

Farmakokinetické interakce klozapinu a olanzapinu: kazuistiky lékových změn při inhibici CYP1A2

Kateřina Skopalová

Pracoviště klinického farmaceuta, Psychiatrická nemocnice v Kroměříži

Antipsychotika MARTA jsou základními léčivy v terapii psychických poruch, avšak jejich účinnost a bezpečnost mohou být ovlivněny lékovými interakcemi. Tento článek se zaměřuje na interakce antipsychotik s antibiotiky, především prostřednictvím inhibice cytochromu P450 1A2 (CYP 1A2), což může vést ke změnám hladin léčiv mimo terapeutické rozmezí. Prezentovány jsou vybrané 2 kazuistiky z klinické praxe na lůžkovém oddělení psychiatrické nemocnice, které ilustrují důsledky těchto interakcí a možnosti jejich řešení. Důraz je kladen na problematiku lékové interakce klozapin-ciprofloxacin a nutnost terapeutického monitorování léčiv (TDM), popřípadě v kombinaci s farmakogenetickým vyšetřením. Klíčovým tématem je také optimalizace antipsychotické a antibiotické terapie u pacientů s komorbiditami, která vyžaduje úzkou spolupráci mezi klinickým farmaceutem, psychiatrem a dalšími specialisty.

Článek zdůrazňuje roli klinického farmaceuta v mezioborové komunikaci při hodnocení lékových interakcí, individualizaci farmakoterapie a prevenci nežádoucích účinků. Diskutována je i potřeba integrace farmakogenetiky do klinické praxe jako nástroje pro optimalizaci léčby psychiatrických pacientů.

Klíčová slova: klinická farmacie, antipsychotika, antibiotika, lékové interakce, cytochrom P450, terapeutické monitorování léčiv.

Pharmacokinetic interactions of clozapine and olanzapine: case studies of drug modifications due to CYP1A2 inhibition

MARTA antipsychotics are essential drugs in the treatment of psychiatric disorders; however, their efficacy and safety can be affected by drug interactions. This article focuses on interactions between antipsychotics and antibiotics, particularly through the inhibition of cytochrome P450 1A2 (CYP 1A2), which may lead to drug level changes beyond the therapeutic range.

Two selected case reports from clinical practice in an inpatient psychiatric hospital illustrate the consequences of these interactions and possible solutions. Special emphasis is placed on the drug interaction between clozapine and ciprofloxacin and the necessity of therapeutic drug monitoring (TDM), potentially in combination with pharmacogenetic testing. A key theme is also the optimization of antipsychotic and antibiotic therapy in patients with comorbidities, requiring close collaboration between clinical pharmacists, psychiatrists, and other specialists.

The article highlights the role of the clinical pharmacist in interdisciplinary communication regarding drug interactions, individualization of pharmacotherapy, and prevention of adverse effects. It also discusses the need to integrate pharmacogenetics into clinical practice as a tool for optimizing the treatment of psychiatric patients.

Key words: clinical pharmacy, antipsychotics, antibiotics, drug interactions, cytochrome P450, therapeutic drug monitoring.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(3):181-184

<https://doi.org/10.36290/far.2025.063>

Článek přijat redakcí: 1. 4. 2025

Článek přijat k tisku: 18. 9. 2025

PharmDr. Kateřina Skopalová, Ph.D.
skopalovak@pnkm.cz

Úvod

Olanzapin a klozapin jsou atypická antipsychotika ze skupiny multireceptorových antagonistů dopaminu a serotoninu (Multi-Acting Receptor-Targeted Antipsychotics – MARTA) široce využívaná v léčbě závažných psychických poruch. Olanzapin je často indikován u schizofrenie a bipolární poruchy, zatímco klozapin se uplatňuje zejména u rezistentních forem schizofrenie, kde jiné léky selhávají. Oba přípravky představují důležité terapeutické nástroje díky své účinnosti v ovlivnění pozitivních i negativních příznaků psychózy. Vzhledem ke svému farmakologickému profilu však vyžadují pečlivé sledování, a to i z hlediska možných lékových interakcí, které mohou ovlivnit jejich bezpečnost a účinnost (1).

