

Clozapina e miocardiopatia. Una ricerca in un Servizio di Salute Mentale

Clozapine and cardiomyopathy. An investigation conducted in a Mental Health Service

S. Domenichetti*, C. Rostagno**, F. Pastorelli**, G.F. Gensini**

* Dipartimento Salute Mentale/UFSMA Firenze; ** Dipartimento di Area Critica, Università di Firenze

Summary

Objectives

Atypical antipsychotics (clozapine) are the drugs of choice for schizophrenic patients resistant to major neuroleptics. The widespread clinical use of modern antipsychotic drugs followed the demonstration of the clinical superiority and the lower incidence of neurologic side effects, in particular extrapyramidal symptoms, of clozapine over chlorpromazine in refractory schizophrenia.

Methods

Moreover the treatment with clozapine has been demonstrated to be associated with a significant decrease in the risk of suicide. Despite its powerful clinical effects, however, clozapine treatment is associated with a not negligible risk of serious adverse effects, in particular, severe leucopenia to agranulocytosis, dilated cardiomyopathy, myocarditis, pericarditis and, rarely, sudden death. Severe cardiovascular side effects associated with clozapine treatment were initially the object of sporadic case reports, but after a post-marketing surveillance report from the drug manufacturer, careful monitoring for

potentially fatal, although uncommon, myocarditis and cardiomyopathy was suggested. Moreover, several cases have been reported from large clinical data-bases. It must be underlined that the diagnosis of cardiac toxicity was usually made only when marked depression of left ventricular function and severe clinical symptoms occurred.

Results

At present, no clinical investigation has assessed the potential sub clinical cardiac toxicity of clozapine. In the last five years we followed more than 60 psychotic patients without history of heart disease, aged less than 50 years, in chronic treatment with clozapine referred from the Florence Psychiatry Department.

Conclusions

Three young males suffering from long-standing psychiatric disorders developed severe left ventricular dysfunction in absence of other significant risk factors other than long-term clozapine treatment.

Key words

Schizophrenia • Cardiovascular • Clinical Pharmacology • Cardiomyopathy • Ambulatory Care

Riassunto

Obiettivi

Gli antipsicotici atipici (clozapina) sono i farmaci di scelta per i pazienti schizofrenici resistenti ai neurolettici tipici. Il diffuso utilizzo di farmaci antipsicotici di seconda generazione è conseguenza della dimostrata superiorità clinica e la minore incidenza di effetti collaterali neurologici, in particolare i sintomi extrapiramidali, si veda il confronto tra clorpromazina e clozapina nella schizofrenia refrattaria.

Metodo

Inoltre il trattamento con clozapina è stato dimostrato essere associato con una diminuzione significativa del rischio di suicidio. Nonostante i suoi potenti effetti clinici comunque il trattamento con clozapina è associato con un non trascurabile rischio di gravi effetti avversi, in particolare, leucopenia severa agranulocitosi, cardio-

miopatia dilatativa, miocardite, pericardite e, raramente, morte improvvisa. I gravi effetti collaterali cardiovascolari associati al trattamento con clozapina sono stati inizialmente oggetto di report di casi sporadici e, successivamente, a un rapporto di sorveglianza post-marketing da cui l'azienda produttrice il farmaco consiglia un attento monitoraggio della funzione cardiaca per prevenire gli effetti potenzialmente mortali, anche se rari, dovuti alla miocardite e cardiomiopatia. Inoltre diversi casi sono stati segnalati anche dai grandi data-base clinici. Va sottolineato che la diagnosi di tossicità cardiaca era di solito effettuata solo quando la depressione marcata della funzione ventricolare sinistra e i gravi sintomi clinici si erano già instaurati.

Risultati

Al momento nessuna indagine clinica è stata indirizzata alla valutazione della potenziale tossicità sottosoglia cardiaca della clozapina. Negli ultimi cinque anni abbiamo seguito, presso il DSM di Firenze, più di 60 pazienti psi-

Corrispondenza

S. Domenichetti, via Giuliano Ricci 11, 50141 Firenze, Italia • Tel. +39 055 3262828 • E-mail: sanddom@libero.it

cotici, senza storia di malattia cardiaca di età < 50 anni in trattamento cronico con clozapina.

Conclusioni

Tre giovani maschi che soffrono di disturbi psichiatrici di lunga durata hanno sviluppato una grave disfunzione ventricolare sinistra in assenza di altri fattori di rischio

Introduzione

Ripensare la schizofrenia è uno dei compiti prioritari della psicopatologia clinica, della nosografia psichiatrica nonché della farmacoterapia, con tutti i dubbi sulla sua definizione. La grande sintesi di E. Kraepelin riuniva nella malattia *Dementia Praecox* quadri psicotici disparati, sul principio non solo e non tanto del possibile passaggio da un gruppo sintomatologico all'altro, quanto degli esiti in comune, fatalmente destinati ad una condizione cronica di disgregazione simil-demenziale. Anche se E. Bleuler non era molto più ottimista di Kraepelin circa gli esiti delle schizofrenie, tuttavia lo spostamento di accento sui meccanismi dinamico-psicologici del disturbo e la sua idea che si trattasse comunque di una sorta di "demenza affettiva" e non intellettiva, incoraggiava verso possibilità prognostiche anche potenzialmente reversibili. Accenniamo al percorso caleidoscopico di alcune definizioni e pensiamo alla "essenzialità" della farmacoterapia:

1. il concetto di spettro schizofrenico¹, comprendente oltre alla schizofrenia cronica, il disturbo schizofreniforme, quello schizotipico e schizoide di personalità;
2. il continuum schizo-affettivo², coerente con il concetto di "psicosi unitaria" di Griesinger;
3. la schizofrenia come via finale comune, cioè un particolare stato di funzionamento cerebrale patologico indotto da fattori eterogenei;
4. l'affermazione a livello internazionale di sistemi nosologici basati su criteri operativi;
5. sulla base di considerazioni psicopatologiche, neurologiche e cliniche è stata proposta una suddivisione in due sole forme cliniche: tipo 1, con presenza di sintomi "positivi" (deliri, allucinazioni, ecc.). Il decorso tende ad essere acuto, la prognosi è relativamente buona, come pure la risposta al trattamento neurolettico; tipo 2, con sintomi "negativi" (alogia, appiattimento affettivo, anedonia, asocialità, anergia, apatia). Il deterioramento cognitivo è particolarmente evidente, con alterazioni neurologiche, il de-

significativi se non il trattamento a lungo termine con clozapina.

