

К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ПАТОГЕНЕЗ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Волков Владимир Петрович

*канд. мед. наук, зав. патологоанатомическим отделением, ГКУЗ «Областная клиническая психиатрическая больница № 1 им. М.П. Литвинова», г. Тверь
E-mail: patowolf@yandex.ru*

TO THE QUESTION OF INFLUENCE OF THE METABOLIC SYNDROME ON PATOGENESIS NEUROLEPTIC CARDIOMYOPATHY

Volkov Vladimir Petrovitch

candidate of medical sciences, manager pathoanatomical office, GKUZ "Regional clinical psychiatric hospital № 1 of M.P. Litvinov", Tver

АННОТАЦИЯ

На основании анализа данных литературы относительно развития различных видов кардиомиопатий обсуждается патогенез нейролептической кардиомиопатии, в частности, влияние на него метаболического синдрома. Обосновывается предположение о серьезной роли гиперальдостеронизма, являющегося одним из проявлений метаболического синдрома, в патогенезе заболевания.

ABSTRACT

On the basis of the analysis given literatures concerning development of different types of cardiomyopathies is discussed pathogenesis a neuroleptic cardiomyopathy and influence on it metabolic syndrome, in particular. The assumption of a serious role of the hyperaldosteronizm being one of manifestations of a metabolic syndrome in pathogenesis diseases locates.

Ключевые слова: нейролептическая кардиомиопатия, патогенез, метаболический синдром, альдостерон.

Keywords: neuroleptic cardiomyopathy, pathogenesis, metabolic syndrome, aldosteron.

Нейролептическая кардиомиопатия (НКМП) — малоизученная ятрогенная патология сердца, обусловленная побочным кардиотоксическим действием антипсихотических (нейролептических) препаратов [5, 6, 37, 47].

Заболевание относится к вторичным специфическим токсическим (метаболическим) дилатационным кардиомиопатиям (ДКМП) [11, 28] и характеризуется диффузным поражением миокарда, резким снижением его сократительной функции и, как следствие, прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [4, 5, 7, 8, 11].

В своём развитии НКМП проходит 3 клинические стадии: I — латентную, функционально почти полностью компенсированную; II — развёрнутую, при которой клинически отчётливо определяются кардиальные нарушения, но без выраженных признаков застойной хронической сердечной недостаточности (ХСН); III — терминальную, когда на первый план выступает клиника ХСН [4, 10].

Летальный исход при НКМП в первых двух стадиях её течения либо наступает от интеркуррентных заболеваний, либо является внезапной сердечной смертью (ВСС) аритмогенного генеза. В терминальную стадию непосредственной причиной смерти служит, как правило, прогрессирующая ХСН [10].

Наряду с тем, что этиология заболевания достаточно чётко очерчена, его патогенез остаётся не вполне изученным. Анализ данных литературы относительно развития различных видов кардиомиопатий позволяют высказать некоторые предположения по поводу патогенеза НКМП.

Все нейролептические препараты обладают в той или иной степени свойством кардиотоксичности [6, 16, 37, 47], проявляющейся разнообразными патофизиологическими, морфологическими и клиническими феноменами. Однако кроме прямого кардиотоксического эффекта возможны и другие сценарии неблагоприятного действия антипсихотиков на сердце.

Одной из возможностей поражения сердца при длительном приёме антипсихотических средств является их опосредованное действие через влияние этих препаратов на общий обмен веществ в организме.

Нейролептики обладают способностью вызывать характерные побочные эффекты, обусловленные их специфической дофаминблокирующей активностью, главным образом, в тубулоинфундибулярной области головного мозга [13, 14]. Компенсаторное усиление синтеза и метаболизма дофамина приводит к дисрегуляции диэнцефального отдела и нарушениям секреции ряда тропных гормонов, следствием чего является развитие нейроэндокринных дисфункций [13, 14, 22], которые могут привести к тяжёлым соматическим осложнениям и последствиям для здоровья [15, 38, 43].

Так, хорошо известно, что к одному из наиболее серьёзных проявлений побочных эффектов нейролептической терапии относится метаболический синдром (МС) [13, 14, 22, 29, 42], при котором в результате активации оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» формируются 4 основных компонента патологии («смертельный квартет» по N.M. Kaplan [57]): инсулинорезистентность, висцеральное ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия [20].

Практически все составляющие МС являются установленными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а их сочетание многократно ускоряет развитие последних [3, 27]. В этом смысле, нужно полагать, не является исключением и НКМП.

Действительно, компенсаторная гиперинсулинемия, лежащая, наряду с инсулинорезистентностью, в основе МС [3, 26, 27], сама по себе способствует гипертрофии левого желудочка сердца [1].