Lékové interakce antipsychotik (AP) představují zásadní výzvu pro klinickou praxi, zejména v psychiatrické populaci pacientů. Vzhledem k časté polyfarmakoterapii a individualizovanému metabolismu mohou interakce mezi AP a dalšími léky ovlivnit nejen účinnost léčby, ale také riziko vzniku nežádoucích účinků (2). Tento článek shrnuje vybrané případy z klinické praxe a poukazuje na důležitost personalizovaného přístupu k farmakoterapii.

Mechanismy interakcí antipsychotik

Metabolismus antipsychotik probíhá především cestou cytochromu P450 (CYP), přičemž klíčovým enzymem je CYP2D6. U některých antipsychotik, zejména klozapinu a olanzapinu, však hraje zásadní roli také CYP1A2, zatímco CYP3A4 se uplatňuje v menší míře. Následující tabulka shrnuje hlavní substráty, inhibitory a induktory CYP1A2, které jsou relevantní zejména pro léčbu klozapinem a olanzapinem.

Ciprofloxacin inhibuje CYP1A2, což může vést k nárůstu hladin klozapinu a riziku toxických stavů. Naopak kouření jako induktor CYP1A2 může snižovat jeho hladiny a vést k nedostatečnému efektu terapie (3, 4).

Zánětlivá odpověď organismu představuje klinicky významný, avšak často podceňovaný faktor ovlivňující farmakokinetiku antipsychotik. V případě olanzapinu, jehož hlavní metabolickou cestou je enzym CYP1A2, dochází při systémovém zánětu ke snížení jeho aktivity prostřednictvím zvýšené produkce prozánětlivých cytokinů, zejména interleukinu-6. Ten aktivuje transkripční signální dráhy, které negativně regulují expresi genů pro cytochrom P450 v jaterních buňkách. Výsledkem je pokles metabolické clearance olanzapinu, prodloužení jeho eliminačního poločasu a zvýšení plazmatických koncentrací, a to i při zachování původní dávky. Tento mechanismus je dobře popsán u klozapinu a obdobný účinek byl potvrzen i u olanzapinu, jak v preklinických studiích, tak u pacientů.

Tab. 1. Tabulka substrátů, inhibitorů a induktorů cytochromu 1A2 (1)

Substráty 1A2	Inhibitory 1A2	Induktory 1A2
agomelatin	ethinylestradiol	fenobarbital
duloxetin	propafenon	fenytoin
fluvoxamin	ciprofloxacin	flukloxacilin (pravděpodobně slabý induktor)
klozapin		rifampicin
koфеin	fluvoxamin	ritonavir
melatonin		poly-aromatické uhlovodíky (kouření)
olanzapin		
teofylin		
tizanidin		

Tab. 2. Cigaretový kouř a indukce 1A2 cytochromu s uvedením terapeutického referenčního rozmezí (TRR) (5)

Induktor	Substrát	Snížení / %	TRR / ng/ml	Důsledek interakce
Cigarety (10–20/den)	klozapin	16–69	350–600	snížení až ztráta účinku
	olanzapin	65–67	20–80	snížení až ztráta účinku

Současné může zánět měnit i distribuci léčiva – zvýšená koncentrace alfa-1-kyselého glykoproteinu během akutní fáze zánětu vede k většímu navázání olanzapinu na plazmatické bílkoviny, což dále komplikuje interpretaci celkové vs. volné frakce léčiva. V klinické praxi tak může infekce nebo jiný zánětlivý stav vést k nečekanému vzestupu účinné expozice olanzapinem, přičemž terapeutické monitorování není vždy bezprostředně dostupné. V takových případech je doporučeno zvážit dočasné snížení dávky, zejména pokud je hladina C-reaktivního proteinu (CRP) výrazně zvýšená, a dávku opětovně upravit po odeznění zánětlivého stavu (6,7).

