

Extrapyramidové účinky léčiv – minimum pro farmaceuty

Marek Baláz¹, Tomáš Kašpárek²

¹I. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny v Brně

²Psychiatrická klinika LF MU, FN Brno

Extrapyramidové příznaky se mohou rozvinout jako nežádoucí účinky po celé řadě lékových skupin. Nejznámější jsou chorea-tické dyskinezy v souvislosti s dopaminergní terapií u Parkinsonovy nemoci a tardivní dyskinezy.

V diagnostice považujeme za mimořádně důležité stanovit fenomenologii extrapyramidového syndromu, vzhledem k tomu, že léčba je odlišná podle toho, o jaký druh hyperkinézy se jedná. Terapeutický postup spočívá ve snaze o snížení dávky nebo vysazení vyvolávajícího léku a zahrnuje dále specifické možnosti léčby – především farmakoterapii, ale může se také uplatnit botulotoxin a hluboká mozková stimulace.

Klíčová slova: akatizie, dystonie, tardivní dyskineze, polékový parkinsonský syndrom, neuroleptický maligní syndrom.

Drug induced movement disorders – basics for pharmacologists

Drug induced movement disorders may appear after number of pharmacological treatments. Dopaminergic-treatment related chorea in Parkinson's disease and tardive dyskinesia are the ones most well described.

Determination of the type of hyperkinesia is very important for the diagnosis of drug-induced movement disorders, as the treatments differ across the various clinical phenomena. Treatments are based on tapering of dose or discontinuation of offending drug but may include also targeted pharmacotherapy, botulinum toxin or deep brain stimulation.

Key words: akathisia, dystonia, tardive dyskinesia, drug-induced parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome.

Úvod

V přehledovém článku se zaměřujeme na extrapyramidové nežádoucí účinky léčiv (ENÚ), což je obecně užívaný termín, který může zahrnovat široké spektrum příznaků. Je mimořádně důležité stanovit fenomenologii extrapyramidového syndromu, tedy popsat, o který z extrapyramidových příznaků se jedná (zda jde o dystonii, tremor, myoklonus, choreu nebo parkinsonismus – polékový hypokinetiko-rigidní syndrom). Důvodem je, že se léčba liší podle specifického klinického podtypu ENÚ. ENÚ můžeme rozdělit na akutní a chronické formy. Mezi akutní formy patří především parkinsonský syndrom, dystonie a akatizie. Mezi chronické tardivní formy zařazujeme dystonie,

Tab. 1. Fenomenologie (typ) rizika extrapyramidových účinků podle věku a pohlaví. Upraveno podle Chena (2)

Věk a/nebo pohlaví	Typ ENÚ
Mladí muži	Dystonické reakce (akutní dystonie)
Starší ženy	Tardivní dyskinezy (chorea, tremor, myoklonus)
Starší pacienti	Parkinsonský syndrom

akatizie, choreu, myoklonus, tiky. Přitom část z těchto fenoménů je zahrnuta pod často užívaný termín – tardivní dyskinezy – což je termín užívaný v psychiatrické praxi pro mimovolní neuvědomované klonické pohyby, často v orofaciální oblasti (ale i v jiných lokalizacích); přitom dle neurologické klasifikace tyto dyskinezy tvoří součást fenoménu dystonie. Akutní formy ENÚ se objevují záhy po začátku léčby – vzácně vznikají v průběhu hodin, častěji se rozvinou do několika dnů až týdnů. Chronické, tardivní

formy se naopak vyskytují mnohem později a mohou přetrvávat i po vysazení terapie (1).

U některých pacientů se může objevit více ENÚ najednou, a dojde tak k překrývání klinické fenomenologie. Riziko rozvoje konkrétního typu ENÚ lze odvodit od věku a/nebo pohlaví pacienta (Tab. 1). Podobně jako u idiopatických extrapyramidových syndromů – stresové podněty a anxieta mohou příznaky ENÚ exacerbovat.

Patofyziologickou podstatou ENÚ je ovlivnění dopaminergních receptorů ve striátu (2).

