

Klozapín a psychóza pri Parkinsonovej chorobe

MUDr. Katarína Ďurčová Typčuková¹, MUDr. Marcela Šoltýsová^{1,2}, MUDr. Mária Holá^{1,3}, MUDr. Ján Necpál^{1,3,4}

¹Centrum pre liečbu parkinsonizmu a extrapyramídových porúch, Nemocnica Zvolen, a. s., Zvolen

²Fyziologický ústav, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

³Neurologické oddelenie, Nemocnica Zvolen, a. s., Zvolen

⁴II. neurologická klinika, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

Psychóza pri Parkinsonovej chorobe je závažnou neuropsychiatrickou komplikáciou Parkinsonovej choroby. Zlatým štandardom v liečbe podľa úrovne dôkazov je klozapín, atypické antipsychotikum s multireceptorovým pôsobením, ktoré má nízke riziko výskytu extrapyramídových nežiaducich účinkov. Hoci je klozapín v tejto indikácii vysoko účinný, stále sa používa pomerne málo, a to hlavne zo strachu pred vznikom agranulocytózy, ktorý medzi lekármi často vedie k všeobecnej klozapínofóbii. Článok prináša základné fakty o klozapíne a praktický manažment v liečbe psychózy pri Parkinsonovej chorobe.

Kľúčové slová: klozapín, psychóza pri Parkinsonovej chorobe, klozapínofóbia, agranulocytóza.

Clozapine and Parkinson's disease related psychosis

Parkinson's disease related psychosis is a serious neuropsychiatric complication of Parkinson's disease. According to evidence-based medicine, the gold standard in the treatment is treatment with clozapine, an atypical antipsychotic drug with multireceptor properties and low risk of extrapyramidal side effects. Although clozapine seems to be very effective, it is quite underused, mainly due to the fear of developing agranulocytosis. This fear leads commonly to clozapinophobia among physicians. The review brings basic facts about clozapine and management of Parkinson's disease related psychosis.

Key words: clozapine, Parkinson's disease related psychosis, clozapinophobia, agranulocytosis.

Psychóza pri Parkinsonovej chorobe

Parkinsonova choroba (PCH) je neurodegeneratívne ochorenie z okruhu synukleopatií, prejavujúce sa motorickými (tras, rigidita a pod.) a rozličnými nemotorickými príznakmi. Do spektra nemotorických symptómov patria aj neuropsychiatrické prejavy: depresia, úzkosť, apatia, kognitívne poruchy, porucha kontroly impulzov a psychóza (1). Psychóza pri Parkinsonovej chorobe (PPCH) je charakterizovaná výskytom minimálne jedného druhu psychotických príznakov, a to halucinácií, bludov alebo menších psychotických fenoménov – ilúzií, halucinácií prechodu (pocit mihnutia osôb či zvierat alebo ich pohyb na okraji zorného poľa) a pocity prítomnosti (živé vnímanie niekoho nablízku, napr. za chrbtom,

kto sa v skutočnosti pri subjekte nenachádza). Najčastejším psychopatologickým prejavom sú zrakové halucinácie. Vyskytujú sa pomerne charakteristicky k večeru alebo pri slabom osvetlení. Pacienti referujú komplexné vnemy osôb, zvierat a rôznych predmetov, ktoré pre nich spravidla nie sú desivé. Náhľad na nereálnosť týchto halucinácií je v úvode zachovaný, pri neskoršom priebehu psychózy sa však vytráca. Psychotická symptomatika môže byť polymorfná, pričom sa môžu vyskytnúť sluchové halucinácie alebo halucinácie ďalších modalít, ale aj bludy, typicky paranoidného typu (2, 3).

