged in detailed discussion of pros and cons of treatment prior to giving informed consent [69]. Other researchers, e.g. Nielsen *et al.*, think that clozapine should be discontinued immediately at the onset of CIM symptoms and must not be reintroduced [17].

In many cases clozapine treatment remains the only effective way to reduce the severity of positive symptoms. Due to the lack of alternative, equally effective therapeutic methods, the decision to discontinue the use of clozapine has a significant impact on the further course of treatment. Nearly half of the patients who abruptly discontinue clozapine experience severe symptoms of psychosis [107], hence clozapine withdrawal is also associated with an increased risk of suicide [108]. Abrupt termination of clozapine therapy may also trigger the onset of anticholinergic discontinuation syndrome, which may be prevented by its substitution with an anticholinergic drug [107, 109]. In most cases, the introduction of clozapine is preceded by unsuccessful attempts at treatment with other antipsychotic drugs, so choosing a replacement drug becomes a very difficult task. Some researchers recommend the use of olanzapine in this situation [17].

ODSTAWIENIE KLOZAPINY I CO POTEM

Ponowne wdrożenie klozapiny u pacjentów, którzy przebyli CIM, pozostaje kwestią sporną. W literaturze dostępne są nieliczne doniesienia [102–105] na temat przypadków ponownego wdrożenia klozapiny po przebytych CIM oraz przypadków, w których leczenie klozapiną było prowadzone pomimo wystąpienia objawów CIM [25]. Za decyzją o ponownym wdrożeniu klozapiny po przebytych CIM może przemawiać wcześniejsza nietolerancja lub nieskuteczność innych leków przeciwpsychotycznych oraz uzyskanie znaczącej odpowiedzi klinicznej na leczenie klozapiną przed rozwojem CIM. Próby ponownego wdrożenia klozapiny po przebytych CIM prowadzone są w warunkach szpitalnych, po całkowitym ustąpieniu oznak zapalenia mięśnia sercowego zarówno w badaniu klinicznym, jak i w przeprowadzonych badaniach dodatkowych. W takich przypadkach obowiązuje powolne zwiększanie dawki leku, częsta ocena laboratoryjnych i klinicznych oznak nawrotu choroby oraz ścisła współpraca na linii psychiatra–kardiolog [25, 69, 87, 103–106]. Jak wskazują Cook i wsp., względny przeciwwskazaniem do podejmowania prób ponownego leczenia klozapiną po przebytych CIM jest występowanie wyjściowej patologii, której objawy mogą naśladować dolegliwości (np. ból w klatce piersiowej, duszność) pojawiające się w przebiegu CIM [69]. Badacze wskazują, że przed ewentualnym podjęciem próby ponownego wdrożenia klozapiny po przebyciu CIM niezbędne jest omówienie przesłanek za i przeciw z pacjentem i jego bliskimi oraz uzyskanie świadomej zgody na takie działania [69]. Inni badacze, np. Nielsen i wsp., są zdania, że w przypadku wystąpienia CIM klozapina powinna być odstawiona niezwłocznie, bez możliwości ponownego wdrożenia [17].

Podawanie klozapiny pozostaje w wielu przypadkach jedynym skutecznym sposobem zmniejszenia nasilenia objawów wytwórczych. Z uwagi na brak alternatywnych, równie skutecznych metod terapeutycznych decyzja o odstawieniu klozapiny w znaczący sposób wpływa na dalszy przebieg leczenia. Niemal połowa pacjentów, którzy w nagły sposób odstawiają klozapinę, doświadcza gwałtownych objawów psychozy [107]. Odstawienie klozapiny wiąże się ze wzrostem ryzyka podjęcia zamachu samobójczego [108]. Nagłe odstawienie klozapiny może również wyzwolić wystąpienie antycholinergicznego zespołu dyskontynuacji, któremu zapobiegać może substytucja lekiem antycholinergicznym [107, 109]. W większości przypadków wprowadzenie klozapiny poprzedzają nieudane próby leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi, dlatego wybór leku mającego zastąpić odstawianą klozapinę pozostaje zadaniem bardzo trudnym. Lekiem, którego użycie w takiej sytuacji zalecają niektórzy badacze, jest olanzapina [17].

