

Mariusz Racinowski¹, Wojciech Świerczyński¹, Kamil Leis¹, Aneta Rzym¹, Katarzyna Lipa¹, Przemysław Gałązka²

¹Wydział Lekarski, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Dzieci i Młodzieży, Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Haloperidol a objawy pozapiramidowe — wybrane najnowsze doniesienia

Haloperidol and extrapyramidal symptoms: selected recent reports

Abstract

Antipsychotic therapy by haloperidol is used from many decades and it still occupies a key place in the treatment of symptoms and prevention of recurrence of schizophrenia, mainly paranoid. It is also used in the treatment of bipolar disorder and behavioral disorders as well. It is also effective as an antiemetic and in drug-resistant hiccups. It can be used by both adults and children. The purpose of this review is to show selected articles describing methods, which may reduce or even eliminate the risk of developing extrapyramidal syndrome, which is unavoidably accompanied by pharmacotherapy with this drug. These symptoms are a frequent cause of withdrawal of psychiatric medications by patients and thus, they are the reasons of the therapy's failure. This review includes interpretations of articles that present the results of research on new methods for predicting the risk of extrapyramidal syndrome caused by haloperidol treatment. In this article we discussed predictive values of such factors as arterial blood lactate levels, creatine kinase activity, serum selenium level or early antipsychotic effect. In search of new methods of prevention of the extrapyramidal syndrome, we analyzed the effect of caffeine, naproxen and cystamine. Evaluation of the clinical and morphological effects of chronic haloperidol administration has been based on results of patients who were suffering from paranoid schizophrenia from a minimum of 30 years. The results of experiments comparing the new form of administration of haloperidol with the previously known ones are also presented. The ideas presented in these works often require further clinical trials, which may be the reason for exploring these problems.

Psychiatry 2018; 15, 3: 160–164

Key words: haloperidol, extrapyramidal symptoms, prediction, prevention

Wstęp

Haloperidol to jeden z najczęściej stosowanych leków przeciwpsychotycznych na świecie. Należy do neuroleptyków klasycznych (I generacji) z grupy pochodnych butyrofenonu. Jest silnym antagonistą receptorów dopaminowych D2 i wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu „pozytywnych objawów” schizofrenii, takich jak omamy czy urojenia [1]. Jednak lek ten może również wywołać poważne skutki

uboczne w postaci zespołu pozapiramidowego, będącego zbiorem objawów wywołanych blokowaniem receptorów dopaminy D2 w układzie pozapiramidowym manifestującymi się parkinsonizmem, akatyzją, ostrą dystonią, późną dyskinezą i późną dystonią [2, 3].

Mechanizm

Mechanizm wywoływania objawów pozapiramidowych przez haloperidol nie jest do końca jasny. Wiadomo, że kluczową rolę odgrywa blokada przekaźnictwa dopaminergicznego. Układ dopaminowy powstaje z komórek śródmózgowia i pełni funkcje neuromodulujące za pośrednictwem odrębnych projekcji do prążkowie, obszarów mezolimbicznych i kory mózgowej. Zidentyfikowano

Adres do korespondencji:

Mariusz Racinowski, Wydział Lekarski
CM im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
UMK Toruniu
ul. M. Curie-Skłodowskiej 9, 85–094 Bydgoszcz
e-mail: m.racinowski@wp.pl

