

Kardiologiczne powikłania leczenia klozapiną

Cardiovascular adverse effects of clozapine therapy

Medsolver, Łódź

Adres do korespondencji: Piotr Wierzbński, ul. Obywatelska 100, 94-104 Łódź, tel.: + 48 42 239 20 30

Streszczenie

Klozapina jest efektywnym lekiem przeciwpsychotycznym wprowadzanym w przypadkach schizofrenii lekoopornej. Stosowaniu klozapiny mogą towarzyszyć liczne działania niepożądane. Najczęściej opisuje się powikłania hematologiczne: neutropenię i agranulocytozę. Powikłania kardiologiczne są rzadkie, uważa się jednak, że częstość ich występowania jest niedoszacowana. Z tego względu klozapinę można włączyć jedynie po wykluczeniu chorób serca i zaburzeń rytmu na podstawie kompletnego wywiadu, pełnego badania przedmiotowego i elektrokardiogramu. Zapalenie mięśnia sercowego i kardiomiopatia są poważnymi powikłaniami stosowania klozapiny, potencjalnie zagrażającymi życiu pacjenta. Mechanizm powstawania tych zaburzeń nie jest do końca jasny, uznaje się, że wynikają one z nadwrażliwości na lek w wyniku reakcji alergicznej typu I zależnej od IgE. Symptomy są często niecharakterystyczne, mało specyficzne, mogą przypominać objawy grypopodobne. Najczęściej pojawiają się gorączka, suchy kaszel, bóle w klatce piersiowej i leukocytoza. Trzeba zwracać baczność uwagę na tachykardię spoczynkową, przede wszystkim w pierwszych dwóch miesiącach leczenia. Monitorowanie pacjenta pod kątem powikłań kardiologicznych w pierwszych miesiącach stosowania leku pozwala na wczesne rozpoznanie nieprawidłowości i uniknięcie poważnych następstw. W przypadku podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego i kardiomiopatii klozapinę należy odstawić. Wszelkie nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym powinno się konsultować z kardiologiem. Jeśli wystąpią zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatia związana ze stosowaniem klozapiny, z uwagi na duże ryzyko kolejnych powikłań nie zaleca się ponownego włączenia leku.

Słowa kluczowe: klozapina, zapalenie mięśnia sercowego, schizofrenia

Abstract

Clozapine is an effective antipsychotic used in the treatment of drug-resistant schizophrenia. The use of clozapine may be associated with a number of adverse effects. Hematologic side effects, such as neutropenia and agranulocytosis, are most common. Cardiovascular complications are rare, though the incidence of these effects is believed to be underestimated. For this reason, clozapine can be used only if heart diseases and cardiac arrhythmias are excluded based on a comprehensive medical history, complete physical examination and electrocardiography. Myocarditis and cardiomyopathy are serious and potentially life-threatening complications resulting from clozapine therapy. Although the mechanism of these disorders is not fully understood, it is believed that they result from drug hypersensitivity caused by IgE-mediated allergic reaction type I. The symptoms are often atypical and nonspecific, resembling those of influenza. The most common include fever, dry cough, chest pains and leukocytosis. Patients should be closely monitored for resting tachycardia, especially during the first two months of treatment. Monitoring for cardiovascular adverse effects in the first months of therapy allows for a nearly detection of any irregularities and prevention of serious consequences. If myocarditis and cardiomyopathy are suspected, the treatment should be discontinued. Any electrocardiographic irregularities should be consulted with a cardiologist. If clozapine-related myocarditis or cardiomyopathy occur, reintroduction of this drug should not be considered due to the high risk of further complications.

Key words: clozapine, myocarditis, schizophrenia

KLOZAPINA – ISTOTNE FAKTY

Klozapina jest trójcykliczną dibenzodiazepiną i pierwszym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym – zsyntetyzowanym w 1958 roku, a wprowadzonym do leczenia w Europie w latach siedemdziesiątych XX wieku. Było to epokowe wydarzenie: oto na rynku pojawił się lek przeciwpsychotyczny niewywołujący objawów pozapiramidowych, częstych po stosowanych wtedy pochodnych fenotiazyny czy butyrofenonach (Stille i Hippus, 1971).

