

Zapalenie mięśnia sercowego indukowane klozapiną w trakcie leczenia pochodnymi kwasu walproinowego: opis przypadku

Clozapine-induced myocarditis during co-administration of valproate: A case report

Piotr Jachołkowski^{1,3}, Julita Niewiadomska², Jacek Wciórka¹,
Mirosław Kowalski², Piotr Świtaj¹

¹ Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, I Klinika Psychiatryczna

² Instytut Kardiologii w Warszawie, Klinika Wad Wrodzonych Serca,

³ Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie,
Zakład Farmakologii i Fizjologii Ośrodkowego Układu Nerwowego

Summary

Clozapine, atypical antipsychotic drug, is widely used in patients with schizophrenia, for whom previous therapy was inadequate or not tolerated. Clozapine-induced myocarditis (CIM) is a relatively rare but potentially life-threatening complication of clozapine therapy; however, the underlying mechanism has not been so far well elucidated. Factors predisposing to CIM include a rapid dose titration, advanced age and co-administration of sodium valproate. In this paper, we present a case of a 22-year-old male patient with refractory schizophrenia who developed CIM during low-dose clozapine treatment with co-administration of valproate and risperidone. On the basis of our case and literature review, we point out that during the first weeks of clozapine treatment patients should be actively, daily monitored for the presence of symptoms suggesting CIM. The low dose of clozapine and concurrent use of valproate are unique aspects of the report, adding new information to the discussion on safety of concomitant use of clozapine and valproate. Further investigation is required to better understand the role of co-administration of valproate and risperidone in the pathogenesis of CIM.

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

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

Wstęp

Klozapina, atypowy lek przeciwpsychotyczny, znajduje powszechne zastosowanie w terapii osób chorujących na schizofrenię, u których uprzednie leczenie było nieskuteczne lub źle tolerowane. Wysoką skuteczność klozapiny w terapii lekoopornej schizofrenii potwierdzają wyniki badań klinicznych oraz metaanaliz [1–3]. Wykazano ponadto, że klozapina zapobiega podejmowaniu działań agresywnych oraz samobójczych [4, 5]. Jednakże jej stosowanie może wiązać się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych. Jednym z nich jest zapalenie mięśnia sercowego indukowane klozapiną (CIM) – relatywnie rzadka, ale potencjalnie zagrażająca życiu reakcja idiosynkratyczna związana z przyjmowaniem klozapiny, występująca u 0,1–3% osób przyjmujących ten lek [6].

Prezentujemy przypadek 22-letniego mężczyzny z rozpoznaniem lekoopornej schizofrenii, u którego w trakcie terapii klozapiną wystąpił uporczywy ból w klatce piersiowej oraz wzrost stężenia troponin i białka C-reaktywnego w surowicy. Pacjent wyraził pisemną zgodę na opublikowanie przebiegu jego dolegliwości i leczenia.

Opis przypadku

22-letni mężczyzna pochodzenia kaukaskiego z rozpoznaniem schizofrenii paranoidealnej, nieobciążony innymi chorobami, nieużywający substancji psychoaktywnych poza intensywnym paleniem tytoniu. Od kilku miesięcy, pomimo podejmowanych prób leczenia (kolejno: perazyna w dawce do 300 mg/dobę przez 3 tygodnie; olanzapina w dawce 20 mg/dobę przez 10 tygodni; risperidon w dawce 6 mg/dobę przez 12 tygodni), u pacjenta obserwowano nasilenie objawów psychotycznych, uniemożliwiające podejmowanie codziennych aktywności. Ponadto zastosowane strategie augmentacji leczenia sertralina (w dawce 50 mg/dobę przez 5 tygodni) i pochodnymi kwasu walproinowego (w dawce 1200 mg/dobę przez 3 tygodnie) nie przyniosły spodziewanej poprawy.

W chwili przyjęcia do całodobowego oddziału psychiatrycznego u pacjenta obserwowano pogorszenie zdolności nawiązywania kontaktów interpersonalnych, urojenia, halucynacje słuchowe oraz formalne zaburzenia myślenia. Wyniki wstępnych badań morfologicznych i biochemicznych krwi obwodowej oraz elektrokardiogramu (EKG) pozostawały w granicach norm fizjologicznych.

