



**НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ:
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА,
МОРФОЛОГИЯ, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ**

Волков Владимир Петрович
канд. мед. наук, рецензент НП СибАК,
РФ, г. Тверь
E-mail: patowolf@yandex.ru

**NEUROLEPTIC CARDIOMYOPATHY:
EPIDEMIOLOGY, CLINIC,
MORPHOLOGY, CRITERIA OF DIAGNOSTICS**

Volkov Vladimir
Candidate of medical sciences,
Reviewer of Non-Commercial Partnership "Siberian Association of Advisers"
Russia, Tver

АННОТАЦИЯ

В кратком обзоре приводятся сведения об эпидемиологии, клинике, морфологии и диагностики малоизученной патологии — нейролептической кардиомиопатии, обусловленной побочным кардиотоксическим эффектом антипсихотиков. Предложенные клинико-морфологические критерии диагноза в своей совокупности могут стать надёжной основой для верификации заболевания, которое по всем его признакам вполне логично и обоснованно заслуживает выделения в качестве отдельной нозологической единицы.

ABSTRACT

Data on epidemiology, clinic, morphology and diagnostics of the low-studied pathology — the neuroleptic cardiomyopathy caused by side cardiotoxic effect of antipsychotics are provided in the short review. The offered clinical-morphological

criteria of the diagnosis in the set can become a reliable basis for verification of a disease which on all its signs quite logically and reasonably deserves allocation as separate nosological unit.

Ключевые слова: нейролептическая кардиомиопатия, клиника, морфология, диагностика.

Keywords: neuroleptic cardiomyopathy, clinic, morphology, diagnostics.

Внедрение в широкую клиническую практику психотропных средств, происшедшее в середине прошлого столетия, произвело настоящий переворот в психиатрии, где наступила эра психофармакотерапии [28]. В настоящее время психотропные средства часто применяются и в общесоматической медицине [45], а также при самолечении [32]. Так, по данным ВОЗ, около $\frac{1}{3}$ взрослого населения развитых стран принимают психофармакологические препараты [35].

Однако столь широкое применение психотропных препаратов, в частности нейролептиков (антипсихотиков), имеет и обратную негативную сторону. Речь идёт о порой значительно выраженных побочных эффектах указанных лекарственных средств. Некоторые из подобных эффектов приобретают настоящее социальное значение, так как встречаются у больших контингентов людей [36].

Это в полной мере относится к побочному кардиотоксическому действию антипсихотиков, свойственного в той или иной степени всем препаратам данного класса [29; 42; 43]. Одним из наиболее серьёзных следствий кардиотоксического эффекта антипсихотиков является нейролептическая кардиомиопатия (НКМП) [6—8; 42; 43].

Заболевание относится к вторичным специфическим метаболическим дилатационным кардиомиопатиям (ДКМП) [15; 38] и характеризуется диффузным поражением миокарда, резким снижением его сократительной

функции и, как следствие, прогрессирующей застойной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [4; 6; 8; 10; 15].

Эта ятрогенная патология сердца в отечественной литературе практически не описана. Исключение составляют лишь публикации автора этих строк, представляющие итоги исследований различных сторон этого вопроса.

Иностранные источники [41—44; 46; 50] освещают лишь некоторые аспекты проблемы, в частности, вопросы эпидемиологии и этиологии. Вместе с тем многие стороны патогенеза, морфологии, клиники и диагностики НКМП остаются пока недостаточно разработанными.

По секционным данным [2; 14] частота НКМП у больных шизофренией значительно выше, чем частота сходной патологии — ДКМП — у психически здоровых лиц. Так, Н.М. Мухарлямов [33] упоминает сведения крупных мировых статистиков, где на большом секционном материале ДКМП встретилась лишь в 0,08 — 0,29 %. Отечественные данные, приведенные В.Д. Розенбергом [37] и относящиеся к 1988 г., составляют 0,8 %. В исследованиях В.П. Волкова [2; 14] НКМП выявлена в 2,0 % всех вскрытий. Кроме того, автор установил, что в трёх тверских горбольницах за 2006—07 гг. ДКМП выявлена в 0,5 % вскрытий, а НКМП в психиатрической прозектуре за этот же период — в 6,6 %. Разница всех сравниваемых показателей весьма существенна и статистически значима.