Krótko po wprowadzeniu leku w Finlandii – w 1975 roku – u 18 pacjentów wystąpiła jednak neutrofilia, a ośmiu z nich zmarło (Crilly, 2007). Spowodowało to spadek entuzjazmu dla leku, który i tak musiał stawić czoło ortodoksyjnemu podejściu do farmakoterapii: sądzono wówczas, że lek niewywołujący skutków ubocznych w postaci objawów pozapiramidowych nie jest efektywny.

Klozapina to jedyny lek przeciwpsychotyczny zarejestrowany do leczenia schizofrenii lekoopornej, definiowanej jako brak odpowiedzi na leczenie dwoma lekami przeciwpsychotycznymi w dawkach terapeutycznych przez 6–8 tygodni stosowania. Wytyczne jednoznacznie wskazują, że stosowanie klozapiny powinno być rozważane indywidualnie, po uwzględnieniu przeciwwskazań i możliwych działań niepożądanych u danego pacjenta.

Wyjątkowość klozapiny może wynikać z jej specyficznego działania receptorowego. Wykazuje ona działania antagonizujące receptor D2, natomiast stopień wiązania z receptorem D2 nie jest duży i wynosi około 30–60%. Ponadto klozapina wiąże się z receptorem D1 oraz wykazuje duże powinowactwo do receptora D4, działa również na układ serotonergiczny, na receptory 5HT₂, 5HT₆ i 5HT₇. Cechuje ją duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych, muskarynowych M2 i α-adrenergicznych (Clozaril..., 2000).

W USA klozapinę zarejestrowano do leczenia w 1990 roku. Jej skuteczność potwierdzono w licznych badaniach. W badaniu Kane'a i wsp. (1988), które zdecydowało o dopuszczeniu klozapiny na rynek amerykański, wykazano, że jest skuteczna u 30–50% pacjentów ze schizofrenią lekooporną. W teście tym lekooporność definiowano jako brak reakcji na trzy próby leczenia środkami przeciwpsychotycznymi w ostatnich pięciu latach, bez okresu dobrego funkcjonowania. W badaniu Liebermana i wsp. (1994) dotyczącym schizofrenii lekoopornej stwierdzono, że 50–70% pacjentów odpowie na leczenie klozapiną w ciągu 52 tygodni. Najsilniejsza odpowiedź terapeutyczna przypadła na okres między 12. a 24. tygodniem stosowania leku.

Wart podkreślenia jest fakt, że klozapina jako jedyny lek redukuje liczbę zachowań samobójczych w przebiegu schizofrenii (Meltzer *et al.*, 2003).

Problemy ze stosowaniem klozapiny w codziennej praktyce klinicznej z powodu licznych możliwych działań niepożądanych wiążą się prawdopodobnie z rzadkim wprowadzaniem leku. W USA w 2006 roku klozapinę

stosowano u mniej niż 5% pacjentów ze schizofrenią (Kelly i Buchanan, 2010).

Spośród potencjalnych działań niepożądanych najwięcej uwagi poświęca się zaburzeniom hematologicznym, które najczęściej pojawiają się w trakcie stosowania klozapiny. Neutropenia może wystąpić u 3–4% pacjentów leczonych klozapiną, agranulocytoza zaś – z częstością 0,8–1% (Andersohn *et al.*, 2007).

ZAPALENIE MIĘŚNIA SERCOWEGO PO KLOZAPINIE – EPIDEMIOLOGIA

Niewątpliwie poważnym i zagrażającym życiu działaniem niepożądanym są zaburzenia ze strony mięśnia sercowego. W trakcie stosowania klozapiny może wystąpić zapalenie mięśnia sercowego i rozwinąć się kardiomiopatia. Częstość sercowych powikłań kuracji wydaje się niedoszacowana. Nie ma jednak, inaczej niż w przypadku powikłań hematologicznych, protokołów ani standardów postępowania, jeśli chodzi o monitorowanie powikłań tego rodzaju i zapobieganie im.

