

Clozapine에 의한 심근염 1예

아주대학교 의과대학 정신건강의학교실,¹ 순환기내과학교실²

조우동¹ · 최병주² · 노재성¹

A Case of Clozapine-Induced Myocarditis

Woo Dong Jo, MD,¹ Byoung-Joo Choi, MD,² Jai Sung Noh, MD¹

¹Departments of Psychiatry & Behavioral Sciences, ²Cardiology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Clozapine is an atypical antipsychotic agent that is more effective than the typical neuroleptics in the treatment of refractory schizophrenia. Recently, there has been an increased recognition of the association of clozapine with myocarditis and cardiomyopathy. Commonly used diagnostic tests have limited sensitivity in diagnosing this potentially life-threatening complication. Here we report a case of 36-year-old male patient who developed fever, tachycardia, and dyspnea after introduction of clozapine. By clinical evaluation and laboratory test we diagnosed the patient with myocarditis and treated him successfully. To our knowledge this is the first case report of clozapine-induced myocarditis in Korea.

Key Words Clozapine · Myocarditis.

Received: April 12, 2012 / **Revised:** May 3, 2012 / **Accepted:** May 11, 2012

Address for correspondence: Jai Sung Noh, MD

Department of Psychiatry & Behavioral Sciences, Ajou University School of Medicine, 164 World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-380, Korea

Tel: +82-31-219-5180, **Fax:** +82-31-219-5179, **E-mail:** jsnoh@ajou.ac.kr

서론

Clozapine은 이전의 항정신병 약물에 비하여 추체외로 부작용이 획기적으로 개선되어 '비정형'으로 명명된 최초의 항정신병 약물이다.¹⁾ 정형적 항정신병 약물을 사용한 치료에 반응하지 않거나 부작용으로 인하여 치료를 지속할 수 없는 조현병 환자의 30% 정도가 clozapine 치료에 반응한다.²⁾ Clozapine은 치료저항성 조현병뿐 아니라 조현정동장애, 양극성 장애 등 여러 질환의 효과적인 치료 약물로서 많은 관심과 인정을 받아왔다.^{3,4)} Clozapine은 미국 식품의약품 안전청에 의해 조현병 관련 장애 환자의 자살 위험성을 낮추는 약물로 유일하게 승인된 항정신병 약물이고⁵⁾ 공격적 행동을 감소시키는데 효과적이며^{6,7)} 추체외로 부작용이 거의 발생하지 않기 때문에 파킨슨병과 루이소체 치매 환자에 동반하는 정신병적 증상에 유용하게 사용될 수 있다.⁸⁾

이처럼 clozapine은 효과도 뛰어나고 추체외로 부작용이 거의 없어 장점이 크지만 한편으로는 여러 가지 부작용을 가지

고 있는데 무과립구증, 과진정, 타액분비 과다, 체중증가, 부정맥, 경련, 변비부터 최근에 보고되고 있는 위-식도 역류, 식도기능 이상 등에 이르기까지 다양하다.⁹⁾

이러한 부작용 중에서 지금까지 가장 주목을 받았던 무과립구증은 치료경과 중 일년 안에 1%의 발생률을 보이고,¹⁰⁾ 경련도 심각한 부작용으로 간주되어 임상에서 많은 주의를 기울이지만, 다른 부작용들은 경미한 부작용으로 간과하기 쉽다.¹¹⁾ 또한 심혈관계 부작용 중에서 기립성 저혈압과 빈맥은 잘 알려져 있고 빈도도 높아서 각각 9%와 25%까지 일어나지만 통상적인 관리로 극복되는 편이다.¹²⁾

그러나 clozapine 투여 중 환자가 사망하는 가장 많은 원인은 심근염, 심낭염 및 심근병증 등 심장 합병증인데 이러한 심각한 부작용의 발생이 계속 보고되고 있다.^{13,14)} Kilian 등¹⁵⁾은 호주에서 clozapine에 의한 심근염 15예(0.187%, 사망 5명), 심근병증 8예(0.1%, 사망 1명)를 보고하였다. 그리고 미국 식품의약품 안전청은 1989년 9월부터 1999년 12월 2일 사이에 18명의 사망자를 포함한 28명의 심근염 증례와 10명의 사망자를 포