Podjęto decyzję o zmianie leczenia farmakologicznego i zastąpieniu risperidonu klozapiną. Dawka risperidonu została stopniowo zmniejszona z 6 mg/dobę do 4 mg/dobę w 15. dniu leczenia. Równoległe utrzymano leczenie pochodnymi kwasu walproinowego w dawce 1200 mg/dobę – leczenie to zostało zainicjowane jako próba augmentacji terapii risperidonem. Leczenie klozapiną rozpoczęto w dawce 25 mg/dobę, zwiększając stopniowo dawkę do 100 mg/dobę w 15. dniu terapii. Pod wpływem zastosowanego leczenia obserwowano szybkie ustępowanie objawów psychozy. Jednakże w 16. dniu leczenia u pacjenta wystąpił uporczywy ból zamostkowy, nasilający się pod wpływem aktywności fizycznej. Zmierzona czynność serca wynosiła 101 uderzeń/min, wartość ciśnienia tętniczego – 125/65 mm Hg. Przez następne 36 godzin pacjent nie ujawnił

dyżurującemu personelowi oddziału żadnych dolegliwości somatycznych. W 18. dobie leczenia w zapisie EKG stwierdzono tachykardię, prawidłowy czas trwania i morfologię zespołu QRS oraz nieobserwowane uprzednio zaburzenia repolaryzacji w odprowadzeniach znad ściany dolnej serca. Nie odnotowano osłuchowych nieprawidłowości nad polami płucnymi. Rytm serca pozostawał regularny, nie stwierdzono osłuchowych nieprawidłowości takich jak szmery, dodatkowe tony serca czy tarcie osierdzia. Pomiar tętna wykazał 114 uderzeń na minutę, wartość ciśnienia tętniczego wynosiła 135/80 mm Hg. Wysycenie tlenem krwi obwodowej (SpO₂) wynosiło 97%. Wyniki pomiarów temperatury ciała utrzymywały się w prawidłowym zakresie. Nie stwierdzono obecności dreszczy, kaszlu, wymiotów, biegunki bądź sztywności mięśni. W pobranych próbkach krwi obwodowej wykazano wzrost stężenia troponiny I (38,6 ng/L oraz 41 ng/L po 4 godzinach, wartość prawidłowa <19), CRP (26,3 mg/L, zakres normy 0–5), transaminazy alaninowej (79,5 U/L, wartość prawidłowa < 41), łagodną neutrofilię ($6,77 \times 10^9/L$, zakres normy 2,5–6,5) oraz monocytosę ($1,57 \times 10^9/L$, zakres normy 0,2–1). Stężenie mioglobiny, D-dimerów i kinazy kreatynowej (w tym izoenzymów CKM oraz CKB) oraz liczba białych krwinek (w tym eozynofili i limfocytów) w próbce krwi obwodowej pozostawały w granicach normy. Pomimo niecharakterystycznego obrazu klinicznego dawka klozapiny została zmniejszona do 50 mg/dobę. Wdrożono leczenie propranololem w dawce 10 mg dwa razy dziennie.

W kolejnym dniu terapii stężenie troponiny I w surowicy krwi wzrosło do 271,1 ng/L, stężenie CRP wzrosło do 51,4 mg/L, natomiast stężenie transaminazy alaninowej spadło do 53,1 U/L. Liczba leukocytów w krwi obwodowej wzrosła do $11,27 \times 10^9/L$ (zakres normy 4–10 $\times 10^9/L$), neutrofilia wzrosła do $8,44 \times 10^9/L$, a liczba monocytów nie uległa zmianie i wynosiła $1,41 \times 10^9/L$. Pomiar tętna wykazał 92 uderzenia/min, wartość ciśnienia tętniczego wynosiła 114/60 mm Hg. W badaniu EKG stwierdzono opisywane w poprzednim dniu nieprawidłowości. W związku z obserwowanym obrazem klinicznym podjęto decyzję o odstawieniu klozapiny, zmniejszeniu dawki risperidonu do 1 mg trzy razy dziennie i utrzymaniu leczenia walproinianami w dawce 600 mg dwa razy dziennie. Pacjent został przeniesiony na oddział kardiologiczny.

Badanie echokardiograficzne wykazało prawidłową wielkość lewej (LV) i prawej komory serca (RV), prawidłową czynność skurczową (frakcja wyrzutowa LV [LVEF] 0,65% w pierwszym oraz 0,7% w drugim pomiarze). Nie stwierdzono objawów hipokinezy LV bądź RV. Włączono leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny – ramiprylem, w dawce 1,25 mg dwa razy dziennie. W trakcie 4 kolejnych dni ból w klatce piersiowej ustąpił, stężenie troponin w surowicy krwi wróciło do normy. Kontrolne badanie echokardiograficzne wykazało LVEF na poziomie 0,7%. Ze względu na łagodny przebieg choroby, prawidłową kurczliwość mięśnia komór wskazującą na niskie ryzyko obrzęku, odstąpiono od obrazowania serca metodą rezonansu magnetycznego (CMR).

W trakcie kolejnych 2 tygodni odstawiono risperidon, wdrożono leczenie zulklopentiksolem w dawce 10 mg trzy razy na dobę. Nie stwierdzono utrzymujących się następstw leczenia klozapiną. W chwili wypisu ze szpitala i przejścia pod opiekę ambulatoryjną pacjent pozostawał w dobrym stanie ogólnym.