Rizikovými faktormi pri rozvoji PPCH sú vyšší vek, dĺžka a väčšia závažnosť parkinsonských príznakov, výrazné axiálne príznaky, depresia, kognitívny deficit, autonómna dysfunkcia a po-

rucha správania v REM spánku. Precipitujúcim faktorom môže byť infekcia, dehydratácia, spánková deprivácia, metabolické poruchy lebo operačný výkon. Najvýznamnejším rizikovým faktorom vývoja PPCH je dopamínergická alebo anticholinergická liečba. Podľa hypotézy dopamínového predávkovania liečba dopamínovým agonistom vedie k obnove dopamínovej neurotransmisie v nigrostriálnom systéme, ale môže spôsobiť hyperdopamínergický stav v mezolimbickom systéme. Výsledkom toho predávkovania je napokon psychotická symptomatika (2, 4).

V manažmente PPCH je v prvom kroku potrebné vylúčiť iné možné príčiny psychózy a tiež delírium. Po stanovení diagnózy PPCH je ďalším krokom identifikácia a korekcia potenci-

álnych spúšťačov psychózy, ako je dehydratácia, infekcia, metabolická porucha atď. Následne by sa mala prehodnotiť neopodstatnená polypragmázia a dôsledne preskúmať existujúca liečba antiparkinsonikami, a to s cieľom redukovat dávku psychoticky pôsobiaceho preparátu. Ako prvé by sa mali vysadiť anticholinergiká, potom selegilín, amantadín, agonisty dopamínových receptorov, inhibitory COMT (katechol-O-metyltransferázy). Zníženie dávok týchto liekov môže viesť k zhoršeniu parkinsonskej symptomatiky a môže vyžadovať kompenzačné zvýšenie dávok levodopy. V prípade, že psychóza pretrváva aj pri uvedených zmenách v medikácii, zvažujeme na záver aj redukciiu dávok levodopy s ohľadom na motorický stav pacienta. Ak vysadenie/redukcia dávok týchto liekov nepostačuje na zvládnutie psychózy, je potrebné použitie cholinergických preparátov (najmä rivastigminu) alebo atypických antipsychotík, ako je klopapín alebo kvetiapín. Klopapín je zlatým štandardom v liečbe PPCH, ako jediné antipsychotikum má aj podporu v medicíne na úrovni dôkazov. Účinnosť potvrdili viaceré štúdie, a to bez zhoršenia motorickej parkinsonskej symptomatiky. Pred niekoľkými rokmi bol agentúrou FDA na liečbu PPCH schválený pimavanserín, inverzný agonista 5HT_{2A} receptorov. U nás však stále nie je dostupný (5). V recentnej štúdii sa ale klopapín ukázal ako pomerne efektívny aj u pacientov, u ktorých sa nezaznamenal želaný efekt pimavanserínu (6). Základnou premisou pri liečbe PPCH je kompromis a nastavenie rovnováhy medzi psychiatrickou symptomatikou a dostatočným efektom antiparkinsonskej medikácie, a preto si vyžaduje úzku spoluprácu neurológa a psychiatra, ideálne špecializovaných na PCH.

„História“ klopapínu

Klopapín bol prvým syntetizovaným atypickým antipsychotikom. Jeho objavenie sa datuje do roku 1958, keď švajčiarska farmaceutická spoločnosť Wander AG (neskôr Sandoz) syntetizovala tricyklické antidepresíva na báze chemickej štruktúry imipramínu. Táto skupina liekov bola označená ako „tricyklické antidepresíva s neuroleptickými vlastnosťami“. Jednou zo zložiek liekov bol práve klopapín. Patentovaný bol v roku 1960. Označenie „atypický“ vychádzalo z pozorovania, že na rozdiel od typických antipsychotík pri dlhodobom užívaní nespôboval signifikantné extrapyramídové nežiaduce