Tradičně jsou ENÚ spojovány s mírou blokady D2 receptorů v nigrostriální dráze. Okupance D2 receptorů nad 80 % již vede k jejich rozvoji, což způsobuje poměrně úzké terapeutické okno v léčbě D2 blokátory, u kterých je nutné dosáhnout okupance nad 60–70 %, aby měly klinický účinek. Dalším faktorem je nejspíš rychlost uvolnění molekuly farmaka z dopaminových receptorů, která hraje podle některých teorií roli v riziku rozvoje ENÚ. Atypická antipsychotika by tak měla mít kratší dobu vazby na D2 receptor než typická neuroleptika, a tedy také nižší potenciál k vyvolání ENÚ. Vliv má také působení neuroleptik na serotoninové receptory. Atypická antipsychotika blokují serotoninové 2A receptory, čímž dochází k urychlení uvolňování dopaminu z D2 receptorů (díky zvýšené kompetici o D2 receptory mezi uvolněným dopaminem z presynaptické štěrby – funkce blokady 5HT₂ receptorů – a farmakem), a riziko rozvoje ENÚ tak klesá. Podobným způsobem jako antipsychotika vyvolávají ENÚ i jiné léky blokující dopaminové receptory (metoklopramid).

Zcela odlišným mechanismem vznikají nejčastější ENÚ – dopaminergní terapií indukované choreatické dyskinezy u Parkinsonovy nemoci. Tyto dyskinezy se z klinického hlediska nezařazují mezi polékové extrapyramidové syndromy, ale svou patofyziologickou podstatou mezi ně jednoznačně patří. Terapie dopaminergními přípravky u chronického neurodegenerativního onemocnění vede k rozvoji choreatických dyskinez při nadměrné aktivaci dopaminových receptorů. Hlavním rizikem pro rozvoj těchto choreatických dyskinez je délka trvání onemocnění (stupeň neurodegenerace) a kumulativní dávka dopaminergní léčby (především levodopa). Podobným mechanismem jsou vysvětlovány i tardivní ENÚ po D2 blokátorech – po dlouhodobé nadměrné blokaci D2 receptorů dojde k jejich „hypersenzitivitě“, resp. hyperaktivitě, což se projeví dyskinetickými příznaky.

K rozvoji ENÚ přispívají různé rizikové faktory (Tab. 2).

Klinické charakteristiky a diagnostika ENÚ

Jak jsme již zmínili výše, můžeme ENÚ rozdělit podle délky doby nástupu od nasazení vyvolávající medikace na akutní a chronické/pozdní/tardivní. Druhou možností klasifikace je rozdělení podle klinické fenomenologie, které

Tab. 2. Rizikové faktory a patofyziologické podklady vzniku ENÚ obecně

Rizikový faktor	Patofyziologický podklad
Vyšší věk	Snížená funkční rezerva CNS
Věk a pohlaví (starší ženy)	Nižší hladiny estrogenu
Užívání blokátorů dopaminových receptorů po dobu delší než 3 měsíce	Zvýšená expozice rizikovému faktoru
Typická neuroleptika	Zvýšená blokáda D2 receptorů
Předchozí postižení mozku – strukturální nebo metabolické	Narušení funkčních okruhů CNS
Anamnéza kognitivní poruchy nebo psychózy	Narušení funkčních okruhů CNS
Fenylketonurie	Zvýšené hladiny fenylalaninu
Diabetes mellitus	Porušený metabolismus glukózy
CNS – centrální nervový systém	

Tab. 3. Klinické příznaky akatie

Subjektivní příznaky	Objektivní příznaky
Pocit neklidu	Pocházení
Nutnost se pohybovat	Přešlapování – chůze na místě
Stres při zamezení nebo omezení pohybu	Poklepávání nohama, podupávání
	Pohyby trupem v pozici – vsedě
	Další pohyby končetinami

uvádíme níže. Klíčem k diagnostice všech ENÚ je mimořádně podrobná a cílená léková anamnéza, cílená zejména na období posledního roku před objevením se symptomatologie. Nutno se soustředit i na léky, které byly v tomto období nasazeny a opět vysazeny.