RECOMMENDATIONS FOR CLINICIANS

- Current treatment schemes must be observed when deciding on the tempo for reaching the target dose of clozapine.
- Valproic acid derivatives must be avoided in the period of clozapine introduction.
- A daily active assessment for possible CIM symptoms must be carried out in the first 5 weeks of the treatment when it takes place in a hospital setting (interview towards identifying somatic symptoms and control of vital signs). When the treatment is initiated in an outpatient setting, the patient and their family should be informed of the necessity of urgent consultation in the case of the appearance of any somatic symptoms.
- In case of chest pain, fever, hypotension, nausea, fatigability, dizziness, discomfort or, shortness of breath, muscle pain, heart failure, inflammation of the respiratory, urinary or digestive system in a person taking clozapine it is necessary to include CIM in the differential diagnosis.
- If CIM is suspected, it is necessary to make at least a once-a-day assessment of troponin and C-reactive protein in the serum (the course of CIM is highly dynamic).
- In the case of suspected CIM, accompanied by elevated troponin concentration to the level of twice the upper limit or of C-reactive protein above 50 mg/l (at the 5 mg/l norm), clozapine needs to be withdrawn immediately.
- Echocardiography, ECG and cardiological consultation should be carried out if CIM is suspected.
- Pulse, blood pressure, and body temperature should be monitored if CIM is suspected, optimally in the conditions of a cardiology department.
- Hospitalization is obligatory in cases of suspected CIM, depending on the clinical picture, in conditions of a cardiology department (optimally) or in a psychiatric ward of a multidisciplinary hospital with an intensive cardiac care unit.
- Patients with suspected CIM should reduce their physical activity to the necessary minimum.

ZALECENIA DLA KLINICYSTÓW

- Ustalając tempo dochodzenia do docelowej dawki klozapiny, należy przestrzegać obowiązujących schematów leczenia tym lekiem.
- W okresie wdrażania leczenia klozapiną wskazane jest unikanie stosowania pochodnych kwasu walproinowego.
- W czasie pierwszych 5 tygodni leczenia klozapiną, w przypadku wdrażania leku w warunkach szpitalnych, konieczna jest codzienna aktywna ocena obecności objawów mogących zwiastować CIM (wywiad w kierunku dolegliwości somatycznych i kontrola podstawowych parametrów życiowych). W przypadku inicjowania leczenia w warunkach ambulatoryjnych pacjent oraz jego bliscy powinni zostać poinformowani o konieczności zgłoszenia się na pilną konsultację lekarską w wypadku wystąpienia jakichkolwiek dolegliwości somatycznych.
- W przypadku wystąpienia bólu w klatce piersiowej, gorączki, hipotensji, nudności, męczliwości, zawrotów głowy, dyskomfortu lub bólu w obrębie klatki piersiowej, skrócenia oddechu, bólu mięśni, niewydolności serca, zapalenia układu oddechowego, moczowego lub pokarmowego u osoby przyjmującej klozapinę w diagnostyce różnicowej koniecznie jest uwzględnienie CIM.
- W przypadku podejrzenia CIM należy dokonywać (przynajmniej!) codziennej oceny stężenia troponiny oraz białka C-reaktywnego w surowicy – CIM charakteryzuje duża dynamika przebiegu.
- W przypadku podejrzenia CIM, któremu towarzyszy zwiększenie stężenia troponiny 2-krotnie powyżej górnej granicy normy lub stężenia białka C-reaktywnego powyżej 50 mg/l (przy normie 5 mg/l), należy natychmiast odstawić klozapinę.
- W przypadku podejrzenia CIM konieczne jest przeprowadzenie badania echokardiograficznego, badania EKG oraz konsultacji kardiologicznej.
- W przypadku podejrzenia CIM niezbędne jest monitorowanie tętna, ciśnienia tętniczego, temperatury ciała – optymalnie w warunkach oddziału kardiologicznego.
- W przypadku podejrzenia CIM hospitalizacja jest obligatoryjna – w zależności od obrazu klinicznego w warunkach oddziału kardiologicznego (optymalnie) lub oddziału psychiatrycznego w szpitalu wielospecjalistycznym posiadającym oddział intensywnej opieki kardiologicznej.
- Pacjenci, u których podejrzewa się lub rozpoznano CIM, powinni ograniczyć aktywność fizyczną do niezbędnego minimum.