Současné může zánět měnit i distribuci léčiva – zvýšená koncentrace alfa-1-kyselého glykoproteinu během akutní fáze zánětu vede k většímu navázání olanzapinu na plazmatické bílkoviny, což dále komplikuje interpretaci celkové vs. volné frakce léčiva. V klinické praxi tak může infekce nebo jiný zánětlivý stav vést k nečekanému vzestupu účinné expozice olanzapinem, přičemž terapeutické monitorování není vždy bezprostředně dostupné. V takových případech je doporučeno zvážit dočasné snížení dávky, zejména pokud je hladina C-reaktivního proteinu (CRP) výrazně zvýšená, a dávku opětovně upravit po odeznění zánětlivého stavu (6,7).

Farmakokinetika klozapinu

Klozapin je léčivo, které prochází téměř úplnou metabolizací v organismu. V moči a stolici lze nalézt pouze stopová množství nezměněné látky. Hlavní enzymatické systémy zapojené do metabolismu klozapinu zahrnují CYP1A2 a dále CYP2D6 a CYP3A4. V průběhu metabolických procesů vznikají nemethylované, hydroxylované a N-oxidové deriváty, které se následně vylučují močí a stolicí. Mezi metabolity patří i desmethylovaný derivát norklozapin, který si zachovává pouze omezenou aktivitu. Naopak hydroxylované a N-oxidové metabolity jsou považovány za farmakologicky neaktivní (8).

Klozapin se ve velké míře váže na sérové proteiny, a to až z 97 %, což ovlivňuje jeho farmakokinetické vlastnosti. Přibližně 50 % podané dávky je z organismu eliminováno močí, zatímco 30 % se vylučuje stolicí (9).

Eliminační poločas klozapinu činí v průměru 12 hodin, avšak mezi jednotlivými pacienty se může značně lišit, s rozmezím od 4 do 66 hodin.

Eliminační poločas klozapinu činí v průměru 12 hodin, avšak mezi jednotlivými pacienty se může značně lišit, s rozmezím od 4 do 66 hodin.

Farmakokinetika olanzapinu

Olanzapin je antipsychotikum ze skupiny MARTA, které je po perorálním podání dobře absorbováno a dosahuje maximálních plazmatických koncentrací za 5 až 8 hodin. Jeho biologická dostupnost je ovlivněna first-pass efektem v játrech. Hlavním enzymem podílejícím se na metabolizaci olanzapinu je CYP1A2, menší roli hraje také CYP2D6. Metabolismus probíhá především oxidací, následovanou glukuronidací. Hlavními metabolity jsou 10-N-glukuronid a 4-N-desmethylolanzapin, které jsou farmakologicky neaktivní (10).

Olanzapin se z více než 90 % váže na plazmatické bílkoviny, zejména albumin a alfa-1-kyselý glykoprotein. Přibližně 60 % podané dávky je vylučováno močí, zbytek převážně stolicí, přičemž vylučování probíhá téměř výhradně ve formě metabolitů. Průměrný eliminační poločas se pohybuje mezi 21 až 54

hodinami v závislosti na věku, pohlaví, kuřáctví a dalších individuálních faktorech (např. polymorfismu CYP1A2) (11).

Kazuistiky

Případ 1: Interakce klozapinu s ciprofloxacinem

U 71letého pacienta s dlouhodobou terapií klozapinem (3× 100 mg) hospitalizovaného na gerontopsychiatrickém oddělení pro paranoidní schizofrenii byla po celou dobu hospitalizace sledována hladina klozapinu (1× měsíčně, stabilně 450 µg/l), krevní obraz, renální funkce (glomerulární filtrace: 1 ml/s), jaterní testy, tepová frekvence, krevní tlak a hodnoty iontů v séru. Během hospitalizace byla diagnostikována infekce horních cest dýchacích a dle citlivosti nasazen ciprofloxacin (500 mg p.o. po 12ti hodinách) při hodnotě CRP 100 mg/l. Po zahájení léčby ciprofloxacinem došlo během dvou dnů k signifikantnímu vzestupu hladiny klozapinu na 1 562 µg/l, což vedlo k jeho dočasnému vysazení na 4 dny s následnou monitorací hladin a poklesem na 750 µg/l. Po ukončení 7denní terapie ciprofloxacinem při CRP 24 mg/l hladina klozapinu klesla na 208 µg/l. Následně byl klozapin znovu nasazen s postupnou titrací (3× 25 mg, následně 3× 50 mg) a monitorací hladin až do dávky 3× 75 mg, při níž byla naměřena hladina 480 µg/l (obvyklá hladina, kterou měl pacient před infekcí). Po dobu terapie ciprofloxacinem byl pacient klinicky stabilní z hlediska pozitivních i negativních příznaků schizofrenie. Během terapie ciprofloxacinem nedošlo k prodloužení QT intervalu ani zvýšení troponinu nebo zhoršení krevního obrazu (12, 13).