Akatizie

Klinické projevy akatie shrnuje Tab. 3. Akatie je spojena s užíváním především antipsychotik a antidepresiv ze skupiny SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu). Příznaky mohou kolísat v čase, nebývají konstantní. V případě akatie je nutno odlišit léky indukovanou akatii od neklidu a agitace v rámci základního psychiatrického onemocnění (neklid až agitovanost při psychotickém onemocnění, demenci), ale i afektivního onemocnění – „agitovaná deprese“, mánie. Akutní akatie se rozvíjí obvykle do 4 týdnů od nasazení neuroleptika. V případě, že se objeví po delší době než 3 měsíce od nasazení vyvolávající medikace, považuje se za tardivní akatii. Tato se však může projevit až po vysazení vyvolávajícího léku. Pro české písemnictví a neurologii je významné to, že termín akatie zavedl a první popis publikoval profesor Ladislav Haškovec (4). Přesný patofyziologický podklad akatie není znám, ale role D2 dopaminových receptorů se zdá být klíčová, úlohu může hrát také farmakokinetika, jak ukazuje pozoruhodná kazuistika pacienta, u kterého se akatie rozvinula po změně olanzapinu za generický přípravek (5) a po návratu k původnímu originálnímu léku zcela vymizela.

V terapii se doporučuje kromě obecných postupů, uvedených níže, vyzkoušet betablokátor (propranolol, který lze v ČR připravit jako magistraliter přípravek, v nízké dávce – 30–80 mg/den) nebo antimuskarínika (u nás je nejlépe dostupný biperiden, dále benztropin, difenhydramin). Z dalších léčiv lze vyzkoušet amantadin, benzodiazepiny, klonidin, mirtazapin nebo trazodon (2). Rutinní nebo preventivní suplementace železa, jehož deficit je spojen s vyšším rizikem rozvoje akutní nebo tardivní akatie, se nedoporučuje (6).

Dystonie – akutní a tardivní

Dystonie je mimovolná kontrakce svalů, která uvádí tělo nebo jeho část do vynucené polohy. Akutní poléková dystonie se projevuje obvykle do několika hodin (nebo dní) po nasazení vyvolávající medikace. Primárně jde o antipsychotika (neuroleptika), antiemetika nebo prokinetika. Vzácné případy akutní dystonie byly popsány po midazolamu, ibuprofenu nebo inhibitoru acetylcholinesterázy (7). Symptomy mohou být fokální nebo generalizované, někdy i lateralizované na jednu končetinu. Jako klasické manifestace jsou popsány okulogyriální krize (konjugované deviace bulbů nahoru nebo do strany), oromandibulární dystonie (kontrakce svalstva oblasti mandibuly působící potíže s otevíráním nebo zavíráním úst) a axiální dystonie (dystonická postura se záklo-nem šíje, trupu nebo páteře). Vzácněji se vyskytuje blefarospasmus, protruze a dystonie jazyka, respirační stridor nebo spasmus laryngu. Kontrakce svalstva jsou obvykle bolestivé, uvědomované,

narušují funkce příslušné oblasti (například omezuji dýchání při laryngeálních dystonických spasmech) a mohou být také život ohrožující.

Tardivní dystonie může být vyvolána širokým spektrem léků – Tab. 4. Rozvíjí se s odstupem několika měsíců až let po nasazení medikace, nebo i do tří měsíců po jejím vysazení. Závažnost kolísá, bolest nemusí být vyjádřena. Klinické spektrum je široké. Spontánní remise je neobvyklá (7).

V terapii lze, kromě obecných postupů (viz dále), doporučit možnost aplikace botulotoxinu do svalů zahrnutých do dystonického vzorce (v případě fokální dystonie) nebo hlubokou mozkovou stimulaci oblasti globus pallidum internum (v případě generalizované dystonie, axiální dystonie s postižením trupu nebo terapeuticky neovlivnitelné fokální dystonie). V případě život ohrožujícího stavu s kontinuální dystonií – status dystonicus – lze akutně indikovat hlubokou mozkovou stimulaci jako život zachraňující výkon (8). V off-label indikaci by bylo možné doporučit i tetrabenazin, který je v ČR indikován zatím jen k terapii chorey u Huntingtonovy nemoci.