Parole chiave

Schizofrenia • Cardiovascolare • Farmacologia clinica • Cardiomiopatia • Ambulatorio

corso tende a essere lentamente peggiorativo, la prognosi in genere è negativa, la risposta ai neurolettici è scarsa;

6. alcuni autori di lingua tedesca hanno cercato di approfondire il problema dei rapporti tra umore e sintomi psicotici. Janzarik³, sostenitore della psicosi unitaria, ha elaborato un modello patogenetico che dà rilievo alla possibilità che "forme miste" caratterizzate da fluttuazioni rapide timopsichiche (umore, reattività emotiva e slancio vitale), che raggiungendo una certa soglia, producano un sentimento ambiguo e pervasivo, potendo suscitare un'atmosfera delirante e esperienze "schizofreniche". La scuola di Bonn, con Huber⁴, sostiene invece che l'umore delirante è il risultato di un disturbo primariamente cognitivo, perturbazione del processamento delle informazioni con conseguente incapacità di discriminare tra sentimenti diversi;
7. gli sviluppi dei FRS (Sintomi di Primo Rango) di Schneider in seno alle scuole psicopatologiche di lingua tedesca sono rappresentati dai *Vienna Research Criteria* (VRC)⁵. Il dibattito recente sui FRS tende a mettere a confronto una posizione sostanzialmente svalutante per cui questi rientrerebbero aspecificamente in una generica "sindrome di distorsione della realtà" (deliri e allucinazioni in generale), comunque prodottasi (ad esempio per anomalie a livello del lobo temporale) e una posizione che sottolinea invece come i FRS rappresentino fini indicatori di una sindrome nucleare grave e non subito comprensibile.

M. Maj⁶ in questo ambito, richiama il concetto di autismo, come l'essenza della schizofrenia che mette in crisi i metodi operazionali, ed evoca la possibilità che il fenomeno autismo possa essere definito in maniera sicura ed affidabile come uno degli aspetti clinici centrali della malattia, ma la sua declinazione nella definizione clinica di ciò che continuiamo a chiamare schizofrenia è assai vaga ed imprecisa.

Oggi la Andreasen così sintetizza il tema: "Attualmente pensiamo ai sintomi della schizofrenia co-

me possibili emanazioni di anomalie di due grandi sistemi dell'encefalo interconnessi, il sistema frontale e quello tempero- limbico" ⁷.

Commentando gli studi di esito della schizofrenia J. Cutting ⁸ conclude che circa un quarto dei pazienti dopo una prima ammissione in ospedale va incontro a completa guarigione, circa un altro quarto va incontro ad un cronico deterioramento sociale ed intellettuale che richiede frequenti ricoveri e/o un grande impegno di supporto socio-sanitario e circa la metà ha un decorso oscillante fra questi due estremi, ma con stati finali giudicati globalmente "favorevoli" almeno nel 49% da L. Ciompi ⁹. Naturalmente i parametri di decorso-esiti sono da sempre inestricabilmente connessi ai criteri diagnostici adoperati. Ciompi sintetizza efficacemente che non esiste una cosa definibile come specifico decorso della schizofrenia e che "alla luce degli studi di lungo termine, ciò che è chiamato il decorso della schizofrenia somiglia più strettamente a un processo di vita aperto ad una grande varietà di influenze di ogni tipo più che a una malattia con uno specifico andamento". È evidente come la difettualità che fu accettata quale carattere essenziale fino a ritenere che anche i pochi pazienti guariti, senza più sintomi produttivi, ne recassero il segno, è stata smentita quale decorso generalizzato.

Studio sulla cardiotoxicità della clozapina

Premessa

I mutamenti istituzionali e le trasformazioni nelle prassi operative dei servizi di salute mentale, operati nel lungo periodo del "dopo riforma", consentono di dare per acquisita l'avvenuta transizione verso il modello di psichiatria di comunità, grazie alla realizzazione di servizi psichiatrici territoriali in tutto il paese. Il conseguimento di tale risultato apre una nuova fase che proietta il sistema di salute mentale italiano verso nuovi obiettivi che chiamano in gioco il livello etico, quello delle evidenze scientifiche e infine quello della qualità, ed efficacia nella pratica, della *community care* italiana, sia nel suo complesso, che come specifici interventi sviluppati al suo interno. In questo scenario il ruolo della ricerca empirica nei servizi di salute mentale, come leva per l'innovazione, rappresenta un tema centrale per il loro sviluppo. In questo ambito si colloca la terapia farmacologica antipsicotica che è ormai da mezzo secolo

una prassi consolidata nell'ambito del trattamento dei pazienti con disturbi schizofrenici. A conferma di ciò, i dati raccolti tra il 1994 e il 1997 in un campione molto vasto di servizi psichiatrici territoriali italiani hanno mostrato che la prevalenza del trattamento con almeno un farmaco antipsicotico tra i pazienti con schizofrenia oscillava tra 91 e il 97% ¹⁰. Se il ricorso alla terapia farmacologica è da decenni uniformemente diffuso, le abitudini prescrittive nel nostro paese riguardo la scelta dei principi attivi si sono invece modificate negli ultimi anni, in seguito alla disponibilità degli antipsicotici di seconda generazione: clozapina, risperidone, olanzapina, quetiapina, aripiprazolo, ziprasidone. La tendenza a un uso sempre più ampio di queste molecole antipsicotici è stata rafforzata dal fatto che la maggior parte delle linee guida li ha indicati come prima scelta all'esordio di una sintomatologia psicotica. Tuttavia alcuni elementi che hanno suscitato un comprensibile allarme sono emersi da una migliore conoscenza degli effetti collaterali di questi nuovi antipsicotici. Infatti, a fronte di un vantaggio sui farmaci convenzionali riguardo agli effetti extrapiramidali con differenze marcate tra le diverse molecole ¹¹, i nuovi antipsicotici sono associati a un rischio maggiore di aumento ponderale e alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico. Questi ultimi elementi formano il quadro della cosiddetta *sindrome metabolica*, considerata un importante fattore di rischio per il diabete e le patologie cardiovascolari ¹². Ricordiamo le segnalazioni riguardanti i rischi cardiovascolari connessi all'aumento, sia pure in casi sporadici, dell'intervallo QT, che hanno indotto l'Agenzia Italiana del Farmaco a introdurre anche per la clozapina l'avvertenza di usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o storia familiare di prolungamento QT ¹³.

Il sistema cardiovascolare è suscettibile di effetti collaterali durante l'uso di neurolettici (Tab. I) anche in soggetti sani, a maggior ragione è necessario individuare dei parametri che permettano di selezionare condizioni cardiologiche, anche non francamente patologiche che aumentano il rischio di complicanze cardiovascolari. La frequenza cardiaca, la durata dell'intervallo QTc, il dosaggio del *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) e altri parametri facilmente rilevabili potrebbero essere indicatori di orientamento sia per iniziare una terapia neurolettica che controllarne l'eventuale cardiotoxicità.

TABELLA I.

Rischio relativo di sviluppare una miocardite per diversi farmaci antipsicotici. *Relative risk for developing myocarditis for different antipsychotic drugs.*

Farmaco	N. di miocarditi o cardiomiopatie Caso clinico	N. totale di casi clinici	Informazioni del componente	Informazioni del componente - 2 SD	Reazioni avverse individuali significativamente associate a farmaci
Clozapina	231	24730	3,34	3,14	Miocarditi, cardiomiopatia
Tutti gli antipsicotivi diversi dalla clozapina	89	60775	0,71	0,40	Miocarditi, cardiomiopatia
Risperidone	16	10746	0,69	-0,01	Cardiomiopatia
<i>Cloropromazine</i>	<i>14</i>	<i>5386</i>	<i>1,38</i>	<i>0,63</i>	Miocarditi, cardiomiopatia
Aloperidolo	11	8257	0,53	-0,31	Miocarditi
Flufenazina	8	2242	1,59	0,62	Cardiomiopatia
Olanzapina	8	6135	0,48	-0,48	
Tioridazina	5	3973	0,41	-0,77	

A questo scopo si è avviato un protocollo di valutazione cardiologia in collaborazione tra un Servizio di Salute Mentale dell'ASL di Firenze e la Clinica Medica I dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi-Firenze sulla cardiotoxicità della clozapina nei pazienti schizofrenici in trattamento nel servizio territoriale.