합한 41명의 심근병증 증례를 보고하였다.¹⁶⁾ 영국약물 안전 위원회는 5000명의 clozapine 치료환자에서 발생한 4명(0.080%)의 심근염 증례를 보고하였다.¹⁷⁾ 그리고 세계보건기구는 약물감시 데이터베이스의 bayesian 분석을 통하여 clozapine 사용과 심근염, 심근병증 사이에 강력한 연관성을 시사하였다.¹⁸⁾ Clozapine 제조사인 노바티스 사가 125예의 심근염 환자 사례를 분석한 바에 따르면 이 중 35명이 사망하였다.¹⁹⁾ 유난히 호주에서 보고된 사례가 많아 1993년에서 2003년까지 총 116명의 심근염 환자들이 보고되었고 총 0.7~1.2%의 빈도로 나타났다.²⁰⁾ 전 세계적으로는 약 0.015~0.188% 정도의 발생률이 추정되고 있고,¹⁴⁾ 일반 인구에서의 심근염 발생 가능성보다 높게 보고되고 있다.¹⁸⁾

저자들은 36세 조현병 남자 환자에서 clozapine 투여 중 심근염의 발생을 경험하였는데, 이와 같이 간과하고 넘어갈 경우 많은 경우에서 심장 돌연사로 발전할 수 있는 부작용에 대한 주의를 환기하고자 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

환자는 36세의 미혼 남성으로 32세인 2006년 편집형 조현병으로 본원 정신건강의학과에 처음 입원하여 약 1개월간 olanzapine 30 mg, escitalopram 20 mg, alprazolam 3 mg으로 치료받았다. 환자는 입원 기간 중 약물을 증량하며 환청, 피해 및 관계 망상, 죄책 망상 등의 증상이 일부 호전되었으나 더이상 나아지지 않던 중 경제적인 사정을 이유로 자의퇴원하였다. 이후 환자는 개인 정신과 의원에서 risperidone 2 mg, olanzapine 10 mg, lorazepam 2 mg으로 꾸준히 약물 치료를 유지했으나 BPRS 점수 70으로 환청 및 망상이 완전히 사라진 적은 없었고 음성 증상으로 인해 정신보건센터에 나가는 일을 제외하고는 집안에서만 지냈다. 2009년 5월 환자는 자의로 2주 동안 약물 치료를 중단하던 중 내원 3일전부터 환청,

관계 망상, 죄책 망상 등의 증상이 급격히 악화되었고, '죽어라'는 환청에 반응하여 커터칼로 손목을 자해하는 행동을 보여 응급실을 통하여 다시 본원 정신건강의학과에 입원하였다. 환자는 입원 당시 시행하였던 혈액검사에서 백혈구, C-반응성단백, 갑상선 호르몬, 바이러스 표지자 등 모두 정상 소견을 보였고, 심전도 및 흉부 방사선 소견 역시 정상이었다.

환자는 이전 입원에서 부분적으로 효과를 보았던 olanzapine 단일 요법으로 다른 약물의 추가 없이 30 mg까지 증량하며 관찰하였으나 증상의 변화는 없었고, 이에 clozapine으로 약물교체를 결정하였다. 환자는 olanzapine 30 mg에 clozapine 25 mg을 추가하여 점차 olanzapine은 감량하며 중단하고 clozapine은 증량하는 전략을 선택하였다. 환자는 olanzapine을 사용하고 있었기 때문에 clozapine 시작 6일만에 400 mg, 9일만에 500 mg까지 증량하였고, 400 mg에서 500 mg까지 증량하던 중 처음으로 고열, 빈맥, 기침 등의 증상을 보였다. 우선 침 흘림에 의한 흡인성 폐렴을 배제하기 위하여 흉부 방사선 촬영을 시행하였으나 이상 소견을 보이지 않았다. 이에 clozapine에 의한 초기 미열 반응이 지속되는 것이라고 생각하기도 하였으나, 복부 방사선 촬영 상 마비성 장폐색 소견과 혈액검사 상 백혈구 및 C-반응성 단백질의 상승 소견이 있어 소화기 내과 자문 협진을 시행하였고 소장대장염의 가능성이 있어 항생제 투약을 시작하였다. 하지만 항생제 투약을 시작한 이후에도 4일간 발작성 고열, 빈맥, 기침 등의 증상은 계속되었고, 내원 당시 정상 범위였던 혈압이 160/100 mmHg으로 상승하고 경한 호흡곤란까지 동반되는 모습이었다. 이에 감염 내과 및 소화기 내과 자문 협진을 다시 시행하였고, 항생제에 의한 약열 반응을 배제하기 위해 항생제 중단을 권유하는 회신을 받아 시행하였다. 환자는 과거력 상 흡연 및 음주력 없었으며 심장 및 호흡기 질환을 앓은 기왕력도 없었다. 환자는 흉부 방사선 촬영에서 정상에서 심장비대로 변화한 소견을 보였다 (Fig. 1). 또한 입원 당시 정상 소견이었던 심전도 검사에서도 비