Dyskusja

Zapalenie mięśnia sercowego jest potencjalnie śmiertelnym powikłaniem leczenia klozapiną. CIM, reakcja nadwrażliwości na zainicjowane leczenie klozapiną, obejmuje rozwój zmian zapalnych w obrębie mięśnia sercowego. Objawy kliniczne CIM rozwijają się zazwyczaj pomiędzy 2. a 4. tygodniem leczenia [6, 7]. Czynnikiem predysponującym do rozwoju CIM są: gwałtowne zwiększenie dawki leku, zaawansowany wiek pacjenta oraz jednocześnie stosowanie walproinianu sodu [7]. Opisany przypadek kliniczny, w którym rozwój objawów nastąpił w 16. dobie od wdrożenia klozapiny, przebiegał w typowy dla CIM sposób. Możliwym do ustalenia czynnikiem rozwoju CIM było jednocześnie stosowanie walproinianów. Jak wskazują Chopra i de Leon [8], pochodne kwasu walproinowego w pewnych warunkach klinicznych mogą działać jako inhibitory metabolizmu klozapiny, jednakże ich rola w rozwoju CIM nie została wyjaśniona. W opisywanym przypadku dawka klozapiny została zwiększona do 100 mg/dobę w 15. dniu leczenia. W trakcie 19 dni leczenia pacjent otrzymał łączną dawkę 1175 mg klozapiny. Wystąpienie CIM u osoby przyjmującej nie więcej niż 100 mg klozapiny na dobę jest zjawiskiem bardzo rzadkim, dotychczas opisano jedynie kilka takich przypadków.

CIM może przybierać bardzo zróżnicowany obraz kliniczny, od przypadków bezobjawowych do piorunującej niewydolności krążenia. Objawy CIM są niespecyficzne i mogą obejmować gorączkę, tachykardię, wzrost stężenia CRP i troponin oraz liczby eozynofili w surowicy krwi, objawy zapalenia układu oddechowego, pokarmowego oraz moczowego, nudności, zawroty głowy, ból w klatce piersiowej, niewydolność serca [6, 9].

W opisywanym przypadku pierwszym objawem choroby był nieustępujący, nasilający się pod wpływem wysiłku ból w klatce piersiowej. W wykonanych we wstępnej fazie choroby badaniach dodatkowych zaobserwowano wzrost stężenia CRP $>5 \times$ GGN (górną granicę normy) oraz troponiny I $>2 \times$ GGN). Ponadto badanie EKG wykazało zaburzenia repolaryzacji nad ścianą dolną oraz tachykardię. W wykonanych następnego dnia badaniach laboratoryjnych zaobserwowano dalszy wzrost CRP $>10 \times$ GGN), troponiny I $>14 \times$ GGN). Wcześniejsze obserwacje wskazują, że wzrost stężenia CRP jest wczesnym markerem rozwoju CIM. Podwyższenie poziomu CRP występuje zwykle do 5 dni przed wzrostem stężenia troponiny (I lub T), natomiast wzrost CRP do wartości powyżej 50 mg/L zwiastuje początek objawów CIM [10]. Niestety w opisywanym przypadku w chwili wystąpienia objawów nie zostało zmierzono stężenie CRP oraz troponin, dlatego nie jesteśmy w stanie określić, czy wzrost stężenia troponin był poprzedzony przez wzrost stężenia CRP. Wcześniejsze badania, jak również opisywany przez nas przypadek wskazują, że wzrost stężenia troponin do bardzo wysokich wartości nie koreluje z nasileniem dysfunkcji komór [6]. Gorączka i eozynofilia, które stwierdza się odpowiednio w około 75 i 62% przypadków CIM [6], nie pojawiły się u naszego pacjenta.

Rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego w opisywanym przypadku zostało ustalone na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych. Na klozapinę jako przyczynę dolegliwości pacjenta wskazuje szereg przesłanek. Po pierw-

sze, rozpoznanie innych zaburzeń kardiologicznych zostało wykluczone na podstawie wywiadów, badania przedmiotowego, testów laboratoryjnych, EKG oraz echokardiografii. Po drugie, nie stwierdzono innych niż stosowanie klozapiny potencjalnych przyczyn zapalenia mięśnia sercowego. Po trzecie, objawy obserwowane u pacjenta były analogiczne do stwierdzanych we wcześniejszych opisach przypadków CIM. Po czwarte, odstawienie klozapiny przyniosło szybką i pełną poprawę stanu klinicznego. Po piąte, w okresie następczej 4-tygodniowej obserwacji nie stwierdzono u pacjenta jakichkolwiek dolegliwości. Wynik (+7) otrzymany w skali Naranjo, umożliwiającej ocenę objawów niepożądanych, również wskazuje na klozapinę jako przyczynę opisywanych objawów [11].