Częstość występowania zapalenia mięśnia sercowego szacuje się na od 1 na 10 000 do 1 na 500 osób stosujących klozapinę (Kilian *et al.*, 1999). Według duńskich badaczy częstość zapalenia mięśnia sercowego wynosi 0,015–1,3%, a miokardiopatia pojawia się z częstością około 0,022% (Kamphuis *et al.*, 2010). Większą częstość zapalenia mięśnia sercowego – więcej niż 1% – stwierdza się w Australii. Do 2014 roku odnotowano tam ponad 250 przypadków zapalenia mięśnia sercowego (Ronaldson *et al.*, 2015). Jest to proces zapalny obejmujący komórki mięśniowe, tkankę śródmiąższową, naczynia i czasem osierdzie. Rozwijające się zapalenie może doprowadzić do kardiomiopatii, a wtórnie – do niewydolności serca. Etiologia zapalenia mięśnia sercowego jest wieloczynnikowa i niejednokrotnie nie udaje się ustalić czynnika sprawczego. Najpowszechniejszą przyczyną zapalenia mięśnia sercowego jest infekcja wirusowa, ale za zapalenie mogą też odpowiadać bakterie, pasożyty, pierwotniaki, leki i inne substancje toksyczne. Najczęstsze czynniki etiologiczne zapalenia mięśnia sercowego przedstawiono w tab. 1.

PATOGENEZA ZAPALENIA MIĘŚNIA SERCOWEGO PO KLOZAPINIE

W trakcie infekcji wirusowej dochodzi do rozpadu komórek mięśnia sercowego. Mechanizmy odpornościowe starają się ograniczać infekcję, ale w niektórych przypadkach aktywność przeciwwirusowa jest niedostateczna i wirus nie zostaje zwalczony, co prowadzi do upośledzenia czynności mięśnia sercowego. Niekiedy na skutek mimikry antygenowej przeciwciała powstające w odpowiedzi na infekcję wirusową zaczynają działać destrukcyjnie na białka mięśnia sercowego. Rozpadowi komórek mięśnia sercowego towarzyszy powstawanie autoantygenów z sarkolemy, receptorów β-adrenergicznych i miozyny. Przeciwciała wobec tych antygenów doprowadzają do rozszerzenia zapalenia i dalszego

Czynniki wywołujące zapalenie mięśnia sercowego	
Wirusy	<i>Coxsackie B</i> , adenowirusy, wirusy <i>Herpes</i> , wirusy ECHO, parwowirus B19
Bakterie	<i>Borrelia burgdorferi</i> , pneumokoki, gronkowce, <i>Legionella</i> , <i>Salmonella</i>
Mykoplazma, chlamydia	
Pasożyty	Włosień kręty, glista ludzka, tasiemiec bąblowcowy
Grzyby	<i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i>
Pierwotniaki	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>
Antybiotyki	Ampicylina, tetracyklina, streptomycyna, sulfonamidy
Leki stosowane w gruźlicy	Izoniazyd, kwas paraaminosalicylowy
Leki przeciwdrgawkowe	Karbamazepina, fenytoina
Diuretyki	Acetazolamid, hydrochlorotiazyd, spironolakton
Leki przeciwpsychotyczne	Klozapina
Leki przeciwdepresyjne	Amitryptylina
Środki psychoaktywne	Kokaina

Tab. 1. Czynniki etiologiczne zapalenia mięśnia sercowego

uszkodzenia mięśnia sercowego, co wywołuje kardiomiopatię rozstrzeniową.