Myoklonus

Myoklonus je náhlý, velmi rychlý pohyb svalů. Jedná se o mimovolný pohyb způsobený obvykle svalovou kontrakcí (vzácněji svalovou inhibicí) (9). Skupiny léků nejčastěji vyvolávající polékový myoklonus jsou antibiotika (chinolony), antidepresiva (SSRI), anxiolytika (benzodiazepiny), opiáty, antiepileptika (karbamazepin), inhibitory acetylcholinesterázy, antiarytmika, anestetika, cytostatika (5-fluorouracil) (10). V diagnostice je základem podrobná anamnéza a časová souvislost mezi vznikem myoklonu a nasazením podezřelého léku. V situacích, jako je Alzheimerova nemoc léčená inhibitory acetylcholinesterázy, kdy se může myoklonus rozvinout jako symptom základního onemocnění nebo také jako nežádoucí účinek léku, může jít o diagnostický problém. Terapeuticky se zaměřujeme na snížení dávky (antiepileptika) nebo vysazení vyvolávajícího léčiva.

Tremor

Diagnózu polékového tremoru je obvykle možné stanovit až po vyloučení jiných příčin (esenciální tremor, Parkinsonova nemoc, strukturální léze – vaskulární léze nebo tumory – v ob-

Tab. 4. Léky často asociované s tardivními/pozdními extrapyramidovými syndromy – dystonií a dyskinézemi (1). Upraveno podle Bhidayasiri (3). Léky označené * jsou dostupné v ČR

Léková skupina	Nejčastější léky vyvolávající tardivní ENÚ
Fenothiaziny	chlorpromazin* triflupromazin thioridazin mesoridazin trifluoperazin prochlorperazin perfenazin flufenazin* perazin
Thioxanthy	chloprothixen thiothixen
Butyrofenony	haloperidol* droperidol
Difenylbutylpiperidin	pimozid
Benzodiazepiny (dibenzazepin, dibenzodiazepin, thienobenzodiazepin)	loxapin* klozapin* kvetiapin* olanzapin*
Substitutované benzamidy	metoklopramid* tiaprid* sulpirid* kleboprid remoxiprid veraliprid
Indolony	molindon
Pyrimidinon	risperidon*
Tricyklická antidepresiva	amoxapin
Blokátory kalciových kanálů	glunarizin cinarizin* amlodipin/olmesartan (4)

Tab. 5. Léky vyvolávající polékový tremor

Léková skupina	Typický lék vyvolávající tremor a typ tremoru
Antiarytmika	amiodaron (P)
Antidepresiva	SSRI, amitryptilin (P, K)
Antimikrobiální léky	kotrimaxazol (K)
Stabilizátory nálad	lithium (P, K, A)
Antiepileptika	valproát (P)
Bronchodilatancia	salbutamol (P, K)
Chemoterapeutika	cytarabin, thalidomid (P, K, A)
Léky působící na GIT	metoklopramid (P, K)
Hormony	levothyroxin (P)
Imunosupresiva	cyklosporin (P, K)
Stimulancia	methylnfenidát (P)
Neuroleptika	haloperidol (P, K)

K – klidový tremor, P – posturální tremor, A – akční tremor

lasti bazálních ganglií nebo kmene, metabolické syndromy). Klinický obraz tremoru není pro polékový tremor zcela typický – po léčbě se může rozvinout jak klidový, tak posturální nebo akční tremor (8). Polékový tremor je charakteristický absencí jiných parkinsonských symptomů (rigidity, bradykinézy), je nedostatečně ovlivnitelný obvyklými léky užívanými na léčbu tremoru. Polékový tremor se může rozvinout jako součást polékového parkinsonismu (uvedeno níže) nebo samostatně. Lékové skupiny vyvolávající tremor jsou uvedeny v Tab. 5.

Léčebné postupy zahrnují snahu o změnu medikace, která tremor vyvolává. Z cílených postupů lze nasadit propranolol v případě akčního tremoru a anticholinergika nebo amantadin na klidový tremor.