w tym układzie pięć różnych receptorów dopaminowych, które oznaczono od D1 do D5. Najistotniejszym wydaje się receptor D2, gdyż wszystkie leki przeciwpsychotyczne mają wspólny punkt wiązania z nim. Uważa się, że głównym mechanizmem patofizjologicznym powstawania zespołu pozapiramidowego wywołwanego terapią haloperidolem jest antagonizm wobec receptorów dopaminowych D2 w jądrach podstawnych. Jednak od stopnia unieczynnienia receptorów D2 jest również uzależniony efekt terapeutyczny (ryc. 1). Wykazano, że zablokowanie około 70% receptorów D2 powoduje dobry efekt przeciwpsychotyczny z jednoczesnym minimalnym ryzykiem powstania objawów pozapiramidowych. Tym samym udowodniono, że blokada rzędu 80% i więcej tych receptorów, warunkuje powstanie objawów ubocznych [4, 5]. Najczęstszymi manifestacjami zespołu pozapiramidowego są akatyzje i dystonie, z czego najbardziej dokuczliwe dla pacjentów okazują się akatyzje. Uważa się też, że aktywność cytochromu 2D6 może odgrywać istotną rolę w powstawaniu EPS [6].

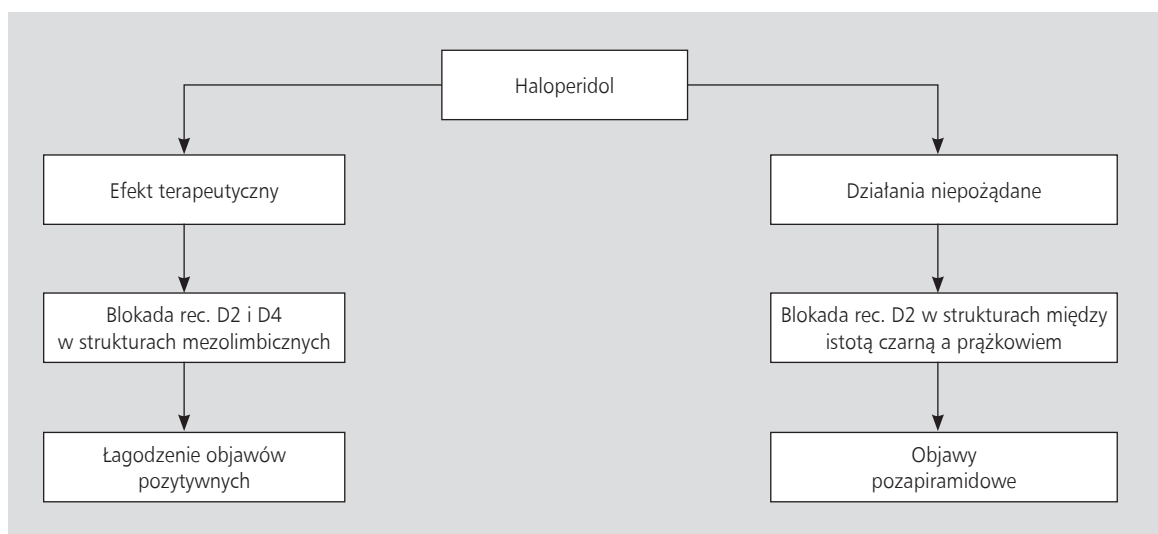
Markery

Elmorsy i wsp. [7] przeprowadzili badanie, w którym wykazali u pacjentów leczonych typowymi (haloperidol i chlorpromazyne) i atypowymi (risperidon, olanzapina i kwetiapina) lekami przeciwpsychotycznymi dodatnią korelację między wzrostem stężenia mleczanów we krwi tętniczej a ryzykiem występowania objawów pozapiramidowych.

W badaniu wzięło udział 88 mężczyzn. Chorych na schizofrenię było 32, a 56 cierpiało na chorobę dwubiegunową. Stężenie mleczanów we krwi oceniano przed włączeniem leczenia oraz po 10 i 90 dniach.