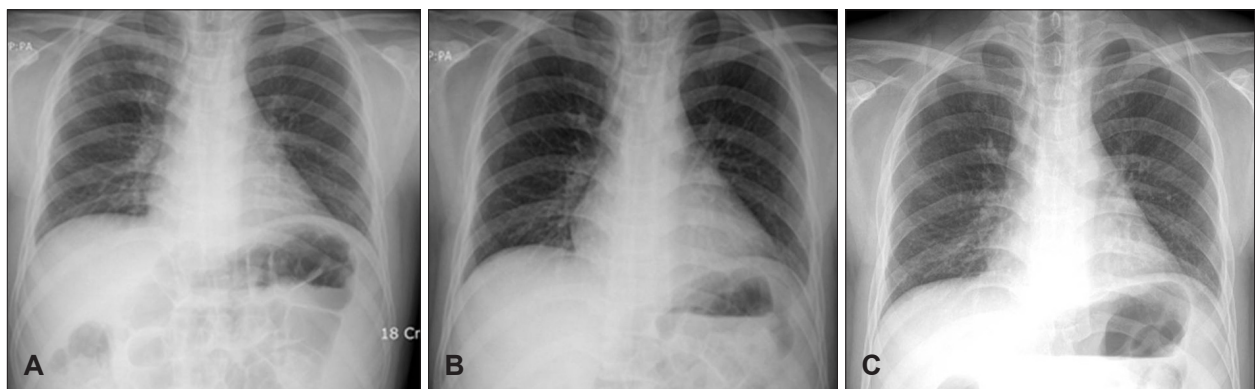


Fig. 1. Chest X-ray findings between before (A) during (B) and after stopping (C) clozapine treatment. Cardiomegaly was developed during clozapine treatment (B) and improved after stopping clozapine (C).

특이적 T파 이상 소견을 보였다(Fig. 2). 이후 환자는 순환기 내과 자문 협진을 시행한 뒤 흉부 컴퓨터단층촬영을 시행하였고 심낭삼출과 소량의 양측성 흉막삼출 소견을 보였다(Fig. 3). 또한 심초음파 검사 상 2006년 당시 정상 수치였던 좌심실 수축 능력이 58%에서 41%로 감소하고, 당시 보이지 않았던 좌심실의 운동 저하, 심낭삼출 등의 소견이 추가로 발견되어 심낭삼출을 동반한 중등도의 심부전으로 진단 받았다(Table 1). 혈액검사 상 5.94 mg/dL까지 증가하였던 C-반응성 단백질은 점차 정상화 되어갔으나 호산구 수치는 4.5%까지 점차 증가하는 모습이었다. 심장 효소 검사 상 creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin-T는 각각 41 U/L, 3.0 ug/L, 0.04 ng/mL로 정상 범주 내에 있었고 brain natriuretic peptide는 136 pg/mL로 경하게 상승된 수치였다. 환자는 기존에 심혈관계 병력이 없었고, 입원 당시 시행하였던 혈액검사, 심전도, 흉부 방사선검사(Fig. 1)에서 모두 정상 소견이었으며 clozapine 이외에 사용한 약은 변비약제 밖에 없었다. Clozapine을 사용하기 시작한 뒤 발열, 빈맥, 호흡곤란 등의 신체적 증상과 더불어 혈액검사 상 백혈구와 C-반응성 단백질의 상승, 심전도의 변화, 중등도의 심부전과 심낭삼출 등이 급속도로 진행된 것으로 미루어 보았을 때, clozapine에 의한 비특이적 변화나 심근병증보다는 급성 심근염의 가능성이 높다고 생각되었다. 환자는 clozapine 투여를 중단한 뒤 일일 quetiapine 800 mg으로 교체하였고 순환기 내과 자문 협진에서 추천 받은 ramipril 5 mg, furosemide 20 mg을 함께 투여하였다. 이후 환자는 빈