Оказалось также, что среди умерших больных шизофренией, обязательным компонентом терапии которых является приём нейролептических препаратов, число страдавших НКМП значительно и достоверно больше (11,4 %), чем в валовом секционном материале по психиатрической прозектуре в целом (2,0 %) [2; 14].

В своей совокупности приведённые цифры косвенно, но неоспоримо свидетельствуют о роли антипсихотических препаратов в этиологии НКМП [7; 8; 14].

Морфо-эпидемиологическое исследование, проведённое по материалам прозектуры Тверской областной клинической психиатрической больницы № 1

им. М.П. Литвинова за 1952—2012 гг., показало, что до начала применения аминазина в 1956 г. [31] НКМП вообще не встречалась. Начиная с 60-х годов, отмечается появление НКМП среди причин смерти больных шизофренией. В дальнейшем её частота постепенно нарастает, достигая максимума в последние 5 лет (2008—2012) [11; 14; 19]. Это свидетельствует о том, что именно применение в лечебной практике нейролептиков привело к появлению случаев НКМП у больных шизофренией [2; 5; 8; 14].

Корреляционный анализ соответствующих показателей выявил очень высокую положительную связь ($r=0,96$) частоты НКМП с продолжительностью нейролептической терапии. Причем 92,7 % изменений частоты НКМП обусловлены именно временем указанного лечения [3; 5; 8]. Таким образом, частота НКМП у больных шизофренией достоверно нарастает с увеличением длительности антипсихотического лечения [2; 14].

Этот вывод подкрепляется результатами изучения массы сердца умерших больных шизофренией в различные временные периоды.

Средняя масса сердца заметно меньше в «донецейролептическом» периоде, чем в остальных, причём независимо от пола и массы тела умерших. Дисперсионный анализ показал, что эти различия не случайны, а статистически значимы. При этом полуколичественный корреляционный анализ выявил на валовом секционном материале положительную и значительную ($r=0,65$) связь между временным периодом и величиной массы сердца при шизофрении [14].

В своём развитии НКМП проходит 3 клинические стадии: I — латентную, II — развёрнутую и III — терминальную [3; 18]. В латентную стадию заболевание практически ничем не проявляется. В этот период жалобы больных носят неопределённый характер или вообще отсутствуют. Наиболее часто отмечается утомляемость, изредка одышка при значительной физической нагрузке. При этом следует иметь в виду известные трудности выявления жалоб у психически больных, связанные как с их неадекватным поведением

и отсутствием должной критики к своему состоянию, так и с нередко определённой медикаментозной загруженностью [15].

Физикальные находки в латентной стадии также немногочисленны и неспецифичны. Как правило, наблюдается тахикардия, служащая практически постоянным явлением при приёме нейролептиков [7]. Аускультативно определяется приглушение сердечных тонов. Границы сердца обычно мало изменены. Рентгенологическое исследование практически бесполезно, так как при НКМП, особенно на ранних этапах, редко встречается выраженная кардиомегалия [6].

Со стороны артериального давления (АД) существенно преобладают гипотония и нормотония; незначительная артериальная гипертензия (АГ) наблюдается лишь, примерно, в $\frac{1}{3}$ случаев [6; 18; 24].

На электрокардиограмме (ЭКГ) в этот период наиболее часто присутствуют следующие патологические знаки: 1) диффузные мышечные изменения; 2) различные виды нарушения проводимости, в частности, блокада левой ножки пучка Гиса; 3) отклонение электрической оси сердца влево [4; 9; 10; 14; 15; 24].

В развёрнутой стадии клиника НКМП проявляется достаточно отчётливо, но отсутствуют или слабо заметны признаки терминальной ХСН. Жалобы больных более определённы: слабость, утомляемость, сердцебиение, одышка при значительной физической нагрузке, иногда преходящие боли в области сердца. Физикально отмечаются глухость сердечных тонов, некоторое расширение границ сердца, тахикардия, преходящее тахипноэ. В этот период одинаково часто встречается стабильно нормальное и лабильное АД с тенденцией к умеренной АГ [6; 18; 24].