Haloperidol był stosowany w dawce 10–15 mg/dobę. W grupie pacjentów, którzy przyjmowali neuroleptyki I generacji, tj. między innymi haloperidol, zaobserwowano zasadniczy wzrost stężenia badanych związków we krwi w okresie początkowych 10 dni terapii. W 90. dniu taki wynik zaobserwowano jednak już u wszystkich chorych. Parkinsonizm i dystonia występowały częściej u leczonych typowymi neuroleptykami i to właśnie u nich odnotowano wyższe wartości mleczanów. Wraz ze wzrostem intensywności objawów parkinsonizmu i dystonii zaobserwowano współmierny wzrost stężenia mleczanów we krwi. Uzyskane wyniki zwracają uwagę na to, że analizowany parametr może spełniać oczekiwane kryteria wczesnego predyktora dla zespołu pozapiramidowego, dzięki któremu będzie można zapobiec jego manifestacji u osób leczonych haloperidolem [7]. W badaniu przeprowadzonym przez Khelfi i wsp. [8] wykazano natomiast wzrost ryzyka miopatii przy wysokich stężeniach haloperidolu w osoczu. Zaobserwowano istotny wzrost stężenia kinazy fosfokreatynowej (CPK, *creatine phosphokinase*) i selenu w osoczu u pacjentów przyjmujący wysokie dawki haloperidolu.

W badaniu wzięło udział 51 pacjentów, którzy ulegli zatruciu haloperidolem. Wszyscy zostali przyjęci na oddział ratunkowy w przeciągu 20–24 godzin po zażyciu toksycznej dawki leku. Na miejscu zostali szczegółowo zbadani podmiotowo i przedmiotowo. U każdego z nich stwierdzono objawy pozapiramidowe. Badanym wykonano pomiar CPK i selenu we krwi. Jako że wzrost aktywności CPK może nastąpić na skutek wielu innych czynników, w badaniu wykluczono wszystkie możliwe przyczyny i odniesiono wyniki wyłącznie do efektu działania haloperidolu. Sztywność mięśni w przebiegu



Rycina 1. Ambivalentne działanie haloperidolu

Figure 1. Ambivalent effect of haloperidol

zespołu pozapiramidowego powoduje uszkodzenie miocytów, a w efekcie tego uwolnienie kinazy kreatynowej, co tłumaczy wysokie stężenie tego związku w osoczu. Wzrost stężenia selenu w osoczu dowodzi, że nadmiar haloperidolu może wywołać stres oksydacyjny. Badacze sugerują, że na podstawie otrzymanych wyników zarówno CPK, jak i selen mogą demonstrować stopień uszkodzenia mięśni wywołany działaniem haloperidolu, co czyni te związki przydatnymi wskaźnikami w ocenie ryzyka rozwoju objawów pozapiramidowych [8].

Rasmussen i wsp. [9] dowiedli, że na podstawie wczesnego efektu przeciwpsychotycznego haloperidolu można prognozować niebezpieczeństwo pojawienia się pozapiramidowych skutków ubocznych.

Analizie poddano 136, u których wystąpił pierwszy epizod psychotyczny w życiu, nie byli wcześniej leczeni przeciwpsychotycznie, a leczeniem pierwszego rzutu był haloperidol utrzymywany przynajmniej przez 3/4 czasu hospitalizacji. Do oceny leczenia przeciwpsychotycznego oraz objawów pozapiramidowych wykorzystano *Hamilton Depression Rating Scale*, *Brief Psychiatric Rating Scale* i *Hamilton Anxiety Rating Scale* oraz standardowe skale oceny objawów dystonii, parkinsonizmu, akatyzji i dyskinezy. Badano pacjentów przy przyjęciu do szpitala i co tydzień po włączeniu leczenia. Za wczesną odpowiedź uznano taką, która nastąpiła do 2. tygodnia po rozpoczęciu terapii. Regresja logistyczna wykazała, że znaczna odpowiedź przeciwpsychotyczna we wczesnym okresie terapii koreluje ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zespołu pozapiramidowego zarówno w pierwszych 2 tygodniach, jak i po tym okresie. Nie zauważono istotnej korelacji między wielkością dawki w bezpiecznym zakresie a ryzykiem wystąpienia EPS. Wyniki tego badania pokazują zależności prognostyczne, które można by wykorzystać w procesie leczniczym, w celu zminimalizowanie pozapiramidowych efektów ubocznych haloperidolu już przed ich wystąpieniem [9].