Кроме того, как проявление гиперкортицизма, являющегося одним из звеньев нейроэндокринной дисфункции при МС, повышается образование всех стероидных гормонов коры [20], в том числе, альдостерона, играющего, по-видимому, определённую и немалую роль в патогенезе НКМП.

Здесь, прежде всего, необходимо осветить ряд патофизиологических аспектов, касающихся этого гормона. Альдостерон — минералокортикоид, вырабатываемый преимущественно в клубочковой зоне коры надпочечников и, в меньших количествах, — в головном мозге, миокарде, эндотелии сосудов [17, 56, 62]. Главный активатор синтеза альдостерона — ренин-ангиотензиновая система. Ингибируют образование и выделение гормона преимущественно предсердный и мозговой натрийуретические пептиды.

Основным эффектом альдостерона является повышение реабсорбции натрия в дистальных канальцах почек и связанная с этим задержка жидкости; следствием уменьшения натрийуреза является повышение экскреции калия с мочой [17, 25, 61]. Альдостерон также увеличивает выраженность локального внутрисосудистого воспаления, вызывает повреждение эндотелия периферических сосудов, повышает число рецепторов к ангиотензину II в сосудах, ускоряет апоптоз кардиомиоцитов и потенцирует эффекты ренин-ангиотензиновой системы [17, 19].

В связи с этим важно отметить, что, помимо дистальных канальцев почек, рецепторы к альдостерону имеются в клетках эндотелия, кардиомиоцитах и фибробластах сердца [17, 69]. В ряде исследований было выявлено, что взаимодействие альдостерона с этими рецепторами прямо влияет на состояние внеклеточного матрикса миокарда, вызывая ускорение пролиферации фибробластов и повышение синтеза и накопления ими коллагена 1-го и 3-го типов, в результате чего развивается миокардиальный фиброз [2, 34, 35, 46, 49, 68, 69].

Необходимо подчеркнуть, что развитие фиброза мышцы сердца под действием альдостерона не опосредовано задержкой натрия и жидкости, а является следствием прямой стимуляции миокардиальных рецепторов [17, 66]. Этот эффект реализуется, прежде всего, за счет повышения синтеза альдостерона не в надпочечниках, а в миокарде [59], в аорте и в коронарном синусе [54]. Высказывается также мнение, что именно локально синтезированный и фиксированный к мембранным рецепторам сердца

альдостерон играет важную роль в процессах ремоделирования желудочков [32, 50]

Триггерный эффект альдостерона в отношении фиброза сердечной мышцы, вероятно, определяется влиянием данного гормона на активность фермента коллагеназы [23, 21]. По данным C.G. Brilla et al. (1993) [45], альдостерон усиливает экспрессию гена коллагена III типа в кардиальных фибробластах, подавляя активность коллагеназы.

В ряде исследований показано прямое влияние гиперальдостеронизма на процессы ремоделирования и гипертрофии сердца [31, 48, 58, 65], а также продемонстрирована прямая корреляция уровня альдостерона с массой миокарда [41, 53]. Одним из механизмов участия альдостерона в процессе ремоделирования сердца является индуцирование им активности матричных металлопротеиназ [2, 36].

Всё это сопровождается увеличением ультразвуковой плотности миокарда, нарастанием жесткости стенок левого желудочка, нарушениями его наполнения и диастолической функции вследствие развития обширного фиброза [2]. Эти явления ускоряют прогрессирование сердечной недостаточности, усиливают электрическую гетерогенность миокарда, лежащую в основе механизмов re-entry и снижения порога возникновения жизненно опасных желудочковых нарушений ритма сердца [2]. При этом на электрокардиограмме наблюдается удлинение интервала QT [44, 64]. Уместно вспомнить, что указанный электрофизиологический феномен является очень характерным признаком кардиотокического действия нейролептиков и развивающейся НКМП [4, 8, 9, 11].

Диастолическая дисфункция, индуцированная действием альдостерона, обнаружена многими исследователями [18, 24, 31, 48, 64]. В её развитии ведущая роль принадлежит миокардиальному фиброзу [24, 63].

Гиперальдостеронизм влечет за собой снижение числа сократительных элементов в единице объема миокарда с развитием гипоксии кардиомиоцитов и нарушением их синхронной работы [2]. Один из механизмов негативного

влияния альдостерона на структуру миокарда — это его способность активировать апоптоз кардиомиоцитов [33]. Этому процессу придаётся особое значение в патогенезе ремоделирования сердца [12, 30, 39, 40, 60].