Conflict of interest/Konflikt interesu

Absent./Nie występuje.

Financial support/Finansowanie

Absent./Nie występuje.

References/Piśmiennictwo

- Li XB, Tang YL, Wang CY, de Leon J. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 2015; 17: 235-247.
- Thomas AA, Friedman JH. Current use of clozapine in Parkinson disease and related disorders. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 14-16.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31-41.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic: A Double-blind Comparison With Chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789-796.
- Lewis SW, Barnes TRE, Davies L, Murray RM, Dunn G, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006; 32: 715-723.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 600-610.
- Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 82-91.
- Kerwin RW, Bolonna AA. Is clozapine antisuicidal? *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 187-190.
- Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: A meta-analysis. *Schizophr Res* 2005; 73: 139-145.
- Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 429-447.
- Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374: 620-627.
- Cullen BA, McGinty EE, Zhang Y, Dosreis SC, Steinwachs DM, et al. Guideline-concordant antipsychotic use and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013; 39: 1159-1168.
- Khan AA, Ashraf A, Baker D, Al-Omary MS, Savage L, et al. Clozapine and incidence of myocarditis and sudden death – Long term Australian experience. *Int J Cardiol* 2017; 238: 136-139.
- Rohde C, Polcwiartek C, Kragholm K, Ebdrup BH, Siskind D, et al. Adverse cardiac events in out-patients initiating clozapine treatment: a nationwide register-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2018; 137: 47-53.
- Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 622-629.
- Cohen D. Prescribers fear as a major side-effect of clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130: 154-155.
- Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: When is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 603-613.
- Meltzer HY. Clozapine: Balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2012; 6: 134-144.
- Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, et al. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: Study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry* 2012; 201: 481-485.
- Cohen D, Bogers JP, Van Dijk D, Bakker B, Schulte PF. Beyond white blood cell monitoring: Screening in the initial phase of clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1307-1312.
- Degner D, Bleich S, Grohmann R, Bandelow B, Ruther E. Myocarditis associated with clozapine treatment. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34: 880.
- Murch S, Tran N, Liew D, Petrakis M, Prior D, et al. Echocardiographic monitoring for clozapine cardiac toxicity: Lessons from real-world experience. *Australas Psychiatry* 2013; 21: 258-261.
- Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Mcneil JJ. Clozapine-induced myocarditis, a widely overlooked adverse reaction. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 132: 231-240.
- Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, Wolfe R, et al. Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: A case-control study. *Schizophr Res* 2012; 141: 173-178.
- Curto M, Girardi N, Lionetto L, Ciavarella GM, Ferracuti S, et al. Systematic Review of Clozapine Cardiotoxicity. *Curr Psychiatry Rep* 2016; 18: 68.
- de Leon J, Tang YL, Baptista T, Cohen D, Schulte PF. Titrating clozapine amidst recommendations proposing high myocarditis risk and rapid titrations. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 132: 242-243.
- Informacja przekazana przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. March, 2018.