Prewencja EPS

Arora i wsp. opublikowali wyniki badania, którego wynik wykazał zapobiegawczy wpływ antagonisty receptora adenylozynowego oraz inhibitora cyklooksigenazy na szybkość wystąpienia i nasilenie objawów pozapiramidowych będących efektami ubocznymi terapii haloperidolem.

Myszy podzielono na 5 grup po 6 osobników. Wszystkim gryzoniom podawano substancje doustnie. Grupa I była kontrolną i podano jej 0,5% karboksymetylocelulozy w płynie fizjologicznym, z kolei grupa II otrzymała haloperidol w dawce 2 mg/kg mc. Na trzecią podziąłano 10 mg/kg kofeiny, czwartej dostarczono 30 mg/kg naproksenu, a ostatniej 10 mg/kg + 30 mg/kg kofeiny i naproksenu. Po 60 minutach grupom III–V włączono

haloperidol (2 mg/kg mc.). Następnie po 2, 4, 6 i 8 godzinach od podania neuroleptyku oceniano stopień akinezji i zachowań kataleptycznych. Równolegle w czwartej godzinie badania dokonywano pomiarów aktywności lokomotorycznej. Został również przeprowadzony test pływania oceniający funkcje motoryczne. Autorzy wykazali, że podanie myszom kofeiny opóźniło wystąpienie akinezji i katalepsji oraz zmniejszyło szczytowe nasilenie tych objawów. Naproksen miał podobne, lecz intensywniejsze działanie. Skojarzone leczenie tymi substancjami skutkowało najsilniejszym złagodzeniem przebiegu akinezji i katalepsji. Również funkcje motoryczne myszy i aktywność lokomotoryczna uległy znaczącej poprawie po zastosowaniu tych substancji [10].

W badaniu przeprowadzonym na myszach przez Zhang i wsp. [11] wykazano, że wywołane doświadczalnie haloperidolem zaburzenia ruchowe naśladujące objawy pozapiramidowe u człowieka mogą zostać wyeliminowane dzięki zastosowaniu cystaminy.

W doświadczeniu zastosowano 19 szczepów myszy z różnymi wariantami genetycznymi. Wszystkim podawano przez 4 dni haloperidol w ilości 10 mg/kg/dzień. U części z nich przez 3 doby przed rozpoczęciem terapii neuroleptykiem stosowano cystaminę w dawce 10 mg/kg/dzień. Myszy były obserwowane pod kątem manifestacji objawów przypominających zespół pozapiramidowy. Po tym etapie badania izolowano od myszy tkanki mózgową, wątrobą oraz mięśniową. W poszczególnych strukturach zmierzono stężenie metabolitów haloperidolu i poddano analizie. Zaobserwowano różnice w reakcji na terapię u poszczególnych szczepów. Różna podatność myszy na toksyczność haloperidolu jest spowodowana mnogością wariantów genetycznych. Zidentyfikowano co najmniej dwa czynniki wpływające na odmienną odpowiedź wobec haloperidolu. Są to allele *Abcb5*, które odpowiadają za zarządzanie stężeniem haloperidolu w mózgu, oraz allele *Vnn1/3* znajdujące się na chromosomie 10 — prawdopodobnie odpowiedzialne za hamowanie procesu syntezy cysteaminy. Cysteamina jest metabolitem cystaminy [11].