맥, 기침, 호흡곤란 등의 증상이 호전되었고 흉부 방사선검사 에서 심장크기도 점차 감소하였다(Fig. 1). 환자는 환청, 망상 등의 증상이 완전히 좋아지지는 않았으나 처음에 비해 불안감 및 긴장 반응이 호전되어 입원 6주 만에 퇴원하였다. 환자는 퇴원 후 약 50일 만에 순환기 내과 외래에서 시행한 심초음파 추적 검사에서 좌심실 수축 능력이 41%에서 다시 58%로 회복 되고(Table 1) 좌심실의 크기도 감소하였으며 소량의 심낭삼출

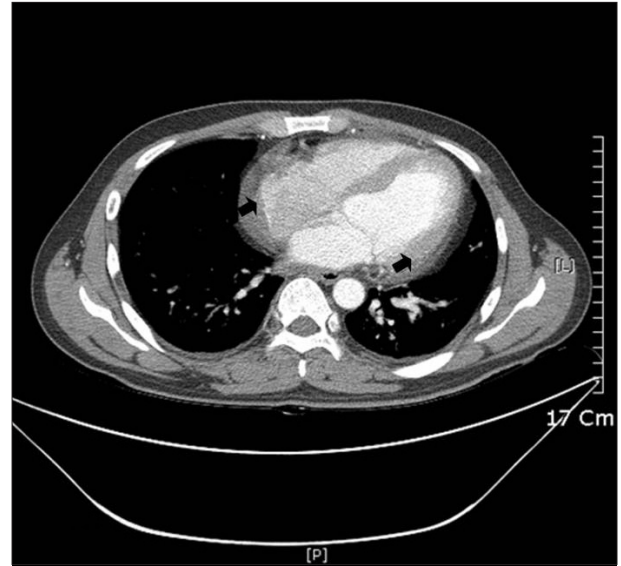


Fig. 3. During clozapine treatment, pericardial effusion (Black arrows) and minimal amount of bilateral pleural effusion are found in chest computed tomography.



Fig. 2. During clozapine treatment, nonspecific T-wave change is newly developed.

Table 1. Comparison of echocardiography findings between before, during and after stopping clozapine treatment

	2006. 12. 20. (olanzapine 30 mg)	2009. 7. 3. (clozapine 500 mg)	2009. 9. 9. (quetiapine 800 mg)
Cardiac chamber size	Normal	Normal	Normal
LV function	Good global systolic function (EF 58%)	Decreased Global systolic function (EF 41%) Global hypokinesia	Good global systolic function (EF 58%)
Pericardial effusion	None	Small amount	Minimal amount

LV : left ventricle, EF : ejection fraction

만 남은 소견을 보였다.

환자는 퇴원 후 9개월경에 quetiapine 800 mg을 2주간 복용하지 못해 환청, 망상 등의 증상이 악화되어 재입원하였으나 원래대로 투약하며 일주일 만에 증상이 호전되어 퇴원하였고 현재까지 외래에서 paliperidone 9 mg, quetiapine 800 mg, lorazepam 0.5 mg, alprazolam 1.5 mg으로 꾸준히 약물 치료 중인 상태이다. 환자는 본원 순환기 내과에도 주기적으로 다니고 있으나 현재까지 심근염, 심낭염, 심근병증 등의 재발 및 발생 징후는 없는 상태이다.

고 찰

저자들은 36세 조현병 남자 환자에서 clozapine을 투여하던 중 심근염의 발생을 경험하였다. 이 증례는 그동안 외국에서는 보고가 있었으나, 국내에서는 Roh 등¹¹⁾이 한 차례 심근병증에 대해 보고하였을 뿐 아직 심근염의 발생에 대한 보고가 없었던 것을 고려할 때 임상가의 주의를 불러일으킬 것으로 생각한다.