Терминальная стадия характеризуется присоединением к уже перечисленным известным проявлений нарастающей застойной ХСН, таких как: одышка, в покое или при небольшой физической нагрузке, ортопноэ, увеличение печени, периферические и полостные отёки (иногда анасарка). Границы сердца перкуторно умеренно, реже более значительно расширены,

что подтверждается рентгенологически. Сердечные тоны глухие, почти всегда наблюдается тахикардия, часто аритмия [30]. Чуть более чем у $\frac{1}{4}$ больных наблюдается умеренная АГ, и ещё у 13,6 % пациентов АД постоянно превышает 150/100 мм рт. ст. [6; 18; 24].

На ЭКГ при клинической манифестации заболевания (развёрнутая и терминальная стадии) наиболее настораживающими феноменами выступают:

1. нарушения проводимости;
2. удлинение интервала QT;
3. перегрузка правых отделов сердца [4; 9; 10; 14; 15; 24].

Особого внимания заслуживает мониторинг параметров интервала QT как высоко информативного показателя в условиях декомпенсации сердца [27], причем обязательно рассчитанного по формуле Базетта (QTc) [34].

Летальный исход при НКМП в первых двух стадиях её течения либо наступает от интеркуррентных заболеваний, либо является внезапной сердечной смертью (ВСС) аритмогенного генеза. Последняя, по нашим данным, наблюдается у 44,2 % умерших от НКМП [3; 16]. В терминальную стадию непосредственной причиной смерти служит, как правило, прогрессирующая ХСН [13; 18].

Патофизиологические сдвиги в организме больных НКМП, проявляющиеся приведённой клинической симптоматикой, свойственной каждому периоду морфогенеза заболевания, имеют в своей основе морфологические изменения сердца на разных уровнях организации (органном, тканевом, клеточном) [24].

Патологоанатомическая картина НКМП не является специфической, но имеет определенные особенности.

При НКМП заметно нарастает масса сердца, составляя в среднем около 360 г, наблюдается отчетливо выраженная и довольно равномерная дилатация сердца. Характерно расширение левого венозного отверстия. Коронарные артерии обычно остаются интактными, что имеет дифференциально-

диагностическое значение при разграничении нейролептической и ишемической кардиомиопатий.

На органном уровне исследования вне зависимости от стадии заболевания обнаружены статистически значимые различия с условной нормой (УН) по всем изученным морфометрическим показателям [12; 22; 23].

Наряду с этим статистически значимых различий массы сердца в различных стадиях течения заболевания не выявлено [23; 25]. То же самое можно сказать относительно степени дилатации сердца и соотношения величин объёма желудочков, наблюдаемых в ходе морфогенеза НКМП [22; 23; 25].

Эти данные свидетельствуют о том, что процесс ремоделирования сердца, происходящий в течение развития НКМП на органном уровне, заканчивается уже в латентную стадию, а дальнейшее прогрессирование миокардиальной дисфункции, приводящее к развитию ХСН, обусловлено нарастающими изменениями микроструктуры сердечной мышцы и соответствующих её компонентов: паренхимы (кардиомиоцитов — КМЦ), стромы (внеклеточного матрикса) и микроциркуляторного русла [12; 22—25]. Другими словами, ремоделирование сердца при клинической манифестации НКМП переходит на более глубокие тканевой и клеточный уровни организации [24].

Изучение структурных повреждений миокарда, наблюдающихся в ходе морфогенеза НКМП [12; 13; 22; 23ж 25], показывает заметное и статистически значимое отличие всех рассчитанных при НКМП параметров от УН. Сравнение же между собой этих параметров, определённых отдельно в каждой из клинических стадий заболевания, выявляет определённые закономерности.

Так, в латентной стадии НКМП выявляются прежде всего нарушения микроциркуляции, отражением чего служит нарастание величин зоны перикапиллярной диффузии (ЗПД) и индекса Керногана (ИК). Первый показатель характеризует площадь ткани, которую кровоснабжает один капилляр, и отражает степень нагрузки на капиллярное русло; второй — состояние микрососудов и их пропускную способность [30].