Długotrwała terapia haloperidolem

Mutić i wsp. [12] zebrali dane kliniczne od siedmiu mężczyzn chorych na schizofrenię paranoidalną od co najmniej 30 lat. Oceniano u nich obecność objawów psychotycznych, nasilenie choroby i stan poznawczy. W tym celu wykorzystano: Skalę Objawów Pozytywnych i Negatywnych, Skalę Ogólnego Wrażenia Klinicznego mierzącą Nasilenie Objawów Klinicznych i Krótką Ocenę Stanu Psychicznego. Do oceny nasilenia objawów pozapiramidowych użyli trzech skal: Oceny Akatyzji Barnes, Nieprawidłowego Mimowolnego Ruchu i Po-

zapiramidowych Skutków Ubocznych Simpsona-Angusa. Analiza danych pacjenta obejmowała również wywiad w kierunku określenia funkcjonowania społecznego w skalach: Osobistych i Społecznych Osiągnięć i Ogólnej Oceny Funkcjonalnej. Pacjenci przez cały wieloletni okres choroby byli leczeni tylko haloperidolem. Całościowy opis kliniczny pacjenta porównano z uwidocznionymi za pomocą tomografu komputerowego zmianami w mózgu każdego z mężczyzn. Druga część badania obejmowała doświadczenie na szczurach, gdzie grupą badawczą było pięć osobników, którym podawano haloperidol przez okres 14 dni. Po tym czasie zarówno grupie kontrolnej, jak i badanej oceniano histopatologicznie korę czołową i hipokamp.

Na podstawie ocen poszczególnych aspektów klinicznych wykazano, że u wszystkich pacjentów były obecne objawy pozytywne, których intensywność pozostawała w dodatniej zależności z natężeniem symptomów pozapiramidowych. Wykazano również, że wszyscy eksponowali zaburzenia zachowania, co łącznie źle wpływało na stosunki społeczne i powodowało alienację tych osób. Sugeruje się, że ukazane w wywiadzie objawy pozapiramidowe i dysfunkcje poznawcze można skorelować z obrazem radiologicznym mózgu. Uwidoczniono poważne zmiany w okolicach płata skroniowego, sugerujące nawet zanik tkanek, co potencjalnie może tłumaczyć obecność objawów pozytywnych. Zanikowe zmiany w mózdzku oraz powiększenie komory tylnej mózgu można połączyć z objawami pozapiramidowymi i zaburzeniami poznawczymi. Dla porównania u szczurów traktowanych dużymi dawkami haloperidolu przez 14 dni zaobserwowano degradacyjne zmiany w obrębie hipokampa i płata czołowego. Autorzy sugerują istnienie dwóch różnych schematów neurobiologicznych u pacjentów o tak długiej historii chorobowej i farmakologicznej. Jeden związany z objawami negatywnymi przednio-prążkowy, a drugi tłumaczący utrzymujące się objawy pozytywne, skroniowo-limbiczno-prążkowy. Obecność zespołu pozapiramidowego może wynikać z nakładania się tych modeli, co sugeruje, że utrzymywanie się ich przez długi czas w trakcie leczenia haloperidolem powinno być wskazaniem do zmiany sposobu leczenia [12].

Forma podania a ryzyko EPS

W przeprowadzonym badaniu na myszach udowodniono, że stosowanie haloperidolu w postaci preparatu do-

nosowego wiąże się z lepszym efektem terapeutycznym i równocześnie mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w stosunku do podawania leku dożylnie. Pierwszej grupie myszy podawano znakowany radioizotopowo haloperidol donosowo, a drugiej dożylnie, po czym zmierzono kilkakrotnie przez 8 godzin jego stężenie we krwi, mózgu i tkankach wątroby. Odnotowano, iż we krwi i wątrobie myszy z grupy pierwszej wykrywane są niższe wartości tego leku niż u osobników z grupy drugiej. Autorzy donoszą, iż podanie donosowo leku pozwala sześciokrotnie szybciej osiągnąć maksymalne stężenia haloperidolu w mózgu. Co więcej, dostarczenie tej samej dawki neuroleptyku oboma sposobami skutkuje powstaniem 1,7-krotnie wyższego stężenia maksymalnego w mózgu drodze donosowej. To oznacza, że przy stosowaniu mniejszych dawek można uzyskać ten sam efekt terapeutyczny, co przy większych dawkach dożylnych. Jest to korzystne pod względem zmniejszenia ryzyka wywołania działań niepożądanych [13]. Natomiast nie ma dowodów potwierdzających przewagę strategii stosowania preparatu długodziałającego haloperidolu w iniekcjach domięśniowych nad formami doustnymi. Wynik badania randomizowanego przeprowadzonego u 288 pacjentów nie wykazał istotnych różnic w częstotliwości przerywania terapii z powodu objawów pozapiramidowych [14].