심근염이란 심근세포에 급격하게 염증세포가 침윤하여 심근세포가 괴사하는 질병으로 흉통 및 빈맥으로 시작하여 울혈성 심부전으로 이어지며, 약 20% 정도의 환자가 사망한다.²¹⁾ 심근염에서 나타날 수 있는 증상 및 징후로는 단순 감기 유사 증상, 설명되지 않는 고열, 피로감, 흉부 불편감, 빈맥, 빈호흡, 호흡곤란, 청진 상 수포음, 저혈압, 심장막 마찰음, 말초성 부종 등이 있을 수 있다.²²⁾ 증상이 진전되기 전에 심전도 상에서 역전된 T 파나 ST 상승 등 비특이적인 변화가 나타나며, 혈액검사에서는 C-반응성 단백, 적혈구침강속도, 면역글로블린 M, 심장 효소(creatinine kinase, creatine kinase-MB, troponin-I), 호산구 등의 상승 소견이 있을 수 있다.²⁰⁾ 흉부 방사선 촬영 상 심장 비대, 폐정맥 울혈, 폐부종, 흉막 삼출 등의 소견이 관찰될 수 있다.¹⁶⁾ 임상에서 초기 증상은 단순한 감기, 근육통과 감별이 어려우며, 확진된 사례는 사망 후 심장근육의 조직검사를 한 사례들뿐이다.²³⁾ 최근에는 심초음파, 혈액검사 상 brain natriuretic peptide의 확인, 자기 공명 영상법 등을 통해 증상이 없는 환자의 진단에 도움을 받을 수 있다고 한다.²⁴⁾ Clozapine 투여 초기에 고열이 난다거나 근육통을 호소하는 경우가 20%에 달하므로,²⁵⁾ 심근염 진단을 놓치기 쉬우며, 그렇다고 해서 이런 증상을 보이는 모든 환자를 심근염으로 의심할 수도 없다.²⁶⁾ 다만 심한 빈맥 혹은 흉통이 동반되는 경우, 특히 호흡곤란 등 심부전의 증상이 의심되는 경우에는 즉시 심전도 및 적혈구침강속도, C-반응성 단백 등 염증표지자와 심장 효소 수치를 확인해야 하며 이상이 나타나면 심장 전문의에게 의뢰해야 한다.²⁶⁾ 환자의 경우 흉통이 두드러지거나 심장효소 수치가 상승된 것

은 아니었으나, 빈맥, 기침, 고열, 호흡곤란 등의 증상과 더불어 혈액검사 상 C-반응성 단백과 호산구의 상승, 심전도의 변화를 보였다. 또한 흉부 방사선 촬영과 심초음파 검사 상에서 심장비대 및 심낭삼출을 동반한 중등도의 심부전이 시사되었기에 심근염의 진단이 가능하였다.

Clozapine에 의해 심근염이 발생하는 기전에 대해서는 아직 불명확하다. 원인으로 추정되는 가설 중 한 가지는 type I 면역글로블린 E에 의해 매개되는 급성과민반응(type I IgE-mediated acute hypersensitivity reaction)에 의해 심근염이 유발된다는 것이다. 이는 clozapine에 의한 심근염의 경우 말초성 호산구증가증과 호산구의 심근 침윤이 관찰된다는 것에 근거를 두고 있다.¹⁵⁾ 다른 가설로는 clozapine에 의해 종양괴사인자-알파(tumor necrosis factor- α)나 인터루킨들(interleukins)과 같은 시토카인(cytokine) 방출과 고카테콜아민혈증(hypercatecholaminemia)이 유발됨으로써 자가면역 심근염(autoimmune myocarditis)을 유발시킨다는 것이 있다.²⁷⁾²⁸⁾