Tiky

Tiky jsou rychlé, u daného jedince často poměrně stereotypní mimovolní pohyby, které jsou ovlivnitelné (alespoň částečně potlačitelné) vůlí. Jejich ovlivnitelnost vůlí a nepříjemné pocity až anxieta během jejich

potlačování a následný pocit úlevy po provedení pohybu jsou hlavními charakteristickými vlastnostmi tiků. Jinak může být tikem jakýkoli pohyb (záškub – v případě simplexních tiků) nebo komplikovaný rozsáhlý pohyb (komplexní tiky). Samozřejmě mohou mít i charakter vokalizací od jednoduchých zvuků až po komplexní vokalizace charakterizované slovní produkcí. Mohou být vyvolány celou řadou léků (7), jako jsou stimulancia (metylfenidát), antidepresiva (amisulpirid), antiepileptika (karbamazepin). Terapeuticky se může kromě obecných postupů (viz dále) uplatnit nasazení haloperidolu (7).

Poléková chorea a tardivní dyskinezy

Tardivní dyskinezy v kontextu polékových postneuroleptických syndromů jsou definovány jako mimovolní neuvědomované pohyby, které vznikají alespoň po třech měsících léčby neuroleptiky a které nemají jinou vyvolávající příčinu (11, 12). Z neurologického hlediska se pod pojmem tardivních dyskinez skrývají rozličné fenomenologické entity – především chorea, stereotypie s choreatickou složkou, ale také již výše zmíněné tiky, tremor, myoklonus, dystonie nebo akatie. Nejobvyklejší příčinou polékové chorey je terapie levodopou u Parkinsonovy nemoci, kde se chorea rozvíjí po 5 letech asi u 40 % pacientů. Klasická chorea se může dále objevit po antipsychotické (neuroleptické) medikaci často ve formě oro-linguální nebo perorální chorey (13), někdy také po náhlém vysazení antipsychotik (neuroleptik). Z dalších léků vyvolávajících choreu je nutno zmínit hormonální kontraceptiva (obsahující estrogen i progesteron), tricyklická antidepresiva a SSRI, psychostimulancia, antiepileptika (fenytoin), anticholinergika a vzácně i antihistaminika (8). Akutní nebo subakutní chorea vymizí po vysazení léku. Vysazování neuroleptik by mělo být pokud možno postupné. Tardivní dyskinezy však mohou být chronické a obtížně ovlivnitelné. Protože se s nimi nejčastěji setkáváme při léčbě psychotických poruch, zejména schizofrenie, není možné ukončit léčbu antipsychotiky a je doporučováno převedení na klopazin, což je antipsychotikum 2. generace s unikátním receptorovým profilem a minimálním rizikem rozvoje ENÚ. Vedle toho je možné podávat GABA-ergika (klonazepam), antioxidanty (ginkgo biloba, vitamin E), zvažují

se cholinomimetika (inhibitory acetylcholinesterázy – donepezil) (14).

Polékový parkinsonský syndrom

Klinické projevy polékového parkinsonismu mohou být zejména v období stanovení diagnózy identické s příznaky Parkinsonovy nemoci (hypokineticko-rigidní syndrom s tremorem) a v případě chybějící nebo nedostatečné farmakologické anamnézy je velmi náročné obě entity odlišit. Léky s nejvyšším rizikem polékového parkinsonského syndromu jsou uvedeny v Tab. 6, jako nejrizikovější se jeví typická neuroleptika. Představuje téměř 12 % případů parkinsonismu (13) a jeho incidence díky změnám v preskripci klesá (až o 68 % za posledních 30 let) (15). Polékový parkinsonismus by mohl mít teoreticky symetrický výskyt příznaků na obou stranách těla, zatímco Parkinsonova nemoc se obvykle projevuje asymetricky. V diferenciální diagnostice lze s výhodou použít diagnostickou metodu, která je součástí oboru nukleární medicíny – DaT scan (ioflupanový SPECT). Tato metoda umožňuje zobrazení rozložení dopaminových transportérů, které koreluje s množstvím tzv. presynaptických receptorů. U polékového parkinsonismu je nález fyziologický.