La farmacologia della clozapina

La clozapina è una dibenzodiazepina appartenente al gruppo di farmaci antipsicotici cosiddetti "atipici", ovvero una classe di farmaci antipsicotici associati ad una bassa induzione di sintomi extrapiramidali e di iperprolattinemia. L'assorbimento della clozapina dopo somministrazione orale è del 90-95% e non è modificato dall'assunzione di cibo. Il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto entro 2,5 ore. Il metabolismo è principalmente epatico, attraverso il sistema del citocromo P-450 da cui viene trasformato nei principali metaboliti ovvero la norclozapina (dimetilclozapina), farmacologicamente attiva, e composti idrossilati e N-ossidati farmacologicamente inattivi¹⁴. Il metabolismo del farmaco è rapido nella maggior parte della popolazione, solo in una piccola percentuale per una modificazione genetica autosomica recessiva è più lento con conseguente rischio di accu-

mulo. La contemporanea assunzione di altri farmaci ne può modificare il metabolismo: l'isoenzima CYP-1A2 è fortemente inibito dalla fluvoxamina, con conseguente aumento delle concentrazioni della clozapina, mentre l'induzione del citocromo CYP3A3/4 da parte della carbamazepina ne determina una più rapida trasformazione e una riduzione delle concentrazioni ematiche. Epatopatie e forme flogistiche croniche possono determinare un aumento dei livelli di concentrazione della clozapina nel plasma. Mentre l'assunzione di caffeina può determinare un aumento dei livelli plasmatici del farmaco, la nicotina inducendo il citocromo CYP1A2 ne determina una diminuzione. Una diversa attività metabolica legata all'età e al sesso fa sì che le donne e i soggetti anziani possano presentare livelli di clozapina nel plasma più alti rispetto agli uomini e ai soggetti giovani. Il farmaco è eliminato sotto forma di composti inattivi per il 50% per via renale e per il 30% per via intestinale. Solo una piccola quota del farmaco viene escreta imm modificata. L'eliminazione è bifasica: l'emivita è di circa 8 ore dopo la somministrazione di una singola dose, di 12 ore dopo somministrazione di dosi multiple. Per il 97% la clozapina si lega alle proteine plasmatiche, altri siti di legame sono gli elementi della serie rossa del sangue. Il metabolita norclozapina ha un'emivita di 13 ore

e viene escreta in parte nelle urine e in parte nelle feci. Il metabolita è ulteriormente metabolizzato in un composto tossico per i precursori emopoietici della linea eritroide e mieloide, e questo è il verosimile responsabile delle rare forme di agranulocitosi segnalate con l'impiego del farmaco. La clozapina ha effetti su diversi tipi di recettori, interagendo con i recettori del sistema dopaminergico, serotoninergico, colinergico ed adrenergico. Così come gli altri antipsicotici atipici, presenta una bassa affinità per i recettori dopaminergici D2 rispetto agli antipsicotici tipici, mentre determina il blocco dei recettori D1 e D4. Diversi studi hanno dimostrato che è necessario un blocco del 65% dei recettori D2 per ottenere un effetto antipsicotico, mentre oltre una soglia del 70% si osserverebbe la comparsa di sintomi extrapiramidali¹⁵. Un'altra importante azione è il blocco dei recettori serotoninergici 5-HT2 e la stimolazione dei recettori inibitori 5-HT1A. Studi su animali hanno evidenziato che la stimolazione degli autorecettori inibitori 5-HT1A determina un aumentato rilascio di dopamina a livello della corteccia prefrontale, la cui iporeattività sembra essere responsabile dei sintomi negativi della schizofrenia nell'uomo¹⁶. Questo sarebbe il principale meccanismo responsabile degli effetti favorevoli della clozapina nei pazienti affetti da schizofrenia. Essa esercita un'azione agonista parziale sui recettori muscarinici M1, M2, M3, M4, mentre a livello del sistema adrenergico esercita un'azione antagonista bloccando sia i recettori alfa1 sia alfa2, cui può essere attribuito la comparsa di ipotensione. È stata osservata in circa il 25% dei pazienti in cura con clozapina la comparsa di tachicardia sinusale sostenuta, con un incremento di 10-15 battiti cardiaci il minuto. La tachicardia non è un semplice riflesso in risposta all'ipotensione indotta dal farmaco, ma potrebbe essere dovuta ai suoi effetti anticolinergici e ad un aumento della norepinefrina plasmatica.

Le controindicazioni all'uso della clozapina sono: l'ipersensibilità verso i componenti, una storia di leucopenia/agranulocitosi da farmaci o di disturbi mieloproliferativi o con conta leucocitaria < 3500/mm³. La dose giornaliera media per via orale varia dai 100 ai 450 mg con una posologia massima di 600-900 mg die. Presenta un basso indice terapeutico oltre a un metabolismo complesso e molteplici meccanismi d'azione, per cui è consigliato uno stretto monitoraggio terapeutico. Alcuni autori nei loro studi indicano come limite inferiore del

range terapeutico livelli plasmatici di 350-420 ng/ml. Il rischio d'importante sedazione, ipotensione e convulsioni è dose-dipendente. Le convulsioni si possono già manifestare per dosaggi di 300 mg/die, mentre l'agranulocitosi non presenta nessuna correlazione con la dose somministrata o con i valori plasmatici¹⁷. In uno studio, Güzelcan e Scholte¹⁸ calcolano che il rischio di sviluppare agranulocitosi è dello 0,8%. È stata osservata una stretta correlazione tra agranulocitosi mediata dalla clozapina e certi allotipi di geni HLA (*Human Leukocyte Antigens*), e con alleli microsatelliti 4b, 3d del TNF, con varianti dei geni di HSP 70 e con il polimorfismo del gene NQO2. Anche altri effetti collaterali quali scialorrea, tachicardia, nausea, enuresi, diaforesi, costipazione e aumento di peso non sembrano essere correlati alla dose assunta. Il dipartimento di psichiatria della *Washington University of Medicine* ha studiato gli effetti metabolici della clozapina così come degli altri antipsicotici atipici, attribuendo la causa dell'aumento del peso e della massa grassa a diversi meccanismi tra cui un aumento dell'insulino-resistenza da parte dei tessuti periferici una modificazione del metabolismo lipidico e glicidico, con quadro di sindrome metabolica. La clozapina e l'olanzapina presentano un maggior rischio metabolico (aumento di peso, diabete mellito, iperglicemia e dislipidemia) rispetto all'amisulpride, allo ziprasidone e aripiprazolo, che presentano solo modesti effetti metabolici, a causa dei differenti effetti sul metabolismo lipidico e glicidico.