Należy zwrócić uwagę, że zapalenie mięśnia sercowego występuje również w przebiegu chorób autoimmunologicznych. U 19% pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi może dojść do olbrzymiokomórkowego zapalenia mięśnia sercowego. W przebiegu stosowania leków jako wynik nadwrażliwości może powstać eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego. Eozynofile naciekające mięsień sercowy uwalniają białko zasadowe i białko kationowe, działające cytotoksycznie. W części przypadków eozynofilowego zapalenia mięśnia sercowego dochodzi do najpoważniejszego powikłania – zapalenia eozynofilowego martwiczego. Wiąże się ono z niewydolnością serca o błyskawicznym przebiegu: z nagłym początkiem i szybkim rozwojem objawów niewydolności, z wstrząsem kardiogennym i zgonem włącznie. Uważa się, że 9% przypadków kardiomiopatii rozstrzeniowej to skutek zapalenia mięśnia sercowego (Szczeklik i Gajewski, 2014). Kardiotoksyczny wpływ klozapiny na mięsień sercowy wciąż nie jest jasny. Nie zależy on od dawki leku. W trakcie stosowania klozapiny dochodzi, prawdopodobnie w wyniku nadwrażliwości na lek, do rozwoju reakcji alergicznej typu I mediowanej przeciwciałami IgE. W biopsjach mięśnia sercowego stwierdza się często eozynofilię i eozynofilowe nacieki. Poza tym w eozynofilowym zapaleniu mięśnia sercowego występuje niekiedy osutka na skórze. Na dysfunkcję mięśnia sercowego może mieć wpływ również zwiększenie poziomu noradrenaliny w osoczu podczas stosowania klozapiny. Ponadto klozapina blokuje kalmodulinę, a także oddziałuje na kanały potasowe. Tym tłumaczy się potencjalne arytmogenne działanie leku (Bockley i Sanders, 2000; Elman *et al.*, 1999; Woollorton, 2002).

OBJAWY KLINICZNE ZAPALENIA MIĘŚNIA SERCOWEGO PO KLOZAPINIE I POSTĘPOWANIE

Zapalenie mięśnia sercowego w trakcie stosowania klozapiny występuje najczęściej w początkowych miesiącach

leczenia. W pierwszych dwóch miesiącach pojawia się 85% zachorowań, a w ciągu pierwszych trzech tygodni – 75% (Hägg *et al.*, 2001). Początek objawów może wystąpić około 17. dnia leczenia. W grupie największego ryzyka są pacjenci przyjmujący klozapinę w dawce 100–450 mg na dobę i osoby poniżej 30. roku życia (Haas *et al.*, 2007).

Objawy zapalenia mięśnia sercowego są nieswoiste i niespecyficzne, nie da się ustalić jednakowej symptomatologii tych dolegliwości. Większość przypadków tzw. klozapinowego zapalenia mięśnia sercowego rozpoczynało się od objawów pseudogrypowych, takich jak gorączka, tachypnoe, suchy kaszel czy leukocytoza (Haas *et al.*, 2007). Dodatkowo mogą wystąpić: tachykardia, bóle w klatce piersiowej, kołatanie serca, poczucie jego nierównej pracy. Objawy te występują u 32–49% pacjentów. Narastanie dolegliwości bólowych w klatce piersiowej może być związane z martwicą kardiomiocytów albo zapaleniem, które czasem towarzyszy eozynofilowym naciekom mięśnia sercowego. Nieprawidłowości elektrokardiogramu stwierdza się w 66% przypadków. Przy zapaleniu mięśnia sercowego zapis elektrokardiograficzny (EKG) jest zwykle nieprawidłowy. Kiedy wystąpią którekolwiek z opisanych dolegliwości, powinno się wykonać badanie EKG i oznaczyć markery uszkodzenia mięśnia sercowego. Klozapina może powodować obniżenie odcinka ST (sugerujące niedokrwienie mięśnia sercowego), spłaszczenie załamka T lub wydłużenie QTc. Dodatkowo mogą pojawić się zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz śródkomorowego, a także nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu. Regularne badania elektrokardiograficzne w pierwszym miesiącu terapii klozapiną, zwłaszcza w wypadku stosowania większych dawek, są przydatne w diagnostyce zapalenia mięśnia sercowego w okresie wprowadzania leku, kiedy ryzyko powikłań sercowych jest największe (Ronaldson *et al.*, 2010). Gorączka może wystąpić w ciągu pierwszych trzech tygodni kuracji. Zawsze należy mieć na uwadze, że może to być objaw rozwijającego się zapalenia mięśnia sercowego, złośliwego zespołu neuroleptycznego albo zakażenia w przebiegu neutropenii.