Tab. 6. Nejčastější lékové skupiny vyvolávající polékový parkinsonský syndrom

Antipsychotika
Antiemetika/prokinetika
Blokátory kalciových kanálů
Cholinergika
Chemoterapeutika
Depletory dopaminu
Jiné léky (valproát, lithium, SSRI)

Neuroleptický maligní syndrom

Je specifickým urgentním problémem, který se částečně vymyká tématu této práce. Krátce se o této problematice zmiňujeme pro jeho závažnost. Maligní neuroleptický syndrom je akutní, život ohrožující komplikace, která mj. vzniká při léčbě neuroleptiky anebo při náhlém vysazení antiparkinsonik (16). V etiologii se uplatňuje blokáda dopaminových receptorů a nerovnováha mezi dopaminergním, serotoninergním a gabaergním systémem. Klinický obraz zahrnuje z extrapyramidových symptomů rigidity, ale dále především celkové příznaky – hyperpyrexii, arteriální hypertenzi, tachykardii – s následným rizikem vzniku poruchy vědomí, renálního nebo multiorgánového selhání.

Mezi rizikové faktory (kromě náhlého vysazení dopaminergní terapie u Parkinsonovy nemoci nebo náhlého nasazení terapie antipsychotiky – především ze skupiny butyrofenonů a fenothiazinů) patří vyšší věk, interkurentní infekce, hormonální dysbalance a dehydratace.

Obecný terapeutický přístup k extrapyramidovým nežádoucím účinkům léků

ENÚ jsou z principu iatrogenním postižením a teoreticky je nejvýhodnější možností jejich ovlivnění prevence. Úplné vyloučení farmak, která mohou ENÚ vyvolat, asi není možné, z praktického hlediska je výhodné nasazovat léky velmi postupně u skupin pacientů, kteří jsou z hlediska ENÚ riziková. Je nutno zvážit, zda jsou extrapyramidové polékové projevy natolik závažné, aby vyžadovaly léčbu či změnu stávající medikace. U části pacientů může být především polékový parkinsonismus velmi mírný a nemá progresivní charakter.

Snížení dávky, vysazení a/nebo náhrada vyvolávajícího léku by měly být základem léčby ENÚ. Obecně je doporučováno časně vysazení vyvolávající medikace, které zvyšuje možnost remise.

Mimovolní pohyby lze zkusit tlumit podáním klonazepamu (zejména u dystonie nebo akatie), amantadinu. Depletor dopaminu – tetrabenazin, který byl zmíněn výše, není v ČR registrován k léčbě tardivních dyskinez, na rozdíl od některých jiných zemí (Kanada, Izrael). Antihistaminika a anticholinergika jsou podle některých autorů (17) doporučována k ovlivnění akutně vzniklých hyperkinéz, ale mohou je také paradoxně zhoršit. Častým lékem využívaným v terapii hyperkinéz je propranolol, pravděpodobně na základě svého neselektivního antagonismu beta receptorů již v poměrně malé dávce (která je například v léčbě tremoru nižší než dávka antiarytmická). Chronické/tardivní hyperkinézy pak anticholinergika zhoršují (14).

U dystonických syndromů je vhodné zvážit indikaci botulotoxinu respektive hluboké mozkové stimulace (neuromodulační neurochirurgický výkon se zavedením tenkých intrakraniálních elektrod do globus pallidum a neurostimulátoru) (18).

Specifickým problémem je terapie polékového parkinsonského syndromu vyvolaného antipsychotiky. Symptomatická terapie může

být silně omezena kvůli kontraindikaci dopaminergní léčby pro riziko psychotických stavů. Přesto se v terapii uplatňuje amantadin, spíše je však léčba vedena cestou snížení dávky, změny za antipsychotikum s nižším potenciálem k ENÚ (antipsychotika 2. generace, zejména klopapin), event. podáním anticholinergika (biperiden).