La cardiotoxicità della clozapina

In letteratura è segnalata un'incidenza non trascurabile di complicanze cardiovascolari, miocarditi, miocardiopatie e più raramente morte improvvisa, correlate all'uso di clozapina¹⁹ (Fig. 1). Nel corso dello scorso decennio numerose segnalazioni alla casa produttrice del farmaco e all'OMS hanno rilevato una non trascurabile incidenza di miocarditi o miocardiopatie in soggetti in trattamento con clozapina. Il primo caso segnalato di miocardite riferibile all'impiego di clozapina risale al 1980, quando un ragazzo di 22 anni è morto per scompenso cardiaco acuto dopo un'accidentale overdose del farmaco²⁰. Nel 1999 Killian et al.²¹ hanno identificato 15 casi di miocardite (5 dei quali decedettero) e 8 di cardiomiopatia su 8000 pazienti trattati con clozapina.

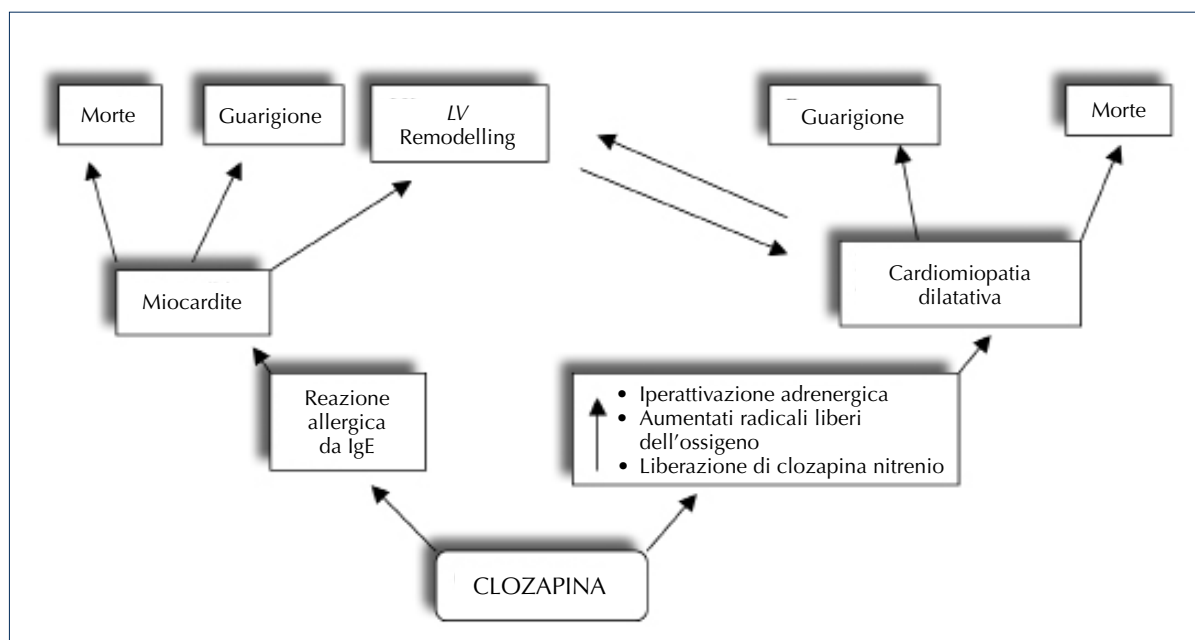


FIGURA 1.

Meccanismi ipotizzati per l'effetto cardi tossico della clozapina. *Hypothesised mechanisms for the cardiotoxic effect of clozapine.*

Da studi condotti in UK, Germania e Svizzera la "US Food and Drug Administration" ha calcolato sulle basi delle diverse segnalazioni il rischio assoluto di sviluppare miocardite durante l'uso di clozapina che è risultato pari allo 0,08, 0,02 e 0,015%; tutti risultati ben al di sotto dello 0,188% del rischio riportato da Novartis²². La *World Health Organization* (WHO) analizzando un database di circa 2,5 milioni di casi di presunta cardiotoxicità dovuta a farmaci ha sottolineato come ci sia una correlazione molto più stretta tra la comparsa di miocardite durante il trattamento con clozapina rispetto a quella osservata con l'impiego di altri antipsicotici²³.

I dati di "post-marketing surveillance" hanno riportato negli USA 30 casi di miocardite con 17 decessi su 205.493 pazienti in cura, 7 casi di miocardite ed 1 decesso su 15.000 pazienti in Canada, 30 casi con 8 decessi su 24.108 pazienti in Gran Bretagna ed infine 15 casi con 5 decessi su 8000 pazienti in Austria. Sulla base di queste osservazioni l'incidenza segnalata di miocardite sarebbe del 5,0, 16,3, 43,2, 96,6 casi/100.000 pazienti all'anno rispettivamente, con una mortalità di 2,8, 2,3, 11,5, 32,2 casi/100.000 pazienti all'anno.

In un ampio studio di revisione il rischio di miocardite correlato all'assunzione di clozapina ri-

sulterebbe compreso tra lo 0,015% e lo 0,018% pazienti trattati²⁴. Risultati assai più preoccupanti derivano dallo studio di Reinders nel quale la incidenza di miocardite correlata alla clozapina sarebbe compresa tra lo 0,03 e lo 0,19%²⁵. Gli autori concludono che la miocardite è una complicanza rara, ma seria dell'assunzione di clozapina, gravata da elevata mortalità e che colpisce pazienti anche in giovane età soprattutto nei primi mesi di trattamento²⁶.

L'ipotesi è quella di una reazione di ipersensibilità di tipo I mediata dalle IgE²⁷ o di una ipersensibilità di tipo III. Assai meno probabile è un meccanismo di tossicità diretta sul cuore.

I sintomi più frequentemente riportati in corso di miocardite sono: febbre, sintomi influenzali, astenia, dolore toracico, dispnea, tachipnea, palpitazioni, segni o sintomi di scompenso cardiaco. Un'importante tachicardia nel primo mese di trattamento dovrebbe spingere ad un costante monitoraggio del paziente potendo essere un sintomo predittore di miocardite. Il gold standard per la diagnosi di miocardite sarebbe la biopsia endomiocardica che in tre pazienti deceduti in seguito allo sviluppo di miocardite correlata all'uso di clozapina hanno rilevato istologicamente infiltrati perivascolari e intramuscolari di linfociti,

istiociti, macrofagi ed eosinofili, aree di necrosi miocardica e focolai emorragici. Le arterie polmonari mostravano trombosi ed infiltrati di cellule infiammatorie.

Il primo caso di cardiomiopatia ipocinetica indotta dall'uso di clozapina è stato descritto nel 1986 quando una giovane donna dopo 4 settimane di terapia con clozapina ha sviluppato grave dispnea ed astenia. La FE del ventricolo sinistro era del 18% per cui è stata sospesa immediatamente la terapia con clozapina. Dopo due settimane dalla sospensione la clinica era nettamente migliorata e la FEVS era del 33%. Alla fine del 1999 nel database della WHO erano stati inclusi 92 casi di cardiomiopatia certa legata all'uso della clozapina ed in totale 1.159 casi di sospetta cardiomiopatia farmaco-correlato²⁸. Nello studio di Kilian et al. su 8000 pazienti che cominciavano la terapia con clozapina sono stati osservati una miocardite in 15 pazienti e una cardiomiopatia in 8. La mortalità è stata del 33% nei pazienti con miocardite e del 12,% in quelli affetti da cardiomiopatia. L'incidenza stimata di cardiomiopatia nei pazienti in trattamento è di 51,5 su 100.000 pazienti l'anno, ovvero nei pazienti in cura con clozapina il rischio di miocardite sarebbe almeno 5 volte superiore rispetto alla popolazione generale, in cui l'incidenza si stima essere del 7,5-10 su 100.000 soggetti.