28. Freudenreich O. Clozapine-induced myocarditis: Prescribe safely but do prescribe. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 132: 240-241.
29. Zipris P, Melamed Y, Weizman A, Bleich A. Clozapine-induced eosinophilia and switch to quetiapine in a patient with chronic schizophrenia with suicidal tendencies. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2007; 44: 54-56.
30. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999; 354: 1841-1845.
31. Li JK, Yeung VT, Leung CM, Chow CC, Ko GT, et al. Clozapine: A mimicry of pheochromocytoma. *Aust N Z J Psychiatry* 1997; 31: 889-891.
32. Elman I, Goldstein DS, Eisenhofer G, Folio J, Malhotra AK, et al. Mechanism of peripheral noradrenergic stimulation by clozapine. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 29-34.
33. Elman I, Goldstein DS, Green AI, Eisenhofer G, Folio CJ, et al. Effects of risperidone on the peripheral noradrenergic system in patients with schizophrenia: A comparison with clozapine and placebo. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 293-300.
34. Wang JF, Meissner A, Malek S, Chen Y, Ke Q, et al. Propranolol ameliorates and epinephrine exacerbates progression of acute and chronic viral myocarditis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H1577-H1583.
35. Wang JF, Min JY, Hampton TG, Amende I, Yan X, et al. Clozapine-induced myocarditis: Role of catecholamines in a murine model. *Eur J Pharmacol* 2008; 592: 123-127.
36. Pollmächer T, Hinze-Selch D, Mullington J. Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 403-409.
37. Haack MJ, Bak ML, Beurskens R, Maes M, Stolk LM, et al. Toxic rise of clozapine plasma concentrations in relation to inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 381-385.
38. Abdel-Wahab BA, Metwally ME, El-Khawanki MM, Hashim AM. Protective effect of captopril against clozapine-induced myocarditis in rats: Role of oxidative stress, proinflammatory cytokines and DNA damage. *Chem Biol Interact* 2014; 216: 43-52.
39. Williams DP, O'Donnell CJ, Maggs JL, Leeder JS, Uetrecht J, et al. Bioactivation of clozapine by murine cardiac tissue in vivo and in vitro. *Chem Res Toxicol* 2003; 16: 1359-1364.
40. Vaddadi KS, Soosai E, Vaddadi G. Low blood selenium concentrations in schizophrenic patients on clozapine. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 307-309.
41. Layland JJ, Liew D, Prior DL. Clozapine-induced cardiotoxicity: A clinical update. *Med J Aust* 2009; 190: 190-192.
42. Gleich GJ, Jacoby DB, Fryer AD. Eosinophil-associated inflammation in bronchial asthma: A connection to the nervous system. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 205-207.
43. Devarajan S, Kutcher SP, Dursun SM. Clozapine and sudden death. *Lancet* 2000; 355: 841.
44. Yost BL, Gleich GJ, Fryer AD. Ozone-induced hyperresponsiveness and blockade of M2 muscarinic receptors by eosinophil major basic protein. *J Appl Physiol* 1999; 87: 1272-1278.
45. Green AI, Alam MY, Sobieraj JT, Pappalardo KM, Wateraux C, et al. Clozapine response and plasma catecholamines and their metabolites. *Psychiatry Res* 1993; 46: 139-149.
46. Fleischhaker C, Schulz E, Remschmidt H. Biogenic amines as predictors of response to clozapine treatment in early-onset schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1998; 32: 325-333.
47. Leung JY, Barr AM, Procyshyn RM, Honer WG, Pang CC. Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: The role of the autonomic nervous system. *Pharmacol Ther* 2012; 135: 113-122.
48. Krentz AJ, Mikhail S, Cantrell P, Hill GM. Drug Points: Pseudopheochromocytoma syndrome associated with clozapine. *BMJ* 2001; 322: 1213.
49. Pirmohamed M, Williams D, Madden S, Templeton E, Park BK. Metabolism and bioactivation of clozapine by human liver in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272: 984-990.
50. Hogan K, Ahmed O, Markos F. N-desmethylclozapine an M1 receptor agonist enhances nitric oxide's cardiac vagal facilitation in the isolated innervated rat right atrium. *Auton Neurosci Basic Clin* 2007; 137: 51-55.
51. Simons M, Downing SE. Coronary vasoconstriction and catecholamine cardiomyopathy. *Am Heart J* 1985; 109: 297-304.
52. Datta T, Solomon AJ. Clozapine-induced myocarditis. *Oxford Med Case Reports* 2018; 2018: omx080.
53. Alawami M, Wasywicz C, Cicovic A, Kenedi C. A systematic review of clozapine induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014; 176: 315-320.
54. Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, Molden E, Refsum H. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 1049-1053.
55. Brownlowe K, Sola C. Clozapine Toxicity in Smoking Cessation and With Ciprofloxacin. *Psychosomatics* 2008; 49: 176.
56. Calabrese JR, Sullivan JR, Bowden CL, Suppes T, Goldberg JF, et al. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: Clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1012-1019.
57. Ketter TA, Greist JH, Graham JA, Roberts JN, Thompson TR, et al. The effect of dermatologic precautions on the incidence of rash with addition of lamotrigine in the treatment of bipolar I disorder: A randomized trial. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 400-406.
58. Chopra N, De Leon J. Clozapine-induced myocarditis may be associated with rapid titration: A case report verified with autopsy. *Int J Psychiatry Med* 2016; 51: 104-115.
59. Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 32-41.
60. Ronaldson KJ. Cardiovascular Disease in Clozapine-Treated Patients: Evidence, Mechanisms and Management. *CNS Drugs* 2017; 31: 777-795.

61. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, McNeil JJ. A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; 45: 458-465.
62. Lang UE, Willbring M, von Golitschek R, Schmeisser A, Matschke K, et al. Clozapine-induced myocarditis after long-term treatment: case presentation and clinical perspectives. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 576-580.
63. Tan LH, Suetani S, Clark S, Wilson D. Late onset myocarditis with clozapine use. *Aust N Z J Psychiatry* 2015; 49: 295.
64. La Grenade L, Graham D, Trontell A. Myocarditis and Cardiomyopathy Associated with Clozapine Use in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345: 224-225.
65. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, McNeil JJ. Clinical course and analysis of ten fatal cases of clozapine-induced myocarditis and comparison with 66 surviving cases. *Schizophr Res* 2011; 128: 161-165.
66. De Berardis D, Serroni N, Campanella D, Olivieri L, Ferri F, et al. Update on the adverse effects of clozapine: focus on myocarditis. *Curr Drug Saf* 2012; 7: 55-62.
67. Hill GR, Harrison-Woolrych M. Clozapine and myocarditis: A case series from the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme. *N Z Med J* 2008; 121: 68-74.
68. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, McNeil JJ. Continuation of clozapine following mild myocarditis. *Aust N Z J Psychiatry* 2012; 46: 910-911.
69. Cook SC, Ferguson BA, Cotes RO, Heinrich TW, Schwartz AC. Clozapine-Induced Myocarditis: Prevention and Considerations in Rechallenge. *Psychosomatics* 2015; 56: 685-690.
70. Katta N, Balla S, Aggarwal K. Clozapine-induced hypersensitivity myocarditis presenting as sudden cardiac death. *Autops Case Reports* 2016; 6: 9-13.
71. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, McNeil JJ. Evolution of troponin, C-reactive protein and eosinophil count with the onset of clozapine-induced myocarditis. *Aust N Z J Psychiatry* 2015; 49: 486-487.
72. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenzi M, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 779-792.
73. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34: 2636-2648.
74. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 227-232.
75. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1475-1487.
76. Lurz P, Eitel I, Adam J, Steiner J, Grothoff M, et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 513-524.
77. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21: 245-274.
78. Meeke JE, Herrmann PW, Som CW, Reynolds PC. Clozapine tissue concentrations following an apparent suicidal overdose of clozaril. *J Anal Toxicol* 1992; 16: 54-56.
79. Jensen VE, Gotsche O. Allergic myocarditis in clozapine treatment. *Ugeskr Laeger* 1994; 156: 4151-4152.
80. Fineschi V, Neri M, Riezzo I, Turillazzi E. Sudden cardiac death due to hypersensitivity myocarditis during clozapine treatment. *Int J Legal Med* 2004; 118: 307-309.
81. Kitulwate ID, Kim PJ, Pollanen MS. Sudden death related myocarditis: A study of 56 cases. *Forensic Sci Med Pathol* 2010; 6: 13-19.
82. Fehily SR, Forlano R, Fitzgerald PB. C-reactive protein: An early critical sign of clozapine-related myocarditis. *Australas Psychiatry* 2016; 24: 181-184.
83. Marinkovic D, Timotijevic I, Babinski T, Totic S, Paunovic VR. The side-effects of clozapine: A four year follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994; 18: 537-544.
84. Merrill DB, Ahmari SE, Bradford JM, Lieberman JA. Myocarditis during clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 204-208.
85. Rostagno C, Domenichetti S, Pastorelli F, Gensini GF. Usefulness of NT-Pro-BNP and echocardiography in the diagnosis of subclinical clozapine-related cardiotoxicity. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 712-716.
86. Baptista T, Rojas N, Davila DF. Heterogeneity of clozapine-associated myocarditis: An opportunity for novel preventing strategies. *Aust N Z J Psychiatry* 2015; 49: 1068.
87. Ariyarahaj V, Shaikh N, Garber PJ, Kirkpatrick I, McGregor R, et al. Cardiovascular magnetic resonance in mild to moderate clozapine-induced myocarditis: Is there a role in the absence of electrocardiographic and echocardiographic abnormalities? *J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 1473-1476.
88. Ronaldson KJ, Taylor AJ, Fitzgerald PB, Topliss DJ, Elisk M, et al. Diagnostic characteristics of clozapine-induced myocarditis identified by an analysis of 38 cases and 47 controls. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 976-981.
89. Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: Prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007; 28: 1326-1333.
90. Kontoangelos K, Loizos S, Kanakakis J, Smyrnis N, Economou M, et al. Myocarditis after administration of Clozapine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 2383-2386.
91. Liu X, Lukasova M, Zubakova R, Lewicka S, Hilgenfeldt U. Kallidin-like peptide mediates the cardioprotective effect of the ACE inhibitor captopril against ischaemic reperfusion injury of rat heart. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 825-832.