Ważnym objawem związanym ze stosowaniem klozapiny jest również tachykardia. Jeżeli utrzymuje się ona przez pierwsze dwa miesiące, sugeruje zaburzenia kardiologiczne. Jeśli zaś oprócz tachykardii zaczynają pojawiać się inne objawy kardiologiczne, trzeba odstawić klozapinę i rozpocząć diagnostykę w kierunku uszkodzenia mięśnia sercowego. Warto też zwrócić uwagę na ortostatyczny spadek ciśnienia krwi. Choć nie jest to objaw bezpośrednio świadczący o zapaleniu mięśnia sercowego, to występuje dość często, zwłaszcza w pierwszym okresie stosowania leku. Wynika on z receptorowego działania klozapiny – głównie na układ adrenergiczny. Korzystne jest więc stopniowe nasytanie pacjenta klozapiną, począwszy od małych dawek. Pozwala to bowiem w porę wychwycić objawy niepożądane i zmniejszyć dawkowanie leku (Ronaldson *et al.*, 2012; Ronaldson *et al.*, 2015).

Ocena markerów uszkodzenia mięśnia sercowego i wskaźników stanu zapalnego jest bardzo przydatna. U 70% chorych OB będzie przyspieszone, a u 50% pojawi się leukocytoza z neutrofilią. Stężenie CK-MB i troponiny T lub troponiny I w osoczu będzie zwiększone u ponad 30% osób. Należy podkreślić, że troponiny, które mają przewagę nad kinazą kreatynową w zapaleniu mięśnia sercowego, cechują się dużą specyficznością (89%), ale niską czułością (35%). Białko C-reaktywne (CRP) nie jest specyficznym markerem stanu zapalnego, mimo że podwyższenie tego parametru występuje jako pierwszy objaw i wyprzedza wzrost poziomu troponin mniej więcej o pięć dni (Kane *et al.*, 1988; Lauer *et al.*, 1997; Ronaldson *et al.*, 2012).

Przydatnym badaniem jest echokardiografia, która pozwala wychwycić pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego o bardzo szybkim przebiegu. Stwierdza się u nich upośledzenie kurczliwości mięśnia sercowego i pogrubienie wskutek obrzęku ściany lewej komory. Bywają też przypadki, w których zapalenie mięśnia sercowego przebiega bezobjawowo, a później jedynym śladem przebytego zapalenia są zaburzenia rytmu serca. W tab. 2 przedstawiono objawy mogące wskazywać na zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatię w przebiegu stosowania klozapiny.

Zejście zapalenia mięśnia sercowego po klozapinie nie zawsze jest korzystne. Śmiertelność może sięgać nawet 50% (Hägg *et al.*, 2001). Wczesne rozpoznanie warunkuje poprawę wyników leczenia. Doniesienia o ponownym włączeniu klozapiny po zapaleniu mięśnia sercowego nie są liczne; w jednym z badań wykazano, że u trzech na czterech

pacjentów nie pojawiły się działania niepożądane. Mimo wszystko w praktyce klinicznej nie powinno się po raz drugi włączać klozapiny, jeśli u chorego poprzednio wystąpiły powikłania kardiologiczne w wyniku jej zastosowania (Manu *et al.*, 2012).