Podsumowanie

Haloperidol, który mimo że jest stosunkowo starym lekiem, nadal stanowi skuteczny i istotny preparat w asortymencie lekarzy psychiatrów i innych specjalizacji. Nie należy jednak zapominać o potencjalnych negatywnych skutkach długotrwałej terapii tym lekiem, wśród których dużą część stanowią objawy pozapiramidowe. Działania niepożądane są przyczyną niskiego komfortu życia, separacji ze strony społeczeństwa oraz, nierzadko, zaprzestania przyjmowania leku przez pacjentów. Skutkiem tego są niepowodzenie leczenia i nawrót objawów choroby psychicznej [15]. Opracowanie skutecznego sposobu predykcji i zapobiegania ekspresji objawów pozapiramidowych powinno umożliwić szerszy i bezpieczniejszy zakres stosowania neuroleptyków, które stanowią kluczową składową terapii chorób psychicznych. Problemy te wymagają dalszej inwestycji, gdyż należy pamiętać, że omawiane prace znajdują się na etapie badań doświadczalnych.

Streszczenie

Terapia przeciwpsychotyczna haloperidolem jest stosowana od wielu dekad i wciąż zajmuje kluczowe miejsce w leczeniu objawów i zapobieganiu nawrotom schizofrenii, głównie paranoidalnej. Jest stosowany również w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej, jak też zaburzeń zachowania. Bywa skuteczny jako środek przeciwwymiotny i w opornej na leki czkawce. Dopuszcza się używanie zarówno u osób dorosłych, jak i dzieci. Celem tego przeglądu jest ukazanie wybranych prac opisujących metody mogące w przyszłości zmniejszyć lub nawet wyeliminować ryzyko wywołania zespołu pozapiramidowego, który nieodzwrotnie towarzyszy farmakoterapii tym lekiem. Objawy te są częstą przyczyną odstawiania medykamentów psychiatrycznych przez pacjentów i tym samym niepowodzenia terapii. W niniejszym przeglądzie zawarto interpretacje artykułów, które prezentują wyniki badań nad nowymi metodami przewidywania ryzyka wystąpienia zespołu pozapiramidowego wywołanego leczeniem haloperidolem. Omówiono wartości predykcyjne takich czynników, jak stężenia mleczanów we krwi tętnicznej, aktywność kinazy kreatynowej, stężenie selenu w surowicy czy wczesny efekt przeciwpsychotyczny. W poszukiwaniu nowych sposobów prewencji zespołu pozapiramidowego przeanalizowano efekt działania kofeiny, naproksenu oraz cystaminy. Ocenie skutków klinicznych i morfologicznych przewlekłego stosowania haloperidolu zostali poddani pacjenci chorujący na schizofrenię paranoidalną od minimum 30 lat. Zaprezentowano też wyniki doświadczeń porównujących nową formę podawania haloperidolu z dotychczas znanymi. Idee przedstawione w tych pracach nierzadko wymagają dalszych badań klinicznych, co może stać się przyczyną zgłębiania tych problemów.