92. Hägg S, Spigset O, Bahons AB, Söderström TG. Myocarditis related to clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 382-388.
93. Pieroni M, Cavallaro R, Chimenti C, Smeraldi E, Frustaci A. Clozapine-induced hypersensitivity myocarditis. *Chest* 2004; 126: 1703-1705.
94. Razminia M, Salem Y, Devaki S, Shah N, Khosla S. Clozapine induced myopericarditis: Early recognition improves clinical outcome. *Am J Ther* 2006; 13: 274-276.
95. Annamraju S, Sheitman B, Saik S, Stephenson A. Early recognition of clozapine-induced myocarditis. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 479-483.
96. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333: 269-275.
97. Meune C, Spaulding C, Mahé I, Lebon P, Bergmann JF. Risks versus Benefits of NSAIDs Including Aspirin in Myocarditis: A Review of the Evidence from Animal Studies. *Drug Saf* 2003; 26: 975-981.
98. Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease. *Med Dello Sport* 2005; 58: 157-191.
99. JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Myocarditis (JCS 2009). *Circ J* 2011; 75: 734-743.
100. Gerasimou C, Vitali GP, Vavougiou GD, Papageorgiou C, Douzenis A, et al. Clozapine associated with autoimmune reaction, fever and low level cardiotoxicity – a case report. *In Vivo* 2017; 31: 141-144.
101. Haas SJ, Hill R, Krum H, Liew D, Tonkin A, et al. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. *Drug Saf* 2007; 30: 47-57.
102. Jayathilake I, Singh AK. Clozapine rechallenge after myocarditis. *Australas Psychiatry* 2009; 17: 421-422.
103. Bray A, Reid R. Successful clozapine rechallenge after acute myocarditis. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; 45: 90.
104. Chow V, Feijo I, Trieu J, Starling J, Kritharides L. Successful Rechallenge of Clozapine Therapy Following Previous Clozapine-Induced Myocarditis Confirmed on Cardiac MRI. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014; 24: 99-101.
105. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, McNeil JJ. Observations from 8 cases of clozapine rechallenge after development of myocarditis. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 252-254.
106. Granja-Ingram NM, James J, Clark N, Stovall J, Heckers S. Successful re-exposure to clozapine after eosinophilia and clinically suspected myocarditis. *Rev Bras Psiquiatr* 2013; 35: 95-96.
107. Seppälä N, Kovio C, Leinonen E. Effect of anticholinergics in preventing acute deterioration in patients undergoing abrupt clozapine withdrawal. *CNS Drugs* 2005; 19: 1049-1055.
108. Krivoy A, Malka L, Fischel T, Weizman A, Valevski A. Predictors of clozapine discontinuation in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26: 311-315.
109. Manu P, Sarpal D, Muir O, Kane JM, Correll CU. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. *Schizophr Res* 2012; 134: 180-186.