Сосудистые изменения влекут за собой существенные патологические сдвиги во внеклеточном матриксе миокарда, проявляющиеся усилением межуточного отёка и развитием миофиброза, что отражено, соответственно, увеличением частоты интерстициального отёка (ЧИО) и нарастанием стромально-паренхиматозного отношения (СПО). Следствием описанных патологических процессов являются изменения КМЦ, носящие вначале компенсаторно-приспособительный характер в виде клеточной гипертрофии [1; 40]. В меньшей степени наблюдаются дистрофически-дегенеративные и атрофические паренхиматозные изменения.

В развёрнутой стадии заболевания значительно нарастает выраженность патологических процессов во внеклеточном матриксе сердечной мышцы — межуточный отёк, принимающий хронический характер, а также миофиброз и мелкоочаговый (заместительный) кардиосклероз. В то же время показатели, характеризующие состояние микроциркуляторного русла, статистически не отличаются от таковых в латентной стадии.

Число гипертрофированных КМЦ заметно снижается, хотя остаётся значительно выше УН. Параллельно усиливаются дистрофические и атрофические процессы, происходящие в КМЦ, отражаемые статистически значимым увеличением таких показателей, как удельный объём дистрофичных (УОДК) и атрофичных (УОАК) КМЦ.

Таким образом, в развёрнутой стадии сосудистые нарушения перестают играть определяющую роль в процессе морфогенеза НКМП на тканевом и клеточном уровнях, а главное значение приобретают стромальные изменения, изначально вызванные именно патологией микроциркуляции и ведущие к существенному дисбалансу фракций КМЦ.

Вследствие описанного происходит дальнейшее нарастание патологических сдвигов в паренхиме миокарда, и заболевание переходит в терминальную стадию.

Фракция гипертрофированных КМЦ продолжает сокращаться, статистически возвращаясь на уровень УН. Заметно нарастают и выходят

на первый план дистрофически-дегенеративные и атрофические изменения КМЦ (достоверное увеличение УОДК и УОАК по сравнению с предыдущей стадией) [23, 25]. Эти процессы, согласно данным литературы, расцениваются как бесспорный показатель прогрессирующей миокардиальной дисфункции [1; 23; 40].

В этот период выявляется выраженный ядерный полиморфизм КМЦ, который документирован значительным увеличением среднеквадратичного отклонения (сигмы — δ) показателя диаметра ядер КМЦ [12; 13; 23; 25] и служит маркёром глубоких нарушений внутриклеточного обмена, ведущих к дегенерации клеток [1; 39; 40; 47—49].

Величины других показателей микроструктуры миокарда колеблются на уровне тенденции — их различия с предыдущей группой исследования статистически незначимы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что основное значение в терминальной стадии НКМП имеют дистрофия и атрофия паренхимы, являющиеся исходом происходивших ранее патологических процессов в микрососудистом русле и во внеклеточном матриксе миокарда. Указанные паренхиматозные изменения составляют материальную основу финальной миокардиальной дисфункции, клинически проявляющейся развитием фатальной ХСН [25].

Таким образом, цепь патологических процессов, развивающихся в сердце на тканевом и клеточном уровнях организации, представляет из себя как бы своеобразную эстафету структурных изменений миокарда. На первом этапе лидером являются микроциркуляторные нарушения. Затем подключаются и выходят вперёд повреждения внеклеточного матрикса в виде интерстициального отёка и кардиосклероза. На заключительном этапе заболевания превалируют дистрофически-дегенеративные и атрофические паренхиматозные изменения.

Приведённая схема морфогенеза НКМП в известной мере отражает одну из сторон патогенеза заболевания. Однако этот вопрос значительно более масштабен и требует отдельного достаточно подробного обсуждения.

Успех профилактических и лечебных мероприятий при НКМП напрямую зависит от своевременности диагностики этой ятрогенной патологии. Однако, как уже отмечалось, клиническая диагностика заболевания, особенно в латентную стадию, представляет известные трудности, так как симптоматология НКМП не имеет специфических черт [17; 26].

Наличие НКМП в латентной стадии можно достаточно уверенно предположить посмертно, если произошла ВСС пациента относительно молодого возраста при отсутствии признаков другой кардиальной патологии. Но правильная диагностика в этом случае носит формальный характер и уже не имеет никакого практического значения [17].

Диагноз НКМП в терминальной её стадии — это диагноз исключения, требующий дифференцировки с различной кардиальной патологией, приводящей к ХСН. Следует ещё раз подчеркнуть, что думать о возможности НКМП следует всегда при проведении антипсихотической терапии [17].