La diagnosi di cardiomiopatia è stata posta in media dopo un periodo di circa 36 mesi dall'inizio del trattamento. Nei pazienti che sono stati seguiti in follow-up è stato osservato un miglioramento della sintomatologia e della funzione cardiaca dopo la sospensione del trattamento con clozapina, suggerendo così che si possa spesso trattare di una complicanza reversibile.

Non sono ancora totalmente chiariti i meccanismi alla base di uno scompenso cardiaco legato all'uso di clozapina. La disfunzione del sistema autonomo con una diminuzione del tono parasimpatico e un aumento del tono simpatico può indurre una persistente tachicardia oltre che un prolungamento del QT²⁸. Una persistente tachicardia può portare a sviluppare una disfunzione del ventricolo sinistro sia in modelli animali che umani. Un altro possibile meccanismo ipotizzato per spiegare la disfunzione miocardica da clozapina è che possa esercitare un effetto tossico diretto sulle cellule cardiache liberando radicali liberi dell'ossigeno, con un meccanismo simile a quello descritto per

le antracicline²⁹. Infatti la clozapina viene attivata a livello cardiaco e trasformata in un metabolita, il nitrenium, un radicale libero che può esercitare azioni tossiche a livello mitocondriale e sul reticolo sarcoplasmatico delle cellule miocardiche. Infine non può essere escluso che una cardiomiopatia possa essere l'evoluzione di una miocardite manifesta o subclinica precedente.

Queste manifestazioni cliniche cardiovascolari non sono frequenti e il rischio delle reazioni avverse solitamente compensa i rischi correlati ad una patologia psicotica florida non controllata, tuttavia in considerazione della gravità delle complicanze cardiovascolari, per le quali viene riportata una mortalità vicina al 30%, è opportuno sottoporre i pazienti in trattamento con clozapina ad un monitoraggio cardiologico avvalendosi di indicatori capaci di rilevare alterazioni precoci, possibilmente pre-cliniche, della funzionalità cardiaca³⁰. Numerosi studi hanno dimostrato che il dosaggio plasmatici del peptide natriuretico cerebrale (*Brain Natriuretic Peptide*, BNP) e del suo precursore pro-BNP consente di identificare una modificazione della funzione cardiaca prima della comparsa di alterazioni valutabili morfologicamente, il suo dosaggio può quindi rivelarsi utile per la precoce identificazione di una cardiotoxicità da clozapina.

La ricerca

Materiali e metodi

Poiché la maggior parte delle segnalazioni di eventi avversi cardiaci deriva da case-report o da segnalazioni riportate dall'OMS, è apparso utile programmare uno studio osservazionale basato su un campione sufficientemente ampio di pazienti in trattamento con clozapina.

Il presente studio nasce dalla spontanea collaborazione fra i gruppi di ricerca impegnati, non si avvale del supporto di sponsor e si avvale del lavoro di clinici sostanzialmente non dissimile da quanto messo in atto nella normale pratica clinica.

I pazienti inclusi nello studio sono stati arruolati da un Servizio di Salute Mentale dell'ASL Firenze della Regione Toscana, fra quelli seguiti da molto tempo, con una diagnosi di disturbo dello spettro psicotico in riferimento ad una delle categorie diagnostiche previste dall'ICD 10 sotto le voci comprese tra F20 e F31. Le diagnosi sono eseguite da due psichiatri esperti utilizzando an-

TABELLA II.

Diagnosi psichiatrica dei pazienti inclusi nello studio.
Psychiatric diagnosis of the patients included in this study.

Diagnosi psichiatrica	Pazienti affetti
Disturbo schizofreniforme	31
Disturbo bipolare	3
Disturbo di personalità borderline	1
Psicosi organica post-traumatica	3

che i criteri diagnostici del DSM IV (295-298) in relazione alle corrispondenti categorie dell'ICD (Tab. II), previa richiesta di consenso informato al paziente o al tutore. I pazienti al momento dell'inizio della sperimentazione presentavano i seguenti requisiti:

1. assenza di una patologia cardiovascolare già nota prima dell'inizio del trattamento con clozapina;
2. assenza di ipertensione stabile (anche I grado OMS);
3. non impiego di farmaci che possano interferire con il dosaggio del BNP;
4. età > 18 e < 55 anni.

Nel periodo compreso tra il 1/10/2006 e il 30/10/2007 sono stati studiati 38 pazienti inviati consecutivamente presso il laboratorio della Clinica Medica dell'Università di Firenze. I pazienti giunti alla nostra osservazione sono prevalentemente di sesso maschile (24 uomini e 14 donne). L'età media di 38,4 anni ($\pm 7,27$), non vi sono differenze statisticamente significative fra i due sessi per quanto riguarda l'età.

Il BMI è in media di 29,6 ($\pm 5,7$). Il 79% dei pazienti ha un BMI superiore alla norma (> 23 nelle donne, > 25 negli uomini).

La dose media giornaliera assunta di clozapina è di 295,9 mg ($\pm 131,4$). Al momento dell'inizio dello studio i pazienti erano in trattamento da un periodo medio di 66 mesi ($\pm 37,4$).

Il protocollo dello studio prevedeva una visita di arruolamento e due successivi controlli rispettivamente dopo 3 e 12 mesi con tutte le visite:

- dosaggio NT-proBNP nelle 24 ore precedenti la valutazione cardiologica;
- studio ecocardiografico per via transtoracica eseguito col soggetto in decubito laterale sini-

stro e sincronizzazione elettrocardiografica. Lo strumento utilizzato era un Sequoia Accuson, Mount View, California, USA con sonda da 3,5 MHz. I parametri ecocardiografici venivano misurati secondo le linee guida dell'*American Society of Echocardiography*.

In particolare ad ogni esame sono stati rilevati:

- diametro telediastolico del ventricolo sinistro;
- frazione di eiezione del ventricolo sinistro utilizzando la metodica area length (media di tre misurazioni, sincronizzazione dell'immagine in telesistole e telediastole utilizzando la traccia ECG);
- indici di funzione diastolica del ventricolo sinistro (ampiezza onda E ed A, rapporto E/A, DT);
- TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) per la valutazione della funzione ventricolare destra;
- pressione sistolica polmonare utilizzando il gradiente di pressione transtricupidale.

Sono stati inoltre eseguiti:

- misurazione elettrocardiografica della frequenza cardiaca;
- misurazione del QTc secondo la formula di Bazett ($QTc = QT / \sqrt{RR}$), misurazione del PR, eventuali alterazioni morfologiche;
- rilevazione della pressione arteriosa (sistolica e diastolica – media di 3 misurazioni);
- misurazione BMI.

TABELLA III.