PODSUMOWANIE

Klozapina jest efektywnym lekiem przeciwpsychotycznym o udowodnionej skuteczności w przypadkach schizofrenii lekoopornej. Jej przyjmowanie wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi. Powikłania kardiologiczne są rzadkie, niemniej jednak mogą być bardzo poważne i zagrażać życiu. Zwykle pojawiają się w pierwszym miesiącu leczenia. Szczególną grupą ryzyka są młodzi mężczyźni, do tej pory niechorujący kardiologicznie, u których włącza się wyższe dawki leku. Nie są znane dokładne przyczyny ani czynniki ryzyka zapalenia mięśnia sercowego po klozapinie. Wiele objawów jest niespecyficznym i początkowo nie sugeruje zapalenia mięśnia sercowego. Wprowadzenie klozapiny u chorego na schizofrenię powinno być poprzedzone szczegółowym wywiadem na temat chorób układu krążenia i dokładnym badaniem stanu somatycznego. Klozapiny nie powinno się podawać osobom z chorobami serca w wywiadzie. W pierwszych miesiącach kuracji, ze szczególnym uwzględnieniem pierwszych trzech tygodni, wskazane jest monitorowanie pacjenta pod kątem objawów sugerujących zapalenie mięśnia sercowego i kardiomiopatię.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Objawy mogące sugerować zapalenie mięśnia sercowego i kardiomiopatię	
Objawy rzekomogrypowe	Niewyjaśniona gorączka, zmęczenie, apatia
Zaburzenia ze strony układu oddechowego	Tachypnoe, orthopnoe, napadowa duszność nocna, trzeszczenia w badaniu osłuchowym
Objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego	Hipotensja, tachykardia, obecność trzeciego i czwartego tonu serca, tarcie osierdziowe, stłumienie pierwszego tonu serca
Nieprawidłowe wyniki badań	EKG – tachykardia zatokowa, przedsionkowe i komorowe zaburzenia rytmu, przerost lewej komory, zmiany odcinka ST i załamka T, zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego RTG klatki piersiowej – możliwe powiększenie serca, przeciężenie żył płucnych Badania laboratoryjne – hipereozynofilia, wzrost CRP, stężenia troponin i CK-MB

64 Tab. 2. Objawy sugerujące zapalenie mięśnia sercowego

Piśmiennictwo / References

- Andersohn F, Konzen C, Garbe E: Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007; 146: 657–665.
- Bockley NA, Sanders P: Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf* 2000; 23: 215–228.
- Clozaril (clozapine tablets) [product monograph]. Dorval (QC): Novartis Pharmaceuticals Canada Inc, 2000 Jun 16.
- Crilly J: The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry* 2007; 18: 39–60.
- Elman I, Goldstein DS, Eisenhofer G *et al.*: Mechanism of peripheral noradrenergic stimulation by clozapine. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 29–34.
- Haas SJ, Hill R, Krum H *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.
- Hägg S, Spigset O, Bate A *et al.*: Myocarditis related to clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 382–388.
- Kamphuis H, Arends J, Timmermen L *et al.*: [Myocarditis and cardiomyopathy: underestimated complications resulting from clozapine therapy]. *Tijdschr Psychiatr* 2010; 52: 223–233.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J *et al.*: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789–796.
- Kelly DL, Buchanan RW: The current status of clozapine in and beyond treatment resistant schizophrenia. In: Mortimer AM, McKenna PJ (eds.): *Therapeutic Strategies in Schizophrenia*. Clinical Publishing, 2010: 157–172.
- Kilian JG, Kerr K, Lawrence C *et al.*: Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999; 354: 1841–1845.
- Lauer B, Niederau C, Kühl U *et al.*: Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1354–1359.
- Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S *et al.*: Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1744–1752.
- Manu P, Sarpal D, Muir O *et al.*: 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.
- Meltzer HY, Alphas L, Green AI *et al.*; International Suicide Prevention Trial Study Group: Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 82–91.
- Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, McNeil JJ: Clozapine-induced myocarditis, a widely overlooked adverse reaction. *Acta Psychiatr Scand* 2015. DOI: 10.1111/acps.12416.
- Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ *et al.*: Observations from 8 cases of clozapine rechallenge after development of myocarditis. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 252–254.
- Ronaldson KJ, Taylor AJ, Fitzgerald PB *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.
- Stille G, Hippus H: Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika (anhand von pharmakologischen und klinischen Befunden mit Clozapin). *Pharmacopsychiatri* 1971; 4: 182–191.
- Szczeklik A, Gajewski P: *Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych* 2014. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014.
- Wooltorton E: Antipsychotic clozapine (Clozaril): myocarditis and cardiovascular toxicity. *CMAJ* 2002; 166: 1185–1186.