Посмертная патологоанатомическая диагностика НКМП также вызывает определенные трудности. Они объясняются недостаточной разработкой морфологических критериев заболевания [26].

В.П. Волков на основании обобщения данных, полученных в ряде исследований [6; 8; 10; 12; 13; 15; 17; 22—24], предлагает следующие клинико-морфологические критерии диагностики НКМП [17; 26].

1. Клинический уровень:

- а) кардиальные жалобы, пусть даже минимальные;
- б) выявляемые физикально тахикардия, глухость сердечных тонов;
- в) ЭКГ-знаки: диффузные мышечные изменения, нарушения проводимости, отклонение ЭОС влево, перегрузка правых отделов, гипертрофия левого желудочка, удлинение интервала QTс.

2. Морфологический макроскопический уровень:

а) умеренная кардиомегалия (средняя масса сердца 360 г);

б) заметное расширение желудочков сердца, причём наибольшее диагностическое значение имеет дилатация левого сердца;

в) как правило, отсутствие выраженного коронарного атеросклероза, особенно у лиц старше 45 лет.

3. Морфологический микроскопический уровень:

а) выраженный миофиброз и/или мелкоочаговый (заместительный) кардиосклероз;

б) хронический интерстициальный отёк миокарда;

в) дистрофически-дегенеративные и атрофические изменения КМЦ.

Дополнительные клинико-морфологические нюансы, свойственные каждой клинической стадии течения НКМП, таковы.

1. Латентная и развёрнутая стадии:

а) летальный исход — ВСС;

б) на аутопсии — признаки, характерные для ВСС, при отсутствии в качестве ее причины другой кардиальной патологии.

2. Терминальная стадия:

а) клинические проявления ХСН;

б) исключение других причин её развития, кроме НКМП;

в) на ЭКГ значительное удлинение интервала QTc;

г) на аутопсии — морфологическая картина ХСН и отсутствие другой кардиальной патологии, могущей быть ее причиной.

Главным облигатным условием диагностики НКМП является, конечно же, сам факт проведения длительной нейролептической терапии психически больным по поводу основной психиатрической патологии.

Важно подчеркнуть, что каждый из перечисленных признаков в отдельности, вне связи с другими, не является специфическим для НКМП. Однако в своей совокупности эти критерии могут стать надёжной основой для клинико-морфологической верификации заболевания [17; 26].

Определённый интерес представляет ещё один аспект проблемы — сравнительное морфометрическое изучение сердца на разных уровнях исследования при различных видах вторичных ДКМП — НКМП, алкогольной (АКМП) и ИКМП. Проведённые исследования не выявили существенных различий изученных показателей при всех перечисленных заболеваниях [20; 21; 25]. Поэтому структурные изменения не дают основания для приоритетного выделения АКМП и ИКМП в качестве самостоятельных нозологических единиц, оставляя при этом без должного внимания НКМП [20].

В целом, результаты указанных исследований позволяют считать, что НКМП по всем её признакам вполне логично и обоснованно заслуживает выделения в качестве отдельной нозологической единицы [20]. По МКБ-10 она может быть отнесена к рубрике I42.7 «Кардиомиопатия, обусловленная воздействием лекарственных средств и других внешних факторов» [14].

Список литературы:

1. Амосова Е.Н. Кардиомиопатии. — Киев: Книга плюс, 1999. — 424 с.
2. Волков В.П. К вопросу о роли фенотиазиновых нейролептиков в развитии синдрома дилатационной кардиомиопатии // Верхневолжский мед. журн. — 2008. — Т. 6, № 4. — С. 13—17.
3. Волков В.П. Внезапная смерть больных шизофренией // Верхневолжский мед. журн. — 2009. — Т. 7, № 2. — С. 3—7.
4. Волков В.П. Особенности ЭКГ при фенотиазиновой кардиомиопатии // Верхневолжский мед. журн. — 2009. — Т. 7, № 4. — С. 3—7.
5. Волков В.П. Соматическая патология и причины смерти при шизофрении // Журн. неврол. психиат. — 2009. — Т. 109, № 5. — С. 14—19.
6. Волков В.П. Фенотиазиновая дилатационная кардиомиопатия: некоторые аспекты клиники и морфологии // Клин. мед. — 2009. — № 8. — С. 13—16.
7. Волков В.П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы) // Психиат. психофармакотер. — 2010. — Т. 12, № 2. — С. 41—45.