Anamnéza a farmakoterapie

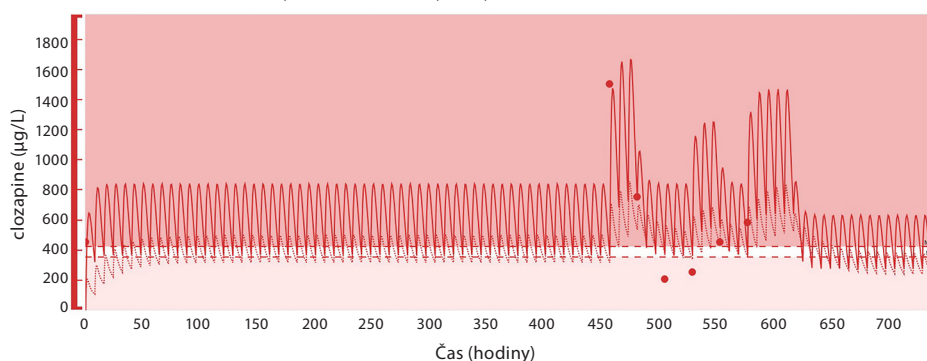
Pacient byl dlouhodobě léčen klozapinem, před hospitalizací a během ní byla pravidelně monitorována hladina tohoto léčiva v plazmě, která se stabilně pohybovala kolem 450 µg/l. Terapeutické rozmezí je 350–600 µg/l (14). Po dobu infekce byla monitorována rovněž hladina flupentixolu, která byla v terapeutickém rozmezí. Součástí terapie byly také další léky:

- **Ciprofloxacin** 500 mg 2× denně (nasazen během hospitalizace pro infekci horních cest dýchacích)
- **Atorvastatin** 10 mg 1× denně

Obr. 1. Použité dávkovací schéma klozapinu

Datum a čas záznamu		Dávkování a dialýzy					Odběry	Měření		
Datum	Čas	Způsob podání	Hodnota	Počet	Interval [h]	Trvání infuze [h]	Koncentrace µg/L	Hmotnost [kg]	Kreatinin µmol/L	Aktivita jater [%]
01/01/2024	08:00	PO	100 mg	60	8 h	-	450 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %
01/20/2024	08:00	PO	100 mg	20	8 h	-	1500 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %
01/21/2024	08:00	-	-	-	-	-	750 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %
01/22/2024	08:00	-	-	-	-	-	204 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %
01/23/2024	08:00	PO	50 mg	3	8 h	-	250 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %
01/24/2024	08:00	-	-	-	-	-	450 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %
01/25/2024	08:00	PO	75 mg	20	8 h	-	580 µg/L	53 kg	98 µmol/L	50 %

Obr. 2. Průběh hladin klozapinu během terapie ciprofloxacinem. MW Pharm



- **Amlodipin** 5 mg 1× denně
- **Spironolakton** 25 mg 1× denně
- **Amitriptylin** 25 mg 1× denně (nasazen pro salivaci, po projevech sedace trvale vysazen)
- **Flupentixol depot** 40 mg 1× za 14 dní
- **Klonazepam** 0,5 mg 2× denně (při sedaci vysazen)