Závěr

Extrapyramidové nežádoucí účinky neuroleptik jsou známy od 50. let dvacátého století. Postupně se zvyšuje počet léků z dalších skupin, u kterých je dokumentován rozvoj parkinsonského syndromu nebo abnormních mimovolních pohybů – hyperkinéz. ENÚ můžeme rozdělit na akutní a chronické formy. Mezi akutní formy patří

především parkinsonský syndrom, dystonie a akatizie. Mezi chronické tardivní formy zařazujeme dystonie, akatizie, dyskineze, myoklonus a tiky. Diagnostika může být obtížná, někdy je nevyhnutelné vyloučit jiné příčiny vyvolaného fenoménu. Pro terapii je zásadní fenomenologická klasifikace a rozhodnutí, o jakou konkrétní hyperkinézu nebo jiný extrapyramidový syndrom se jedná.

LITERATURA

1. Dostál V, Ehler E. Polékové extrapyramidové syndromy. *Neurol. Pro Praxi*, 2003; 3: 140–143.
2. Chen JJ. Drug-induced movement disorders. *Mental Health Clinician*, 2012; 1(7): 67–173.
3. Bhidayasiri R, Suthida B. Spectrum of tardive syndromes: clinical recognition and management. *Postgrad Med J* 2011; 87: 132–141.
4. Haskovec L. L'Akathisie. *Rev Neurol* 1901; 9: 1107–1109.
5. Goldberg JF. A case of akathisia after switching from branded to generic high dose olanzapine. *J. Clin. Psychiatry* 2012; 73(4): 497.
6. Gold R, Lenox RH. Is there a rationale for iron supplementation in the treatment of akathisia? A review of the evidence. *J Clin Psychiatry*. 1995; 56(10): 476–83.
7. Zádori D, Veres G, Szalárdy L, Klivényi P, Vécsei L. Drug-induced movement disorders Expert Opinion on Drug Safety 2015; 14(6): 877–890.
8. Apetuerova D, Schirmer CM, Shils JL, Zani J, Arle JE. Successful bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus internus for persistent status dystonicus and generalized chorea: Report of 2 cases. *Journal of Neurosurgery*, 2010; 113(3): 634–638.
9. Baláž M, Bočková M. Myoklonus. *Neurol. pro praxi* 2011; 12(1): 22–25.
10. Brefel-Courbon C, Gardette V, Ory F, Montastruc JL. Drug-induced myoclonus: a French pharmacovigilance database study. *Neurophysiol Clin* 2006; 36: 333–336.
11. Fahn S. The Tardive Dyskinesias in Recent Advances in Clinical Neurology, 1984, Vol 4. WB Matthews and GH Glasser (eds.), Edinburgh, Churchill Livingstone, 229–260.
12. Baldessarini RJ, Cole JO, Davis JM, Simpson G, Tarsy D, Gardos G. Tardive dyskinesia: summary of a Task Force Report of the American Psychiatric Association. *Am J Psych*, 1980; 137: 1163–1172.
13. Mehta SH, Sethi KD. Drug-induced movement disorders. In: *Movement disorders in Neurologic and Systemic Disease*. 2014 W. Poewe, J. Jankovic (eds.), Cambridge University Press, 203–220.
14. Jankelowitz SK. Treatment of neurolept-induced tardive dyskinesia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9: 1371–1380.
15. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Mielke MM, Rocca WA. Incidence and time trends of drug-induced parkinsonism: A 30-year population-based study. *Mov Disord*. 2017; 32: 227–234.
16. Kopal A, Dostál V, Geier P, Ehler E. Neuroleptický maligní syndrom u pacientky s Parkinsonovu nemocí a interkurentní infekcí. *Neurol. pro praxi*, 2006; 3: 158–159.
17. Sachdev PS. Neuroleptic-induced movement disorders: an overview. *Psychiatr Clin North Am*. 2005; 28(1): 255–274.
18. Mentzel CL, Tenback DE, Tijssen MA, Visser-Vandewalle VE, van Harten PN. Efficacy and safety of deep brain stimulation in patients with medication-induced tardive dyskinesia and/or dystonia: a systematic review. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2012; 73(11): 1434–1438.