8. Волков В.П. К вопросу о вторичной фенотиазиновой кардиомиопатии // Клин. мед. — 2011. — № 5. — С. 30—33.
9. Волков В.П. Морфо-электрофизиологические аспекты морфогенеза нейролептической кардиомиопатии // Шестой национальный конгресс терапевтов: сборник материалов (Москва, 23—25 ноября 2011 года). — М., 2011. — С. 41—42.
10. Волков В.П. Особенности электрокардиограммы при фенотиазиновой кардиомиопатии // Клин. мед. — 2011. — № 4. — С. 27—30.
11. Волков В.П. Кардиологические причины смерти больных шизофренией // Соц. клин. психиатрия. — 2012. — Т. 22, № 4. — С. 41—45.
12. Волков В.П. Морфологические особенности нейролептической кардиомиопатии // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы международной заочной научной конференции (г. Челябинск, июнь 2012 г.). — Челябинск: Два комсомольца, 2012. — С. 33—36.
13. Волков В.П. Морфометрические аспекты морфогенеза нейролептической кардиомиопатии // Рос. кардиол. журн. — 2012. — № 3. — С. 68—73.
14. Волков В.П. Нейролептическая кардиомиопатия // Фармакотерапия: новые перспективы и проблемы: коллективная научная монография / под ред. В.П. Волкова и Р.И. Захарова. — Новосибирск: Сибирская ассоциация консультантов, 2012. — С. 64—84.
15. Волков В.П. Электрокардиографические проявления нейролептической кардиомиопатии у больных шизофренией на этапах её морфогенеза // Верхневолжский мед. журн. — 2012. — Т. 10, № 1. — С. 13—16.
16. Волков В.П. Внезапная сердечная смерть при шизофрении // Псих. здоровье. — 2013. — № 1. — С. 50—54.
17. Волков В.П. Диагностические критерии нейролептической кардиомиопатии // Актуальные вопросы современной медицины: материалы международной заочной научно-практической конференции (14 января 2013 г.). — Новосибирск: СибАК, 2013. — С. 39—43.

18. Волков В.П. Динамика артериального давления при нейролептической кардиомиопатии // Инновации в науке: материалы XIX международной заочной научно-практической конференции (22 апреля 2013 г.). Новосибирск: СибАК, 2013. — С. 130—137.
19. Волков В.П. Естественные причины смерти больных шизофренией — [Электронный ресурс]. Дата обновления: 20 февр. 2013. — URL: <http://ruspsy.net/phpBB3/viewtopic.php?f=433&t=1059> (дата обращения: 16.05.2013).
20. Волков В.П. К сравнительной морфологии вторичных дилатационных кардиомиопатий // Сердеч. недостат. — 2013. — Т. 14, № 4. — С. 210—213.
21. Волков В.П. К сравнительной характеристике алкогольной и нейролептической кардиомиопатий // Рос. мед. журн. — 2013. — № 4 — С. 16—19.
22. Волков В.П. Морфологическая характеристика нейролептической кардиомиопатии // Актуальные вопросы патологической анатомии и судебной медицины: коллективная научная монография / под ред. В.П. Волкова. — Новосибирск: СибАК, 2013. — С. 50—85.
23. Волков В.П. Морфологическая характеристика нейролептической кардиомиопатии // Врач. — 2013. — № 5. — С. 86—88.
24. Волков В.П. Морфология сердца в манифестной стадии нейролептической кардиомиопатии // Инновации в науке: сборник статей по материалам XXIII международной заочной научно-практической конференции (12 августа 2013 г.). — Новосибирск: СибАК, 2013. — С. 127—136.
25. Волков В.П. Морфометрические аспекты хронической сердечной недостаточности // Врач. — 2013. — № 8. — С. 65—67.
26. Волков В.П. Нейролептическая кардиомиопатия: диагностические подходы и критерии диагноза // Врач. — 2013. — № 9. — С. 69—71.
27. Де Луна А.Б. Руководство по клинической ЭКГ / пер. с англ. — М.: Медицина, 1993. — 704 с.