Diskuze: Vliv ciprofloxacinu na metabolismus klozapinu a jeho klinické důsledky

Interakce mezi klozapinem a ciprofloxacinem je významným klinickým problémem vzhledem k inhibici CYP1A2, hlavní metabolické cesty klozapinu. Ciprofloxacin patří mezi silné inhibitory CYP1A2, přičemž studie ukazují, že může zvýšit hladiny klozapinu 2–4násobně (15). V předložené kazuistice došlo k více než trojnásobnému vzestupu hladiny klozapinu během dvou dnů po zahájení léčby ciprofloxacinem (z 450 µg/l na 1 562 µg/l), což vedlo k nutnosti jeho dočasného vysazení. Takto vysoká hladina klozapinu (nad 1 000 µg/l) může způsobit závažné nežádoucí účinky, včetně sedace, hypotenze, tachykardie, arytmie, deliria, epileptických záchvatů, extrapyramidové symptomatologie (EPS), agranulocytóza, útlumu dechu, hypertermie a ilea. Smrt obvykle nastává v důsledku respirační deprese, oběhového selhání nebo aspirace (16).

Kromě přímé inhibice CYP1A2 ciprofloxacinem se na zvýšení hladiny klozapinu mů-

že podílet i současná infekce. Doporučené postupy psychiatrické péče navrhuji snížení dávky klozapinu na ½ při CRP nad 100 mg/l (17). Během zánětlivých procesů dochází ke zvýšené produkci cytokinů, zejména interleukinu-6 (IL-6). Ten inhibuje aktivitu CYP1A2, což se klinicky projevuje zvýšením sérových koncentrací klozapinu (5, 18, 19). Po vysazení ciprofloxacinu hladina klozapinu dramaticky poklesla (na 208 µg/l), což ilustruje silný inhibiční efekt ciprofloxacinu i jeho reverzibilitu po ukončení léčby (20). Tato skutečnost vyžaduje pečlivé monitorování a případnou úpravu dávky klozapinu, aby se předešlo jak jeho toxicitě, tak i riziku relapsu schizofrenních symptomů při náhlém poklesu hladiny.

Tento případ zdůrazňuje potřebu zvýšené opatrnosti při předepisování ciprofloxacinu u pacientů užívajících klozapin, zejména u seniorů, kde mohou být farmakokinetické změny výraznější (17). Pokud je nutná antibiotická léčba, doporučuje se volit alternativy s menším vlivem na CYP1A2, jako je např. amoxicilin nebo azithromycin (21), pokud je to možné. Při současném podání ciprofloxacinu je nezbytné častější sledování hladin klozapinu a individuální úprava dávkování dle terapeutického monitorování.

V tomto případě sehrál klíčovou roli klinický farmaceut, který včas identifikoval riziko farmakokinetické interakce mezi klozapinem a ciprofloxacinem, inicioval urgentní měření hladiny klozapinu a navrhl cílený plán odběrů k zachy-

cení dynamiky změn koncentrací. Na základě získaných dat sestavil farmakokinetický model průběhu hladin, který sloužil jako podklad pro doporučení dočasného vysazení klozapinu a následné schéma retitracce dle výsledků TDM. Díky tomuto personalizovanému přístupu nedošlo k rozvoji toxických příznaků a byla zachována stabilita psychiatrického stavu pacienta.

Případ 2: vliv CRP na hladinu olanzapinu

U 38letého pacienta s paranoidní schizofrenií, hospitalizovaného pro těžkou agitovanost a agresivitu, byla zahájena léčba olanzapinem v dávce 10 mg dvakrát denně. V průběhu hospitalizace došlo ke zvýšení hodnoty CRP na 75 mg/l a byla diagnostikována infekce horních cest dýchacích. Do terapie byl empiricky přidán amoxicilin/klavulanát v dávce 1 g každých osm hodin perorálně. Následně se objevila výrazná sedace a mírný pokles parametrů krevního obrazu. Při kontrole hladiny olanzapinu byla naměřena hodnota 120 µg/l (terapeutické rozmezí je 20–80 µg/l), což vedlo k jeho vysazení a následné monitoraci poklesu hladin. Po ukončení antibiotické léčby a normalizaci klinického stavu hladina olanzapinu klesla na 20 µg/l. Následně byl olanzapin znovu nasazen v dávce 10 mg jednou denně s následnou titrací na 20 mg jednou denně, přičemž monitorace hladin ukázala návrat k výchozí hodnotě 60 µg/l, tedy k hodnotám před infekcí.