Parametri clinici, elettrocardiografici ed ecocardiografici. *Clinical, electrocardiographic, and echocardiographic measures.*

	Pazienti n = 38
FEVS	55,8 ($\pm 6,949$)
DDVS (mm)	48,38 ($\pm 5,106$)
AS (mm)	34,44 ($\pm 3,789$)
E/A	1,052 ($\pm 0,2835$)
TAPSE (mm)	27,02 ($\pm 27,48$)
proBNP (pg/dl)	43,23 ($\pm 58,20$)
PAS (mmHg)	119,1 ($\pm 10,19$)
PAD (mmHg)	75,26 ($\pm 7,706$)
FC B/min	97,66 ($\pm 21,12$)
QTc msec	455,7 ($\pm 40,70$)
BMI cm/m ²	28,88 ($\pm 7,201$)

TABELLA IV.

Confronto fra frazione di eiezione e valori di TAPSE e di NT-proBNP nei pazienti dei gruppi A e B. *Comparison between ejection fraction and values of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in group A and B patients.*

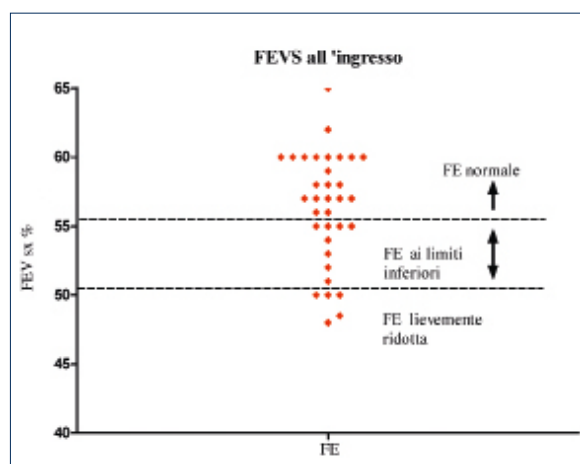
	TAPSE < 22	Pro-BNP > 62
FE ≤ 55%	10/15	7/15
FE > 55%	1/23	2/23

Risultati

Visita di arruolamento

I parametri ecocardiografici, elettrocardiografici, clinici e di laboratorio (media ± DS) rilevati sono riportati in Tabelle III e IV.

Globalmente il valore medio della frazione di eiezione del ventricolo sinistro nell'intero gruppo in studio è stato contenibile nei limiti della norma (circa 56%). Nel 65% dei pazienti la funzione ventricolare sinistra è risultata normale secondo i criteri della ASE (FE > 55%) con una frazione di eiezione media del 59,6%, 12 pazienti (31% della popolazione in esame) mostravano una funzione ventricolare lievemente ridotta (FE compresa tra 50 e 55%) mentre in 2 la FE era < 50% (Fig. 2). Solo un paziente mostrava una FE marcatamente depressa (di sotto al 30%).

**FIGURA 2.**

Distribuzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro. *Distribution of ejection fraction of the left ventricle.*

La giovane età (< 40 anni), l'assenza dimostrata in seguito di patologia coronarica, nonostante la presenza di fattori di rischio (familiarità, fumo), l'assenza di anamnesi suggestiva di assunzione di altre sostanze ad azione cardiopossiva rendono assai probabile che la miocardiopatia dilatativa fosse secondaria alla assunzione cronica di clozapina. La somministrazione del farmaco è stata immediatamente sospesa, è stata iniziata terapia con ACE inibitori e beta bloccanti ed il paziente è stato escluso dal follow-up.

La concentrazione plasmatica media di NT-proBNP è risultata di 42,4 pg/dl (±58,8). Solo due pazienti mostravano un valore sopra i limiti di riferimento del nostro laboratorio (range 20-160 pg/dl). Il valore più elevato è stato rilevato nel paziente con grave disfunzione ventricolare sinistra in precedenza segnalato.

È stato calcolato sulla base delle concentrazioni misurate di NT-proBNP il valore corrispondente al 95% percentile superiore della distribuzione media nel nostro campione che è risultato di 62 pg/dl. Dei 23 pazienti che mostravano una FE del ventricolo sinistro > 55%, 22 pazienti avevano un valore del NT-proBNP < 62 pg/dl. Nei 15 soggetti con FE ≤ 55% in 7 i valori dell'N-terminale del precursore del peptide natriuretico cerebrale (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NT-proBNP) erano > 62 pg/dl; nei restanti 8 pazienti, la concentrazione dell'NT-proBNP era < 62 pg/dl. La sensibilità di un valore di NT-proBNP > 95% percentile di identificare soggetti con funzione ventricolare sinistra depressa è risultata pari al 46%, mentre la specificità di un valore < 62 pg/dl di escludere la esistenza di una disfunzione del ventricolo sinistro è risultata del 91,6%.

La correlazione fra valori di frazione di eiezione del VS e valori di NT-proBNP è risultata altamente significativa, $r^2 = 0,4619$, $p < 0,0001$ (Fig. 3).

La diametria telediastolica media del ventricolo sinistro è stata di 48,3 mm (±5,0), in un solo paziente il diametro del ventricolo sinistro, anche dopo indicizzazione per superficie corporea è risultato elevato (63 mm). Nella norma è risultata la diametria antero posteriore dell'AS (valore medio 34,5 mm ± 3,8 mm).

Gli indici di fase diastolica esaminati (onda E, onda A, rapporto E/A) sono risultati nei limiti della norma, fatta eccezione per il paziente successivamente escluso dallo studio che presentava un

quadro di tipo restrittivo. Il rapporto E/A medio è risultato di 1,05 ($\pm 0,28$).

Il valore medio del TAPSE era di 27,02 ($\pm 3,01$), 11 su 34 pazienti (32%) tuttavia mostravano un valore di TAPSE < 22 (limite inferiore di normalità).

Non è stato possibile dimostrare una relazione tra frazione di eiezione del ventricolo sinistro e durata media della terapia (66 mesi $\pm 37,4$) e rispettivamente la dose media di clozapina assunta (295,9 mg $\pm 131,4$).

I valori medi della pressione sistolica al momento della prima visita erano di 119,3 mmHg ($\pm 10,2$); mentre quelli di pressione diastolica erano di 75,7 mmHg ($\pm 10,2$). Nessun paziente presentava valori > 130 /90 mmHg. La frequenza cardiaca è risultata elevata (> 100 b/min) nel 54% dei pazienti con un valore medio nell'intero gruppo in esame di 98,1 bpm ($\pm 21,5$). Il valore medio di QTc calcolato con la formula di Bazett era di 456 msec ($\pm 41,1$); 5 pazienti mostravano un valore del QTc > 500 msec, ritenuto ad elevato rischio aritmico, 10 mostravano un QTc prolungato (tra 470 e 500 msec), 8 mostravano un valore del QTc borderline (tra 430 e 470 msec).

Sulla base dei valori di frazione di eiezione al momento della prima visita abbiamo suddiviso la popolazione in due gruppi, il gruppo A con funzione sistolica conservata (FE > 56%) ed il gruppo B con iniziale disfunzione sistolica (FE < 55%). I valori di NT-proBNP, la diametria tele diastolica del ventricolo sinistro ed il TAPSE sono risultate significativamente differenti nei due gruppi. Nei 2/3 dei pazienti erano presenti concomitanti elementi di disfunzione biventricolare. Si è osservato come nei pazienti con funzione ventricolare conservata in un solo caso è stato osservato un valore di TAPSE inferiore ai limiti di normalità e in 2/23 un valore di NT-proBNP > 95% dei valori di distribuzione del gruppo in esame.