앞서 언급한 것처럼 호주에서는 특히 심근염 사례가 많았기 때문에, 이 나라의 의사들은 유달리 clozapine에 의해 유발될 수 있는 심근염의 위험성에 대하여 강조하고 있다. 이들은 투여 전 심전도 및 심초음파를 시행하고, creatine kinase-MB (이하 CK-MB)와 troponin을 측정하며, 투여 후에는 1주, 2주, 6개월, 12개월에 반복해서 심초음파 검사를, 1주, 2주에 creatine kinase-MB와 troponin 측정을 권하고 있다. 이외에도 언제든지 심기능 이상이 의심되면 흉부 방사선 촬영을 하고, 이어 심근염이 의심되면 염증표지자들을, 심근병증이 의심되면 selenium 농도를 측정할 것을 권하고 있다.²⁶⁾ Clozapine으로 치료받는 환자들은 다른 정상군에 비해 항산화제인 selenium이 낮고 이는 심근병증에 걸릴 위험성이 높다는 연구 결과도 있다.²⁹⁾ Clozapine에 의한 심근염은 거의 80%에서 약물 투여 개시 후 4주 이내에 발생하며, 90%는 8주 이내에 발생하게 된다.¹⁴⁾ 10% 이내 소수의 경우에는 약물 투여 개시 후 어느 시점이라도 발생할 수 있으며 소량의 투여에도 언제든지 일어날 수 있다.³⁰⁾ 호주의 대규모 연구에 따르면 clozapine에 의한 심근염이 발생한 환자들의 평균 나이는 30세였고, clozapine 투여 후 평균 16일 이내에 발생하였다. 이 중 90%는 하루 100 mg에서 450 mg까지의 적정 치료 용량으로 치료를 받았다.²⁰⁾ 심근병증은 심근염의 후유증으로 발생하는 경우가 많으며, 따라서 clozapine 투여 후 약 1년(2~36개월) 후에 주로 발생한다. 심근염의 병력이 없다 할지라도 임상적으로 드러나지 않는 심근염을 앓았을 가능성이 높고 clozapine을 재투여 할 경우 대부분의 환자에서 심근염을 경험하게 되므로 피해야 한다.²²⁾ 대부분 확장성 심근병증이고 반 수 정도의 환자가 진단받은 지 5년 내에 사망하게 된다.²²⁾

우리나라에서는 아직 본 증례 이전에 심근염이 보고된 바가 없는데 이는 증례가 없었다기 보다는 진단 상의 애매함으로 말미암아 놓치기 쉽고, 또 무증상으로 넘어가는 경우도 많기 때문에 임상가가 주의를 기울이지 않아 실제 사례보다 진단이 적게 되었거나³¹⁾ 인종적 차이 때문일 수 있다. 따라서 모든 환자에게 수시로 심초음파를 행하라는 호주의 권고사항을 우리나라에서 그대로 적용하기는 어렵다.²⁶⁾ 실제 clozapine에 의한 심근염에서 흉통이 있었던 경우는 32%, 호흡곤란은 27%, creatine kinase와 troponin의 상승은 각각 48, 54%로 조사되었고, 이는 진단을 내리기가 쉽지 않음을 시사한다.²⁰⁾ 또한 심근염이나 심근병증을 미리 예측할 수 있는 전형적인 증상이나 징후가 없기 때문에 clozapine을 투여하기 전 철저한 심혈관계 검사 및 가족력에 대한 문진이 이루어져야 하고 clozapine 사용 첫 1~2개월은 물론 향후 지속적인 주의를 기울여야 한다.³²⁾ Clozapine에 의한 심근염을 빨리 진단하는 것은 전격 심근염과 확장성 심근병증으로의 진행과 같은 위험한 상황을 막을 수 있는 방법이다. 전격심근염으로의 진행은 무척 빠를 수 있고, 이 경우 사망률은 50%에 이르게 된다.¹⁵⁾¹⁶⁾ 또한 심근염이 발생했던 것을 인지하지 못하고, 계속 clozapine을 투여하다가 심근병증으로 진행되어버리면 회복이 불가능하기 때문에 항상 이런 가능성을 염두에 두어야 한다. 향후 심근염이나 심근병증을 시사하는 증상, 징후가 있을 경우에는 심전도,³³⁾ 흉부 방사선 촬영 및 심초음파 검사 등 적극적인 검사가 필요하다.¹¹⁾ Clozapine에 의해 유발된 심근염의 경우 빠른 진단 후 clozapine을 중단하고 베타차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 이노제 등을 사용하게 되면 대부분 회복된다.²²⁾ 스테로이드 제제로 치료를 하는 것에 대한 효용성은 아직 확실치 않다.²²⁾

향후 전향적인 연구를 통해 고위험군 환자에서 심장 손상에 대한 혈장이나 심전도상의 표지자(marker)가 있는지를 확인할 수 있을 것이며, 이는 이러한 중요 부작용들을 선별하는 데 도움이 될 것이다.¹⁵⁾ 의사들은 clozapine과 심장 합병증 간의 연관성을 인지하고, 심장증상을 가진 환자들에 대해 임상적으로 주의를 기울임으로써 치명적인 합병증을 예방할 수 있을 것이다.¹⁶⁾