účinky, zvýšenie koncentrácie prolaktínu ani tardívne dyskinézy. V predklinických štúdiách sa javil ako účinný aj bez následného vzniku katalepsie, ktorá sa v tom čase dogmaticky považovala za nevyhnutnú pre účinnosť lieku. Koncom 60. rokov 20. storočia sa účinnosť klopapínu potvrdila u stovky pacientov liečených so schizofréniou a začiatkom 70. rokov minulého storočia sa stal uznávaným psychiatrickým liečivom. Nárast používania klopapínu v praxi následne v krátkom čase zastavila správa z Fínska o 16 pacientoch, u ktorých sa vyvinula agranulocytóza, ktorá viedla k 8 úmrtiam. Klopapín preto v niektorých európskych krajinách stiahli z trhu. Nečakanú pozornosť ale získal úspešným off-label použitím v liečbe detských pacientov s Tourettovým syndrómom. Podpora zo strany FDA viedla k rozšíreniu používania klopapínu, ktorý vykazoval jedinečný profil benefitu/rizika. Riziko agranulocytózy bolo síce vyššie ako pri akomkoľvek inom antipsychotiku, ale dalo sa úspešne zvládnuť včasným monitorovaním. Benefity boli v porovnaní s rizikom väčšie a u pacientov s farmakorezistentnou schizofréniou dochádzalo k výraznému zlepšeniu stavu (7).

Mechanizmus účinku a nežiaduce účinky klopapínu

Klopapín je multireceptorové (MARTA) antipsychotikum s antagonistickým pôsobením na dopamínových a sérotonínových receptoroch. Vďaka vyššej afinity k D₄ receptorom v porovnaní s afinitou k D₂ receptorom a tiež parciálnemu agonizmu na 5HT_{1A} receptoroch je pri klopapíne znížené riziko vzniku nežiaducich účinkov a extrapyramídovej symptomatiky. Klopapín má tiež afinitu k muskarínovým, histamínovým, a-adrenergickým receptorom, vplýva na obrat noradrenalinu v CNS a jeho plazmatické hladiny v periférii (8, 9). Okrem multireceptorového pôsobenia klopapínu stojí za jeho unikátnym klinickým efektom pravdepodobne tiež vplyv na uvoľňovanie dopamínu v prefrontálnom kortexe, s následným znížením uvoľňovania dopamínu v mezolimbickej dráhe, čo spolu so slabšou afinitou k D₂ receptorom môže prispievať k jeho antipsychotickému pôsobeniu, ale aj k redukcii adiktívneho správania (10).

Multireceptorové pôsobenie klopapínu sa spája tiež s mnohými nežiaducimi účinkami, medzi ktoré patria imunitné, metabolické, kardiovaskulárne a psychiatrické komplikácie. Medzi

závažné nežiaduce účinky patrí neutropénia/agranulocytóza, myokarditída/kardiomyopatia, tachykardia a tiež obsedantno-kompulzívna symptomatika (11). Riziko nárastu hmotnosti v dôsledku užívania klopapínu je vysoké: observačná štúdia z roku 2018 preukázala nárast hmotnosti u 80 % pacientov, u 58 % pacientov boli naplnené kritériá metabolického syndrómu (12). Ďalší autori opisujú výskyt metabolického syndrómu u 45 % pacientov, pričom prejavy zostávajú často neliečené, s následným rizikom kardiovaskulárnych komplikácií (13). Pri liečbe klopapínom sa môže vyskytnúť tiež zvýšené slinenie, obštipácia alebo epileptické záchvaty (8).

S ohľadom na možný rozvoj potenciálne závažných nežiaducich účinkov sa liečba klopapínom začína opatrne, dávka sa titruje postupne v priebehu niekoľkých týždňov. Úvodná odporúčaná dávka je 12,5 mg/deň s postupným zvyšovaním o 25 – 50 mg až do dosiahnutia dávky 300 mg. Maximálna povolená dávka je 900 mg/deň. Vstrebávanie klopapínu po perorálnom užití je úplné, výrazný first-pass efekt spôsobuje jeho zníženie biologickú dostupnosť. Klopapín sa metabolizuje v pečeni s pomocou viacerých izoenzymov systému P450 (8).

Klinická účinnosť klopapínu pri PPCH

V súčasnosti sa klopapín považuje za jediné antipsychotikum s jasnými dôkazmi o účinnosti pri PPCH (14). V tejto indikácii sa nasadzuje v prípade zlyhania štandardných postupov liečby (pozri vyššie), a zároveň ak psychóza dosahuje signifikantný stupeň závažnosti (15).