Diskuze: Vliv zánětlivé odpovědi na metabolismus olanzapinu a klinické důsledky

V této kazuistice došlo u pacienta s paranoidní schizofrenií k výraznému vzestupu hladiny olanzapinu v séru v souvislosti s probíhající infekcí horních cest dýchacích a současnou antibiotickou léčbou amoxicilinem/klavulanátem, ačkoliv ta s olanzapinem přímo neinteraguje. Zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů, jak bylo popsáno dříve, může vést ke zpomalení metabolizace olanzapinu, což vede k jeho akumulaci v organismu a k vyšším sérovým hladinám, což se klinicky může projevit zvýšenou sedací a dalšími nežádoucími účinky (6, 22).

Po ústupu infekce a snížení hodnot CRP došlo k poklesu hladin olanzapinu na původní hodnoty, což potvrzuje vliv zánětlivé odpovědi na metabolismus léčiva. Tento případ podtrhuje důležitost monitorace sérových hladin psychofarmak u pacientů s akutním infekčním onemocněním, zejména pokud dojde ke změnám klinického stavu či výskytu nežádoucích účinků (21).

Vzhledem k tomu, že olanzapin se ve vysoké míře váže na plazmatické proteiny, může zánět ovlivnit i poměr mezi vázanou a volnou frakcí léčiva. Měření volné frakce, která je farmakologicky aktivní, by v těchto situacích mohlo lépe odrážet skutečnou expozici a riziko toxicity. V budoucnu proto plánujeme

rutinní zavedení tohoto vyšetření u vybraných pacientů s významnou zánětlivou aktivitou.

Závěr

Lékové interakce antipsychotik představují významnou klinickou výzvu, zejména u pacientů s komorbiditami a polyfarmakoterapií. Jak ukazují prezentované kazuistiky, inhibice CYP1A2 (ať už vlivem lékové interakce, nebo v důsledku zánětlivé odpovědi) mohou zásadně ovlivnit farmakokinetiku klozapinu a olanzapinu, vést k výrazným změnám sérových hladin a zvýšit riziko toxicity. Klíčovou roli v prevenci a řešení těchto situací hraje mezioborová spolupráce mezi klinickými farmaceuty, psychiatry a dalšími specialisty, která umožňuje včasné rozpoznání rizik a individualizaci farmakoterapie.

Do budoucna lze u klozapinu a olanzapinu při významné zánětlivé aktivitě uvažovat o rutinním měření volné frakce léčiva v plazmě. Tento přístup by umožnil odlišit rozdílný vliv infekce na vazbu na albumin a alfa-1-kyselé glykoprotein a poskytl by přesnější indikátor pro úpravu dávkování než samotné měření celkové koncentrace.

Terapeutické monitorování léčiv a hodnocení klinického stavu se tak potvrzuje jako nezbytný nástroj pro optimalizaci léčby a minimalizaci nežádoucích účinků u psychiatrických pacientů. Integrace těchto postupů do běžné klinické praxe přispívá k vyšší bezpečnosti a účinnosti farmakoterapie.