Nie jesteśmy w stanie wykluczyć udziału risperidonu w rozwoju obserwowanego zapalenia mięśnia sercowego, jednakże wyniki badań na zwierzętach wskazują, że risperidon nie powoduje uszkodzeń mięśnia sercowego [12]. Analiza wyników badań i obserwacji klinicznych również nie sugeruje korelacji między przyjmowaniem risperidonu a zapaleniem mięśnia sercowego [13]. Ponadto w opisywanym przypadku zapalenie mięśnia sercowego wystąpiło po długim okresie przyjmowania risperidonu, w okresie redukcji przyjmowanej dawki, a objawy kliniczne ustąpiły pomimo kontynuacji leczenia risperidonem.

Śmiertelność w CIM szacowana jest na 10% [6]. Podstawowe postępowanie w razie podejrzenia CIM polega na natychmiastowym odstawieniu leku i zwykle jest to działanie wystarczające. Zgodnie z protokołem monitorowania leczenia klozapiną, zaproponowanym przez zespół Ronaldson [10], wzrost stężenia troponiny (I lub T) $> 2 \times$ GGN i/lub wzrost stężenia CRP > 100 mg/L jest wskazaniem do odstawienia klozapiny. Leki z grupy β -blokerów i/lub inhibitorów konwertazy angiotensyny również wykazują przydatność w leczeniu wybranych przypadków CIM [6]. W opisywanym przypadku dawka klozapiny została zmniejszona o połowę w chwili pojawienia się podejrzenia CIM, a lek całkowicie odstawiono w związku z dalszym wzrostem stężenia troponiny. Pacjent otrzymywał dwukrotnie w ciągu doby 10 mg propranololu oraz 1,25 mg ramiprylu. Uważamy, że korzystnemu przebiegowi leczenia sprzyjało szybkie postawienie diagnozy, wiążące się z podjęciem konkretnych decyzji terapeutycznych.

Na podstawie opisywanej sytuacji klinicznej oraz analizy dostępnej literatury przedmiotu możemy stwierdzić, że w pierwszych tygodniach od wdrożenia klozapiny pacjenci powinni być codziennie aktywnie oceniani pod kątem obecności objawów sugerujących rozwój CIM. Niewielka dawka przyjmowanej klozapiny oraz jednoczesne stosowanie walproinianów stanowią unikalne aspekty omawianego przypadku, wpisując się w dyskusję na temat bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania klozapiny oraz walproinianów. Ocena udziału walproinianów oraz risperidonu w patogenezie CIM wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Nielsen J, Nielsen RE, Correll CU. *Predictors of clozapine response in patients with treatment-refractory schizophrenia: Results from a danish register study*. J. Clin. Psychopharmacol. 2012; 32(5): 678–683.
2. Azorin J-M, Spiegel R, Remington G, Vanelle JM, Péré JJ, Giguere M i wsp. *A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2001; 158(8): 1305–1313.
3. 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(4): 429–447.
4. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A i wsp. *Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT)*. Arch. Gen. Psychiatry 2003; 60(1): 82–91.
5. Chengappa KN, Vasile J, Levine J, Urlich R, Baker R, Gopalani A i wsp. *Clozapine: Its impact on aggressive behavior among patients in a state psychiatric hospital*. Schizophr. Res. 2002; 53(1–2): 1–6.
6. Ronaldson KJ. *Cardiovascular disease in clozapine-treated patients: Evidence, mechanisms and management*. CNS Drugs 2017; 31(9): 777–795.
7. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, Wolfe R, McNeil JJ. *Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: A case-control study*. Schizophr. Res. 2012; 141(2–3): 173–178.
8. Chopra N, Leon de J. *Clozapine-induced myocarditis may be associated with rapid titration: A case report verified with autopsy*. Int. J. Psychiatry Med. 2016; 51(1): 104–115.
9. Curto M, Girardi N, Lionetto L, Ciavarella GM, Ferracuti S, Baldessarini RJ. *Systematic review of clozapine cardiotoxicity*. Curr. Psychiatry Rep. 2016; 18(7): 68.
10. 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(6): 458–465.
11. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA i wsp. *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. Clin. Pharmacol. Ther. 1981; 30(2): 239–245.
12. Belhani D, Frassati D, Mégard R, Tsibiribi P, Bui-Xuan B, Tabib A i wsp. *Cardiac lesions induced by neuroleptic drugs in the rabbit*. Exp. Toxicol. Pathol. 2006; 57(3): 207–212.
13. 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(7296): 1207–1209.

Adres: Piotr Jahółkowski
Instytut Psychiatrii i Neurologii
I Klinika Psychiatryczna
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9
e-mail: jaholkowskipiotr@gmail.com

Otrzymano: 30.08.2018

Zrecenzowano: 29.01.2019

Otrzymano po poprawie: 20.02.2019

Przyjęto do druku: 1.03.2019