Liečba klopapínom v nízkych dávkach zlepšuje psychózu bez zhoršenia existujúceho parkinsonizmu. V dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii so 60 pacientmi so psychózou (16) sa dokázala signifikantná účinnosť klopapínu s priemernou dávkou okolo 25 mg denne, meraná pomocou Clinical Global Impression Scale (CGI), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) a Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Klopapín nemal negatívny vplyv na motorické príznaky, naopak zmiernil stupeň tremoru (16). Kolektív autorů Pollak et al. (17) sledovali účinnosť klopapínu 12 týždňov u ďalších 60 pacientov (dávka 12,5 – 100 mg, priemerná dávka na konci štúdie 42,5 mg), efekt zaznamenali pomocou CGI a pozitívnu subškálou PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). Účinok bol re-

Inzerce

gistrovaný už na konci prvého týždňa terapie, pričom u 25 pacientov došlo k úplnému vymiznutiu bludov a halucinácií. Mesiac po vysadení klozapínu (ako súčasť dizajnu štúdie) došlo u 19 pacientov k relapsu psychotickej symptomatiky. Okrem somnolencie však pacienti nemali zhoršené motorické ani kognitívne ukazovatele (17). Metaanalýza 13 randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií zameraná na účinnosť, bezpečnosť a potenciálne riziká atypických antipsychotík používaných na liečbu PPCH hovorí, že kým klozapín a pimavanserín sa spájajú s významným zlepšením symptómov, a to bez zhoršenia motorických funkcií, olanzapín a kvetiapín nepreukázali významné rozdiely v zlepšení psychotických symptómov a k tomu môžu potenciálne zhoršiť motorické funkcie (18). Dôkazy o účinnosti klozapínu sú teda silnejšie ako dôkazy pri kvetiapíne. Napriek tomu sa v praxi ako liek prvej voľby často používa kvetiapín, nakoľko klozapín býva horšie tolerovaný a limituje ho potreba pravidelného monitoringu krvného obrazu. Klozapín sa preto zvyčajne nastavuje pacientom, ktorí netolerujú kvetiapín (19).

Autorský kolektív Hack et al. (20) publikovali súhrnné 8 ročné dáta o liečbe 36 pacientov s PCH liečených klozapínom, a to z dôvodu PPCH, pundingu, poruchy kontroly impulzov alebo syndrómu z odňatia dopamínových agonistov. Na liečbe klozapínom zostalo 41 % pacientov. Najčastejšími dôvodmi prerušenia liečby bola potreba častého monitoringu krvného obrazu (28 %), umiestnenie v domove dôchodcov (11 %) a leukopénia (8 %). Účinnosť liečby klozapínom naprieč touto heterogénnou kohortou pacientov bola úplná u 33 %, čiastočná u 33 %, neprítomná u 16 % a žiadna u 16 % pacientov. Lepšiu odpoveď mali mladší pacienti a pacienti s menšou závažnosťou symptómov PCH (nižšie štádium Hoehn & Yahr). Trvanie ochorenia nesúviselo s terapeutickou odozvou. Táto štúdia poukazuje tiež na problémy spojené s liečbou klozapínom pri PPCH. Častá potreba realizácie krvných testov je významnou bariérou pre liečbu klozapínom, dokonca aj u pacientov s terapeutickým prínosom. Významným prvkom je logistický problém pri nastavovaní liečby klozapínom v ambulantnom prostredí (20).

Okrem PPCH môže byť klozapín účinný aj v liečbe parkinsonského trasu rezistentného na levodopu (21).