28. Дорофеева В., Белякова О., Синайская О. Рынок препаратов психофармакологического действия: багаж XX века // Рос. аптеки. — 2003. — № 1—2. — С. 24—30.
29. Дробижев М.Ю. Кардиологические проблемы переносимости и безопасности нейрорептика // Психиат.психофармакотер. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 13—17.
30. Казаков В.А. Тканевые, клеточные и молекулярные аспекты послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией: дис. ... докт. мед. наук. — Томск, 2011. — 130 с.
31. Кувшинов В.А. К истории Калининской областной психиатрической больницы № 1 имени М.П. Литвинова. В кн. Тезисы докладов научно-практической конференции, посвященной 90-летию больницы им. доктора М.П. Литвинова (25 октября 1974 г.). — Калинин, 1974. — С. 4—6.
32. Лиманкина И.Н. Электрокардиографические феномены в психиатрической практике. — СПб.: ИНКАРТ, 2009. — 176 с.
33. Мухарлямов Н.М. Кардиомиопатии // Болезни сердца и сосудов: руководство для врачей / под ред. Е.И. Чазова. — М.: Медицина, 1992. — Т. 2. — С. 199—249.
34. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. — М.: Мед. информ. аг-во, 1997. — 528 с.
35. Парняков А.В., Шельгин К.В., Богданов А.Б. Методические указания для студентов факультета клинической психологии по предмету: «Психофармакотерапия». — Архангельск: Северный гос. мед. ун-т, 2005. — 42 с.
36. Побочные эффекты нейрорептиков. [Электронный ресурс]. — URL: medicalplanet.su/farmacia/548.html (дата обращения: 05.03.2012).

37. Розенберг В.Д. Кардиомиопатии: нозологическая сущность, классификация и патоморфологический аспект диагностики // *Клин. мед.* — 1990. — № 6. — С. 24—30.
38. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А. Дилатационная кардиомиопатия сегодня // *Сердеч. недостат.* — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 58—60.
39. Целлариус Ю.Г., Семенова Л.А. Гистопатология очаговых метаболических повреждений миокарда. — Новосибирск: Наука, 1972. — 212 с.
40. Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Ильинский И.М. Дилатационная кардиомиопатия. — Тверь: Триада, 2003. — 448 с.
41. Ansari A., Maron B.J., Berntson D.G. Drug-induced toxic myocarditis // *Tex. Heart Inst. J.* — 2003. — V. 30, N. 1. — P. 76—79.
42. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study / Coulter D.M., Bate A., Meyboom R.H.B. [et al.] // *Br. Med. J.* — 2001. — V. 322. — P. 1207—1209.
43. Buckley N.A, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs // *Drug Saf.* — 2000. — V. 23. — P. 215—228.
44. Conventional and atypical antipsychotics and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest / Liperoti R., Gambassi G., Lapane K.L. [et al.] // *Arch. Int. Med.* — 2005. — V. 165. P. 696—701.
45. Murak E. [Neuroleptic malignant syndrome] // *Psychiatr. Pol.* — 1995. — V. 29, N. 3. — P. 349—358.
46. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine / Kilian J.G., Kerr K., Lawrence C. [et al.] // *Lancet.* — 1999. — V. 354. — P. 1841—1845.
47. Nuclear size of myocardial cells in end-stage cardiomyopathies / Yan S.M., Finato N., Di Loreto C. [et al.] // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* — 1999. — V. 21. — P. 174—180.

48. Relation of myocardial histomorphometric features and left ventricular contractile reserve assessed by high-dose dobutamine stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / Otašević P., Popović Z.B., Vasiljević J.D. [et al.] // *Eur. J. Heart Failure*. — 2005. — V. 7, N. 1. — P. 49—56.
49. The role of storage of interstitial myocardial collagen on the overlife rate of patients with idiopathic and chagasic dilated cardiomyopathy / Nunes V.L., Ramires F.J.A., Pimentel W.S. [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* — 2006. — V. 87, N. 6. — P. 693—698.
50. Zarate C.A. Jr., Patel J. Sudden cardiac death and antipsychotic drugs // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2001. — V. 58. — P. 1168—1171.