LITERATURA

1. Suchopár J, Prokeš M, Suchopár Š, DrugAgency (firma). Lékové interakce DrugAgency. První vydání. Praha: DrugAgency; 2023;25 s.
2. Kalvach Z a kolektiv. Medicína dlouhodobé péče. Praha: Grada;2025.
3. Kousalová L, Baranová J, Anzenbacher P. Lékové interakce na úrovni cytochromů P450 – Část 1. Interakce na úrovni CYP3A4. Klinická farmakologie a farmacie. 2003;17(3–4):151–157.
4. Benowitz NL, Peng M, Jacob P. Effects of cigarette smoking and carbon monoxide on chlorzoxazone and caffeine metabolism. Clin Pharmacol Ther. listopad 2003;74(5):468–474.
5. Kroon LA. Drug interactions with smoking. American Journal of Health-System Pharmacy. 15. září 2007;64(18):1917–1921.
6. De Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, et al. An International Adult Guideline for Making Clozapine Titration Safer by Using Six Ancestry-Based Personalized Dosing Titrations, CRP, and Clozapine Levels. Pharmacopsychiatry. březen 2022;55(02):73–86.
7. Prestwood TR, Asgariroozbehani R, Wu S, et al. Roles of inflammation in intrinsic pathophysiology and antipsychotic drug-induced metabolic disturbances of schizophrenia. Behavioural Brain Research. 26. březen 2021;402:113101.
8. Thorn CF, Müller DJ, Altman RB, et al. PharmGKB summary: clozapine pathway, pharmacokinetics. Pharmacogenet Genomics. září 2018;28(9):214–222.

9. Mayerová M, Horská K, Ustohal L. Klozapin: moderní antipsychotikum s dlouhou tradicí. První vydání. Praha: Galén; 2021;202 s.
10. ClinPGx [Internet]. [citován 3. srpen 2025]. olanzapine. Dostupné z: <https://www.clinpgx.org/drug/PA450688/overview>
11. Kolli P, Kelley G, Rosales M, et al. Olanzapine Pharmacokinetics: A Clinical Review of Current Insights and Remaining Questions. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 31. prosinec 2023;16:1097–108.
12. Hasnain M, Vieweg WVR. QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. CNS Drugs. říjen 2014;28(10):887–920.
13. Nielsen J. QTc prolongation and clozapine: fact or artefact? Aust N Z J Psychiatry. srpen 2012;46(8):793–794.
14. Česková E, Šilhán P, Kacířová I, et al. Doporučené postupy psychiatrické péče 2018. 2018 [citován 22. únor 2025]. Terapeutické monitorování léčiv v psychiatrii. Dostupné z: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/lecba/monitorovani-leciv-v-psychiatrii>
15. Raaska K, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin increases serum clozapine and N-desmethylclozapine: a study in patients with schizophrenia. Eur J Clin Pharmacol. listopad 2000;56(8):585–589.
16. Kar N, Barreto S, Chandavarkar R. Clozapine Monitoring in Clinical Practice: Beyond the Mandatory Requirement. Clin

- Psychopharmacol Neurosci. 30. listopad 2016;14(4):323–329.
17. Masopust J, Kopeček M, Blaha V. Doporučené postupy psychiatrické péče. 2023 [citován 15. únor 2025]. Sledování tělesného zdraví u pacientů se závažnými neorganickými duševními poruchami (psychózy, bipolární porucha, depresivní porucha). Dostupné z: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/obecna-psychiatrie/sledovani-telesneho-zdravi>
18. Tašková I, Michalcová J. Remedia. 2022 [citován 22. březen 2025]. Interakční potenciál antipsychotik. Dostupné z: <https://www.remmedia.cz/rubriky/klinicka-farmakologie-a-farmacie/interakcni-potencial-antipsychotik-12925/>
19. Espnes KA, Heimdal KO, Spigset O. A Puzzling Case of Increased Serum Clozapine Levels in a Patient With Inflammation and Infection. Therapeutic Drug Monitoring. říjen 2012;34(5):489–492.
20. Fang J, Gorrod JW. Metabolism, pharmacogenetics, and metabolic drug-drug interactions of antipsychotic drugs. Cell Mol Neurobiol. srpen 1999;19(4):491–510.
21. Hiemke C BN, Clement HW, Conca A, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry. 2017/09/14 vyd. 1. únor 2018;51(01/02):9–62.
22. Meyer JM, Proctor G, Cummings MA, et al. Ciprofloxacin and Clozapine: A Potentially Fatal but Underappreciated Interaction. Case Rep Psychiatry. 2016;2016:5606098.