Praktický manažment klozapínu pri PPCH

Dávky klozapínu pri liečbe PPCH sú zväčša nižšie ako pri iných indikáciách (15). Dve vyššie spomenuté štúdie (16, 17) uvádzajú úvodnú dávku 6,25 mg/deň a priemernú efektívnu dávku 50 mg/deň. Takéto veľmi nízke dávky klozapínu (približne 10x nižšie ako pri liečbe schizofrénie) sa javia bezpečné a účinné. Súčasná prax odporúča zavedenie rozmedzia dávok 6,25 mg/deň až 12,5 mg/deň, pričom by nemali prekročiť dávku 50 mg/deň. Uvedené dávky významne znižujú psychotické symptómy bez zhoršenia motorických symptómov (14). Vyššie dávky (75–250 mg/deň) naopak požadované terapeutické výsledky neprinesli a zároveň zvyšovali riziko zhoršenia parkinsonských príznakov (19). Podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (Summary Product Characteristics – SPC) sa u nás odporúča použiť jednu večernú dávku a v indikácii PPCH by sa nemala prekročiť maximálna dávka 100 mg/deň (22). Z praxe z viacerých centier vieme, že sila a spôsob dávkovania sa individuálne rôznia.

Oficiálne sa odporúča pomalá titrácia klozapínu, čo platí obzvlášť pre ambulantne nastavených pacientov (19). V praxi sa stretávame s pomerne veľkým strachom z predpisovania klozapínu („klozapínofóbia“), a to hlavne z dôvodu rizika vzniku granulocytopenie a agranulocytózy (23). Takýto prístup často vedie k nesprávnej a neefektívnej liečbe pacientov (24). Riziko myelotoxicity so vznikom agranulocytózy je najvyššie v prvých 18 týždňoch liečby (3/4 prípadov), preto sa pred začatím liečby klozapínom odporúča realizovať vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálneho rozpočtu, následne každý týždeň prvých 18 týždňov liečby a raz mesačne ďalšie mesiace terapie (25). Riziko vzniku granulocytopenie a agranulocytózy počas liečby klozapínom je medzi 0,7–1 % (11). Agranulocytóza pri liečbe klozapínom sa považuje za idiosynkratickú imunitne sprostredkovanú reakciu, nezávislú od dávky (14). Pri poklese leukocytov pod $3,5 \times 10^9$ alebo neutrofilov medzi $1,5\text{--}2 \times 10^9$ terapia pokračuje, ale vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálu sa odporúča u pacientov absolvovať 2x do týždňa. Pokles leukocytov pod 3×10^9 alebo neutrofilov pod $1,5 \times 10^9$ je dôvodom na ukončenie liečby klozapínom a konzultáciu s hematológom. Okamžitá hospitalizácia pacienta a konzultácia s hematológom je potrebná pri hodnotách le-

ukocytov pod 1×10^9 alebo neutrofilov pod $0,5 \times 10^9$, a to aj napriek vysadeniu klozapínu (25). Práve pravidelné monitorovanie krvného obrazu a diferenciálneho rozpočtu poskytuje šancu na včasný záchyt granulocytopenie ešte pred rozvojom agranulocytózy (23). Pre spomínané riziko útlmu kostnej drene je predpis klozapínu v mnohých krajinách viazaný na špecifické opatrenia. V Spojených štátoch napríklad musí byť predpisujúci lekár aj vydávajúci farmaceut registrovaní v systéme a výdaj lieku je podmienený dokumentovaným vyšetrením krvného obrazu („no blood, no drug“ policy) (26). V Českej republike bol v rokoch 1994 – 2005 u pacientov liečených klozapínom zavedený monitorovací systém LEX-SYS. Registrácia v systéme bola dobrovoľná. Za uvedené obdobie v ňom bolo zaradených 2361 pacientov, pričom sa zaznamenalo celkovo 11 prípadov agranulocytózy a 41 prípadov granulocytopenie. V prípade rozvoja agranulocytózy bola zabezpečená bezplatná finančne náročná týždňová liečba rastovým faktorom filgrastim (25). Na Slovensku je v súčasnosti sledovanie liečby klozapínom bez externej podpory alebo databázy a dodržiavanie postupov stanovených v súhrne charakteristických vlastností liekov je na zodpovednosť každého jedného lekára.