중심 단어: 클로자핀 · 심근염.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Owens DG. Adverse effects of antipsychotic agents. Do newer agents offer advantages? *Drugs* 1996;51:895-930.
- 2) Conley RR. Optimizing treatment with clozapine. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 3:44-48.
- 3) McElroy SL, Dessain EC, Pope HG Jr, Cole JO, Keck PE Jr, Franken-

- berg FR, et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991;52:411-414.
- 4) Suppes T, McElroy SL, Gilbert J, Dessain EC, Cole JO. Clozapine in the treatment of dysphoric mania. *Biol Psychiatry* 1992;32:270-280.
- 5) Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry* 1995;152:183-190.
- 6) Volavka J, Zito JM, Vitrai J, Czobor P. Clozapine effects on hostility and aggression in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:287-289.
- 7) 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.
- 8) Weintraub D, Hurtig HI. Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Psychiatry* 2007;164:1491-1498.
- 9) Baldessarini RJ, Frankenburg FR. Clozapine. A novel antipsychotic agent. *N Engl J Med* 1991;324:746-754.
- 10) Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993;329:162-167.
- 11) Roh S, Ahn DH, Kim YS, Lee BH. Dilated cardiomyopathy associated with clozapine. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44:125-128.
- 12) Young CR, Bowers MB Jr, Mazure CM. Management of the adverse effects of clozapine. *Schizophr Bull* 1998;24:381-390.
- 13) Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol* 2008;23 Suppl 1:3-14.
- 14) Hägg S, Spigset O, Bate A, Soderström TG. Myocarditis related to clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:382-388.
- 15) Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermaier DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999;354:1841-1845.
- 16) 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.
- 17) Committee on safety of medicines. Myocarditis with antipsychotics: recent cases with clozapine (clozaril). *Current Problems in Pharmacovigilance* 1993;19:9-10.
- 18) Coulter DM, Bate A, Meyboom RH, Lindquist M, Edwards IR. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *BMJ* 2001;322:1207-1209.
- 19) Novartis. Dear health care provider: myocarditis added to boxed warning;2002.
- 20) Haas SJ, Hill R, Krum H, Liew D, Tonkin A, Demos L, 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.
- 21) Calabrese F, Thiene G. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects. *Cardiovasc Res* 2003;60:11-25.
- 22) Ruetsch O, Viala A, Bardou H, Martin P, Vacheron MN. [Psychotropic drugs induced weight gain: a review of the literature concerning epidemiological data, mechanisms and management]. *Encephale* 2005;31(4 Pt 1):507-516.
- 23) 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.
- 24) Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000;343:1388-1398.
- 25) Tham JC, Dickson RA. Clozapine-induced fevers and 1-year clozapine discontinuation rate. *J Clin Psychiatry* 2002;63:880-884.
- 26) Kim Y, Ahn Y, Jeong S, Shin Y. Clinical use of clozapine: 89 questions

- and answers. Seoul: Seoul National University Press;2009, p.167-169.
- 27) **Pollmächer T, Schuld A, Kraus T, Haack M, Hinze-Selch D.** [On the clinical relevance of clozapine-triggered release of cytokines and soluble cytokine-receptors]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001;69 Suppl 2:S65-S74.
 - 28) **Burian J, Buser P, Eriksson U.** Myocarditis: the immunologist's view on pathogenesis and treatment. *Swiss Med Wkly* 2005;135:359-364.
 - 29) **Vaddadi KS, Soosai E, Vaddadi G.** Low blood selenium concentrations in schizophrenic patients on clozapine. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:307-309.
 - 30) **Hill GR, Harrison-Woolrych M.** Clozapine and myocarditis: a case series from the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme. *N Z Med J* 2008;121:68-75.
 - 31) **Dukes MN.** The importance of adverse reactions in drug regulation. *Drug Saf* 1990;5:3-6.
 - 32) **Wooltorton E.** Antipsychotic clozapine (Clozaril): myocarditis and cardiovascular toxicity. *CMAJ* 2002;166:1185-1186.
 - 33) **Degner D, Bleich S, Grohmann R, Bandelow B, Rütther E.** Myocarditis associated with clozapine treatment. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34:880.