Follow-up

Al primo controllo a 3 mesi oltre al paziente escluso per il rilievo di una miocardiopatia dilatativa clinicamente manifesta che ha imposto la sospensione del trattamento con clozapina non si sono presentati 3 pazienti tutti del gruppo con frazione di eiezione ridotta (frazione di eiezione media del VS 50,3%), mentre 3 pazienti sono stati persi al controllo a 1 anno, due del gruppo con funzione ventricolare conservata e uno con frazione di

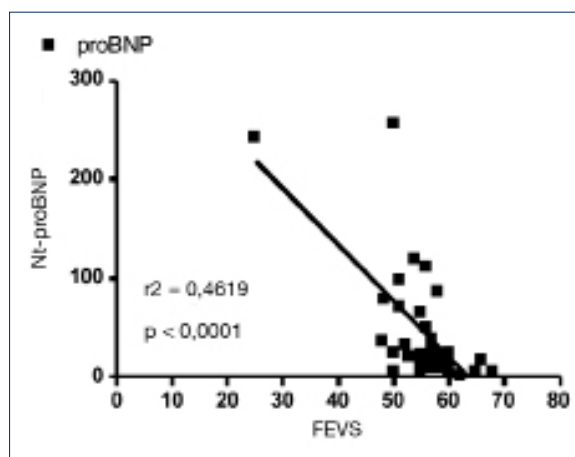


FIGURA 3.

Correlazione fra frazione di eiezione del ventricolo sinistro e valori plasmatici di NT-proBNP. *Correlation between ejection fraction of the left ventricle and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) plasma levels.*

eiezione ridotta (tutti i pazienti hanno rifiutato la visita per mancanza di collaborazione). Si sono valutate le variazioni dei parametri ecocardiografici, elettrocardiografici, clinici e bioumorali in confronto alla visita di arruolamento nei 31 pazienti che hanno completato lo studio. L'andamento alle visite a 3 mesi e ad 1 anno della frazione di eiezione del ventricolo sinistro nei singoli pazienti rispetto alla visita di arruolamento, rispetto alla visita di base 7/23 pazienti con frazione di eiezione normale hanno mostrato una riduzione $\geq 5\%$, tuttavia solo in uno di essi la frazione di eiezione ad 1 anno era < 55%. Nei soggetti con frazione di eiezione basale < 55% nel 70% non si sono osservate modificazioni significative, solo in 3, che avevano una frazione di eiezione basale del 55%, si è osservato un miglioramento (frazione di eiezione media 59%).

Durante il periodo di follow-up la diametria del ventricolo sinistro è lievemente, ma non significativamente aumentata. Il valore medio del NT-proBNP non si è modificato significativamente a 12 mesi di follow-up. In nessuno dei pazienti con normale funzione ventricolare sinistra si è osservato un incremento della concentrazione di NT-proBNP mentre in due pazienti con frazione di eiezione basale < 55% i valori al termine dello studio sono aumentati al di sopra del 95% percentile della distribuzione della popolazione all'arruolamento.

I valori medi del TAPSE si sono lievemente ridotti nell'intero gruppo in esame al controllo ad 1 anno. Nei pazienti che avevano disfunzione biventricolare il TAPSE non si è modificato durante il follow-up mentre in 5 che avevano normale funzione ventricolare sinistra alla visita basale si è osservata una riduzione significativa del TAPSE (< 22). In un solo di questi pazienti vi è stata una concomitante riduzione della funzione ventricolare sinistra. I valori medi della pressione sistolica e diastolica non si sono modificati durante tutto il periodo di follow-up.

Non sono state osservate modificazioni significative della frequenza cardiaca così come non sono state osservate modificazioni dell'intervallo QTc. Nessun paziente ha avuto aritmie di rilievo clinico, solo in 2 pazienti sono stati rilevati occasionali battiti prematuri ventricolari, entrambi in soggetti con normali valori di QTc. Al termine del follow-up è stato complessivamente notato un lieve incremento ponderale (BMI da 28,8 a 29,6).

In riferimento alle modificazioni dei parametri ecocardiografici, elettrocardiografici, clinici e umorali a 3 mesi e ad 1 anno nei 31 pazienti dei due gruppi A, con normale funzione ventricolare sinistra basale, e B con funzione ventricolare sinistra basale ridotta, che hanno completato il follow-up, la funzione ventricolare sinistra è risultata significativamente più elevata nel gruppo A durante tutto il periodo di follow-up (ANOVA $p = 0,0002$). Anche per quanto riguarda le concentrazioni di NT-proBNP si è mantenuta una significativa differenza fra i due gruppi con valori più elevati nel gruppo B. Non si sono invece osservate differenze fra i due gruppi per quanto riguarda i valori di TAPSE durante il periodo di follow-up. La diametria del ventricolo sinistro è risultata significativamente più elevata durante tutto il periodo di follow-up nei pazienti del gruppo B (ANOVA $p < 0,0001$). Non sono state evidenziate altre differenze significative negli altri parametri esaminati durante il periodo di follow-up.

Conclusioni provvisorie

Le attuali conoscenze sugli effetti cardiotossici della clozapina derivano essenzialmente da report di casi clinici, da segnalazioni isolate alla casa produttrice o dalle osservazioni post-marketing alla WHO. In tutti i casi le segnalazioni riguardavano pazienti con quadro clinico di insufficienza cardiaca ma-

nifesta, in maniera acuta in caso di miocardite più subdola in caso di miocardiopatia. L'incidenza di tali complicanze, verosimilmente sottostimata in considerazione della scarsa affidabilità da parte di pazienti nella descrizione dei sintomi, in particolare se sfumati, è stata riportata fra lo 0,1 e lo 0,5/1000 dei pazienti trattati con clozapina. Non esiste peraltro in letteratura uno studio che abbia valutato se la somministrazione cronica di clozapina possa indurre alterazioni funzionali cardiache subcliniche, in grado di limitare la capacità funzionale dei pazienti o di ridurre la aspettativa di vita.