Pri liečbe antipsychotikami sa tiež všeobecne odporúča monitorovanie metabolických nežiaducich účinkov. Odporúčané postupy Psychiatrickej spoločnosti v Českej republike hovoria, že pred začatím liečby antipsychotikami by sa na stanovenie stupňa kardiometabolického rizika mala vyšetriť hmotnosť, obvod pásu, BMI, glykémia nalačno, lipidový profil, krvný tlak a pulz. Pri normálnych hodnotách by sa mali tieto merania opakovať po 6 a 12 týždňoch liečby, potom raz ročne. EKG sa odporúča realizovať pred začatím liečby antipsychotikami, neskôr jedenkrát ročne alebo pri klinických príznakoch. Pred začatím liečby klozapínom sa odporúča kontrolovať hodnoty CRP a troponínu I, neskôr 7., 14., 21. a 28. deň po nastavení terapie klozapínom. Vyšetrujú sa z dôvodu skríningu myokarditídy, závažnej pneumónie alebo iného zápalu. Pri CRP nad 100 mg/l sa odporúča prechodne znížiť dávku klozapínu na polovicu, keďže zápal (ktorého markerom je CRP) inhibuje metabolizmus klozapínu v pečeni. Pri dvojnásobne zvýšenej hodnote troponínu sa má zvážiť vysadenie klozapínu (27). Z hľadiska minimalizácie rizík vzniku nežiaducich účinkov klozapínu sa

odporůča monitorovanie jeho plazmatických koncentrácií. V kontexte PPCH sa podľa literatúry v rámci bezpečného terapeutického referenčného rozmedzia javia hodnoty 15–141 ng/ml (28).

Záver

Klozapín je prvé syntetické atypické antipsychotikum, v súvislosti s ktorým je potrebné súhrnne vyzdvihnúť niekoľko dôležitých faktov: 1. Klozapín má vďaka vyššej afinity k D4 receptorom (oproti D2 receptorom) a parci-

álnemu agonizmu na 5HT_{1A} receptory znížené riziko vzniku extrapyramídových a ďalších nežiaducich účinkov. 2. Pre svoju vysokú účinnosť na úrovni medicíny založenej na dôkazoch a relatívnu bezpečnosť je zlatým štandardom v liečbe PPCH. 3. V praxi sa odporúča nasadenie klozapínu až po vylúčení možnej vyvolávajúcej príčiny PPCH, ako je dehydratácia, infekcia a pod., a po optimalizácii liečby antiparkinsonikami. Iniciálna dávka je 6,25 mg až 12,5 mg/deň, pričom zvyčajne sú

účinné dávky do 50 mg denne, a teda omnoho nižšie, ako sa používajú v indikácii schizofrénie. 4. Limitujúcim faktorom a zároveň aj príčinou „klozapínofóbie“ je pomerne vzácna možnosť vzniku agranulocytózy, ktorá vyžaduje dôsledný monitoring krvného obrazu, tiež ďalšie potenciálne nežiaduce účinky, ako je nárast hmotnosti, myokarditída a iné. Z toho dôvodu sa v praxi v indikácii PPCH dáva prednosť kvetiapínu, ktorý však nemá takú podporu v účinnosti.