Psychiatria 2018; 15, 3: 160–164

Słowa kluczowe: haloperidol, objawy pozapiramidowe, predykcja, prewencja

Piśmiennictwo

- Dold M, Samara MT, Li C, et al. Haloperidol versus first-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 1: CD009831, doi: [10.1002/14651858.CD009831.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009831.pub2), indexed in Pubmed: 25592299.
- Yang SY, Kao Yang YH, Chong MY, et al. Risk of extrapyramidal syndrome in schizophrenic patients treated with antipsychotics: a population-based study. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81(4): 586–594, doi: [10.1038/sj.cpt.6100069](https://doi.org/10.1038/sj.cpt.6100069), indexed in Pubmed: 17235331.
- Haddad PM, Dursun SM. Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management. *Hum Psychopharmacol.* 2008; 23 Suppl 1: 15–26, doi: [10.1002/hup.918](https://doi.org/10.1002/hup.918), indexed in Pubmed: 18098217.
- Mosiłek A. Objawy pozapiramidowe w psychiatrii – diagnostyka i leczenie. *Psychiatria.* 2014; 11(3): 160–165.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, et al. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000; 157(4): 514–520, doi: [10.1176/appi.ajp.157.4.514](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.4.514), indexed in Pubmed: 10739409.
- Rabe-Jabłońska J. Polekowe objawy pozapiramidowe. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii.* 2001; 1: 57–71.
- Elmorsy E, Shahda M, Mahmoud EHM, et al. Blood lactate levels as a biomarker of antipsychotic side effects in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2016; 30(1): 63–68, doi: [10.1177/0269881115616385](https://doi.org/10.1177/0269881115616385), indexed in Pubmed: 26577064.
- Khelfi A, Azzouz M, Abtroun R, et al. Antipsychotic-induced disorders: Reported cases and prospective study on muscle biomarkers after high exposure to haloperidol. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018; 352: 1–8, doi: [10.1016/j.taap.2018.05.015](https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.05.015), indexed in Pubmed: 29778398.
- Rasmussen SA, Rosebush PI, Mazurek MF. The Relationship Between Early Haloperidol Response and Associated Extrapyramidal Side Effects. *J Clin Psychopharmacol.* 2017; 37(1): 8–12, doi: [10.1097/JCP.0000000000000637](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000637), indexed in Pubmed: 28027109.
- Arora D, Mudgal J, Nampoothiri M, et al. Interplay between adenosine receptor antagonist and cyclooxygenase inhibitor in haloperidol-induced extrapyramidal effects in mice. *Metab Brain Dis.* 2018; 33(4): 1045–1051, doi: [10.1007/s11011-018-0201-y](https://doi.org/10.1007/s11011-018-0201-y), indexed in Pubmed: 29516413.
- Zhang H, Zheng M, Wu M, et al. A Pharmacogenetic Discovery: Cystamine Protects Against Haloperidol-Induced Toxicity and Ischemic Brain Injury. *Genetics.* 2016; 203(1): 599–609, doi: [10.1534/genetics.115.184648](https://doi.org/10.1534/genetics.115.184648), indexed in Pubmed: 26993135.
- Mutić M, Marinescu I, Militaru F, et al. Clinical and biological outcomes of prolonged treatment with haloperidol in schizophrenia. *Rom J Morphol Embryol.* 2016; 57(2): 477–481, indexed in Pubmed: 27516021.
- El-Setouhy DA, Ibrahim AB, Amin MM, et al. Intranasal haloperidol-loaded miniemulsions for brain targeting: Evaluation of locomotor suppression and in-vivo biodistribution. *Eur J Pharm Sci.* 2016; 92: 244–254, doi: [10.1016/j.ejps.2016.05.002](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.05.002), indexed in Pubmed: 27154259.
- Ostuzzi G, Bighelli I, So R, et al. Does formulation matter? A systematic review and meta-analysis of oral versus long-acting antipsychotic studies. *Schizophr Res.* 2017; 183: 10–21, doi: [10.1016/j.schres.2016.11.010](https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.010), indexed in Pubmed: 27866695.
- Day JC, Kinderman P, Bentall R. A comparison of patients' and prescribers' beliefs about neuroleptic side-effects: prevalence, distress and causation. *Acta Psychiatr Scand.* 1998; 97(1): 93–97, indexed in Pubmed: 9504710.