Nella nostra esperienza è stata valutata la prevalenza di disfunzione ventricolare sinistra (sistolica o diastolica) e/ o destra e la frequenza di alterazioni elettrocardiografiche, in particolare allungamento dell'intervallo QT e di aritmie correlate nel corso di un periodo medio di 1 anno in soggetti che facevano uso prolungato di clozapina. È stata inoltre valutata l'appropriatezza del dosaggio dell'NT-proBNP nell'identificare la presenza di una disfunzione cardiaca. Dei 38 pazienti inclusi nello studio al momento della prima visita ben 15 presentavano una riduzione della funzione ventricolare sinistra ($FE < 55\%$) ed 1 paziente mostrava un quadro di miocardiopatia ipocinetica-dilatativa avanzata. In 7 pazienti inoltre erano presenti segni di disfunzione bi ventricolare. Nessuno dei pazienti con disfunzione ventricolare mostrava sintomatologia clinica di rilievo. La sensibilità del dosaggio del NT-proBNP nell'identificare pazienti con disfunzione ventricolare si è rivelata scarsa, $< 50\%$, tuttavia deve essere sottolineato come in circa la metà dei pazienti la disfunzione ventricolare era modesta. Per converso la specificità di valori di NT-proBNP $< 95\%$ percentile della distribuzione era assai elevata, $> 90\%$. L'andamento nel tempo, pur con il limite di un drop-out di pazienti non trascurabile vista la casistica relativamente esigua, ma più che prevedibile in considerazione della tipologia dei pazienti esaminati, ha mostrato come in 7/23 pazienti con frazione di eiezione normale al momento della prima visita si sia osservata una riduzione della frazione di eiezione $> 5\%$ al termine del follow-up e come in 7/10 dei pazienti con iniziale disfunzione ventricolare sinistra non si siano osservati segni di miglioramento. Dal punto di vista fisiopatologico è interessante notare che alla visita di arruolamento circa la metà dei pazienti con ridotta funzione ventricolare sinistra aveva segni di disfunzione bi ventricolare.

Esistono diversi limiti che è obbligo segnalare per una più corretta interpretazione dei dati dello studio:

- a. i pazienti erano in terapia cronica con clozapina in media da un periodo di 5 anni e assumevano spesso altri farmaci psicoattivi. Una migliore interpretazione degli effetti cardiotossici della clozapina potrebbero essere forniti da uno studio longitudinale su pazienti "naive" in cui gli effetti del farmaco verrebbero seguiti dall'inizio del trattamento;
- b. è noto che una riduzione della funzione ventricolare sinistra si accompagna a gradi marcati di obesità e alla presenza di sindrome metabolica e non può essere escluso che in parte questa possa essere responsabile della disfunzione ventricolare osservata. Tuttavia il BMI non è risultato diverso nei due gruppi di pazienti con o senza disfunzione ventricolare sinistra;
- c. altri fattori di rischio, in particolare il fumo e la sedentarietà, devono essere considerati quali possibili elementi che possono avere influenzato l'evoluzione clinica.

Se i nostri dati venissero confermati da studi più ampi, considerando la elevata efficacia clinica della clozapina, potrebbe essere proposto per tutti i pazienti un follow-up ecocardiografico e, come già segnalato in due recenti report la terapia con ACE inibitori e beta-bloccanti potrebbe consentire in pazienti con iniziale disfunzione ventricolare la prosecuzione del trattamento con un miglioramento o senza ulteriori variazioni della funzione cardiaca ³².

Bibliografia

- 1 Kety SS, Ingraham LJ. *Genetic transmission and improved diagnosis of schizophrenia in pedigrees of adoptees*. J Psychiatr Res 1992; 26:247-55.
- 2 Kendell RE, Brockington IF. *The identification of disease entities and the relationship between schizophrenic and affective psychoses*. Br J Psychiatry 1980;137:324-31.
- 3 Janzarik W. *Dynamische grundkonstellationen in endogenen psychosen*. Berlin: Springer 1959.
- 4 Huber G. *Das Konzept substratnaher basissymptome und seine bedeutung für theorie und therapie schizophrener erkrankungen*. Nervenarzt 1983;54:23-32.
- 5 Lenz G, Simhandl C, Thau K, et al. *Temporal stability of diagnostic criteria for functional psychoses. Results from the Vienna follow-up study*. Psychopathology 1991;24:328-35.
- 6 Maj M. *Critique of DSM-IV operational diagnostic criteria for schizophrenia*. Br J Psychiatry 1998;172:459-60.
- 7 Andreasen NC. *Schizofrenia*. Torino: Centro Scientifico Editore 1998.
- 8 Cutting J. *Psicologia della schizofrenia*. Torino: Bollati Boringhieri 1989.
- 9 Ciompi L. *Schizophrenic deterioration*. Br J Psychiatry 1983;143:79-80.
- 10 Tognoni G. *Pharmacoevidence of psychotropic drugs in patients with severe mental disorders in Italy. Italian Collaborative Study Group on the Outcome of Severe Mental Disorders*. Eur J Clin Pharmacol 1999;5:685-90.
- 11 Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, et al. *New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis*. Lancet 2003;361:1581-9.
- 12 Goya Wannamethee S, Shaker AG, et al. *Adult height, stroke, and coronary heart disease*. Am J Epidemiol 2005;148:1069-76.
- 13 Agenzia Italiana del Farmaco, Determinazione del 28.2.2007.
- 14 Urichuk L, Prior TI, Dursun S, et al. *Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions*. Curr Drug Metab 2008;9:410-8.
- 15 Trollor JN, Valenzuela MJ. *Brain ageing in the new millennium*. Aust N Z J Psychiatry 2001;35:788-805.
- 16 Zahoronda A, Bobula B, Tokarski K, et al. *The influence of repeated administration of clozapine and haloperidol on the effects of the activation of 5-HT1A, 5-HT2 and 5-HT4 receptors in rat frontal cortex*. J Physiol Pharmacol 2004;55:371-9.
- 18 Güzelcan Y, Scholte WF. *Door clozapine geïnduceerde agranulocytose: genetische en immunologische verklaringen*. Tijdschr Psychiatr 2006;48:295-302.
- 19 Glassman AH, Bigger JT Jr. *Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death*. Am J Psychiatry 2001;158:1774-82.
- 20 Vesterby A, Pedersen JH, Kaempe B, et al. *Sudden death during treatment with clozapine (Leponex)*. Ugeskr Laeger 1980;142:170-1.
- 21 Killian JG, Kerr K, Lawrence C, et al. *Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine*. Lancet 1999;354:1841-5.
- 22 Vesterby A, Pedersen JH, Kaempe B, et al. *Sudden death during treatment with clozapine*. Ugeskr Laeger 1980;142:170-1.
- 23 Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, et al. *Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine*. Lancet 1999;354:1841-5.

- ²⁴ Novartis Pharma Canada. *Association of clozapine and cardiovascular toxicity* – 2002.
- ²⁵ Hägg S, Spigset O, Bate A, et al. *Myocarditis related to clozapine treatment*. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:382-8.
- ²⁶ Merrill DB, Dec GW, Goff DC. *Adverse cardiac effects associated with clozapine*. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:32-41.
- ²⁷ Reinders J, Parsonage W, Lange D, et al. *Clozapine-related myocarditis and cardiomyopathy in an Australian metropolitan psychiatric service*. *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38:915-22.
- ²⁸ 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.
- ²⁹ Wooltorton E. *Antipsychotic clozapine (clozaril): myocarditis and cardiovascular toxicity*. *CMAJ* 2002;166:1185-6.
- ³⁰ Cohen H, Loewenthal U, Matar M, et al. *Association of autonomic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication*. *Br J Psychiatry* 2001;179:167-71.
- ³¹ Whyne J, Braunwald E. *The cardiomyopathy and myocarditis*. In: Braunwald E, editor. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: W.B. Saunder 2001, pp. 1751-806.
- ³² Rostagno C, Di Norscia G, Placidi GF, et al. *Beta-blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor may limit certain cardiac adverse effects of clozapine*. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:280-3.