LITERATÚRA

1. Vančíková J. Psychiatrické poruchy pri Parkinsonovej chorobe. *Psychiatria-psychoterapia-psychosomatika*. 2012;3-4:72-6.
2. Patarák M. Psychóza spojená s Parkinsonovou chorobou. *Česká a slovenská psychiatrie*. 2014;110(4):210-4.
3. Patarák M, Necpál J. Psychóza pri Parkinsonovej chorobe indukovaná dopaminovým agonistom. *Psychiatria prax*. 2011;12(2):50-2.
4. Taddei RN, Cankaya S, Dhaliwal S, et al. Management of Psychosis in Parkinson's disease: emphasizing clinical subtypes and pathophysiological mechanisms of the condition. *Parkinsons, DiS*. 2017;3256542.
5. Black KJ. Treatment of Parkinson's disease psychosis. *Med. Int. Rev*. 2017;27(109):266-71.
6. Thames BH, Ondo WG. Clozapine: Efficacy for Parkinson Disease psychosis in patients refractory to pimavanserin. *Parkinsonism Relat Disord*. 2023;109:105356.
7. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry*. 2007;18(1):39-60.
8. Pečeňák J, Kořínková V, et al. *Psychofarmakológia*. 1. vyd. Wolters Kluwer, s. r. o.; 2016: 291-297.
9. Iqbal MM, Rahman A, Husain Z, et al. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management. *Ann Clin Psychiatry*. 2003;15(1):33-48.
10. Khokhar JY, Henricks AM, Sullivan EDK, et al. Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective. *Adv Pharmacol*. 2018; 82:137-162.
11. Yuen JWY, Kim DD, Procysyn RM, et al. A Focused Review of the Metabolic Side-Effects of Clozapine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:609240.
12. Lappin JM, Wijaya M, Watkins A, et al. Cardio-metabolic risk and its management in a cohort of clozapine-treated outpatients. *Schizophr Res*. 2018;199:367-373.
13. Tso G, Kumar P, Jayasooriya T, et al. Metabolic monitoring and management among clozapine users. *Australas Psychiatry*. 2017;25(1):48-52. doi: 10.1177/1039856216665282.
14. Divac N, Stojanović R, Savić Vujović K, et al. The Efficacy and Safety of Antipsychotic Medications in the Treatment of Psychosis in Patients with Parkinson's Disease. *Behav Neurol*. 2016;2016:4938154.
15. Parkinson's disease in adults. NICE guideline [NG71] [Internet]. [cited 2023 Jul 16] 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/chapter/Recommendations#managing-and-monitoring-impulse-control-disorders-as-an-adverse-effect-of-dopaminergic-therapy>.
16. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1999;340(10):757-63.
17. Pollak P, Tison F, Rascol O, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo-controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(5):689-95.
18. Zhang H, Wang L, Fan Y, et al. Atypical antipsychotics for Parkinson's disease psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:2137-49.
19. Mayerová M, Horská K, Ustohal L. Klozapin: moderní antipsychotikum s dlouhou tradicí. 1. vyd. Praha: Galen; 2021: 202 pp.
20. Hack N, Fayad SM, Monari EH, et al. An eight-year clinic experience with clozapine use in a Parkinson's disease clinic setting. *PLoS One*. 2014;9(3):e91545.
21. Bonuccelli U, Ceravolo R, Salvetti S, et al. Clozapine in Parkinson's disease tremor. Effects of acute and chronic administration. *Neurology*. 1997;49(6):1587-90.
22. Leponex. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [Internet]. [cited 2023 Jul 16] Available from: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=03617.
23. Cetin M. Clozapine: Fear of Prescribers of Clozapine for Treatment of Schizophrenia. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2014;24(4):295-301.
24. Friedman JH. Clozapine Is Severely Underused in Parkinson's Disease Patients. *Mov Disord Clin Pract*. 2022;9(8):1021-4.
25. Kmoch V. Monitorovací systém LEX-SYS. *Psychiatr. prax*. 2006;1:34.
26. Alphs LD, Anand R. Clozapine: the commitment to patient safety. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(Suppl 12):39-42.
27. Masopust J, Kopeček M, Protopopová D. Sledování tělesného zdraví u pacientů se závažnými neorganickými duševními poruchami (psychózy, bipolární porucha, depresivní porucha) [Internet]. Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP. Update 2020. [cited 2023 Jul 16] Available from: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/obecna-psychiatrie/sledovani-telesneho-zdravi>.
28. Lutz UC, Sirfý A, Wiater G, et al. Clozapine serum concentrations in dopaminergic psychosis in Parkinson's disease and related disorders. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(12):1471-6.