Известно также, что содержание альдостерона в крови увеличивается при активации симпатической нервной системы и усиленной продукции катехоламинов [25]. Именно такая ситуация может возникать при неадекватной реакции организма на введение антипсихотических препаратов, что проявляется развитием злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС) [51, 52, 67]. Поэтому даже преходящие эпизоды и отдельные элементы ЗНС, нередко наблюдающиеся в психиатрической клинике при проведении нейролептической терапии, могут иметь серьёзные последствия со стороны сердца пациентов, обусловленные повышением в это время уровня катехоламинов и альдостерона в сыворотке крови. Кроме того, в литературе имеются указания, что высокое содержание катехоламинов в крови само по себе может вызывать ремоделирование сердца [30, 55].

Таким образом, кроме прямого кардиотоксического побочного действия нейролептических препаратов, в патогенезе НКМП существенное значение имеет их опосредованное влияние на общий обмен организма, в частности, развитие нейроэндокринной дисфункции и МС, важным компонентом которых является гиперальдостеронизм. Разнообразное повреждающее действие альдостерона на сердце играет не последнюю роль в развитии НКМП.

В целом, патогенез НКМП представляется сложным комплексным процессом, многие элементы которого тесно связаны между собой, но на определённых этапах нередко протекают параллельно друг другу, либо составляют звенья того или иного порочного круга.

Конечным итогом рассмотренной патогенетической цепи служит формирование клинико-морфологической картины такого грозного осложнения антипсихотической терапии, как НКМП.

Список литературы:

1. Броновец И.Н. Метаболический синдром и его лечение // *Здравоохранение*. — 2003. — № 6. — С. 36—40.
2. Бубнова М.Г. Улучшение выживаемости больных после инфаркта миокарда с дисфункцией левого желудочка и признаками сердечной недостаточности: фокус на антагонисты альдостерона. — 2013. — 25 апреля [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://vrachirf.ru/company-announce-single/2308> (дата обращения: 12.07.2013).
3. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // *РМЖ*. — 2001. — № 2. — С. 56—60.
4. Волков В.П. Особенности ЭКГ при фенотиазиновой кардиомиопатии // *Верхневолжский мед. журн.* — 2009. — Т. 7, — № 4. — С. 3—7.
5. Волков В.П. Фенотиазиновая дилатационная кардиомиопатия: некоторые аспекты клиники и морфологии // *Клин. мед.* — 2009. — № 8. — С. 13—16.
6. Волков В.П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы) // *Психиат. психофармакотер.* — 2010. — Т. 12, — № 2. — С. 41—45.
7. Волков В.П. К вопросу о вторичной фенотиазиновой кардиомиопатии // *Клин. мед.* — 2011 — № 5. — С. 30—33.
8. Волков В.П. Особенности электрокардиограммы при фенотиазиновой кардиомиопатии // *Клин. мед.* — 2011. — № 4. — С. 27—30.
9. Волков В.П. К морфогенезу нейролептической кардиомиопатии: морфометрические и электрокардиографические корреляции // *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. — 2012. — Т. 27, — № 4. — С. 29—33.
10. Волков В.П. Морфометрические аспекты морфогенеза нейролептической кардиомиопатии // *Рос. кард. журн.* — 2012. — № 3. — С. 68—73.
11. Волков В.П. Электрокардиографические проявления нейролептической кардиомиопатии у больных шизофренией на этапах её морфогенеза // *Верхневолжский мед. журн.* — 2012. — Т. 10, — № 1. — С. 13—16.

12. Глухов А.А. Клинико-морфологическое сопоставление дилатационной и ишемической кардиомиопатий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999. — 24 с.
13. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных шизофренией // Соц. клин. психиатрия. — 2005. — Т. 15, — вып. 1. — С. 89—99.
14. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика-М, 2007. — 312 с.
15. Джонс П.Б., Бакли П.Ф. Шизофрения: клин. рук-во / пер с англ. / под общ. ред. проф. С.Н. Мосолова. М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 192 с.
16. Дробижев М.Ю. Кардиологические проблемы переносимости и безопасности нейролептика // Психиат. психофармакотер. — 2004. — Т. 6, — № 2. — С. 13—17.
17. Карпов Ю.А. Некоторые аспекты патофизиологии постинфарктного периода. Роль блокады альдостерона в терапии постинфарктного периода. — 2013. — 25 июля [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://vrachirf.ru/company-announce-single/2845> (дата обращения: 12.08.2013).
18. Компьютерная векторкардиографическая оценка состояния левых отделов сердца у больных с первичным гиперальдостеронизмом / Сахнова Т.А., Арабидзе Г.Г., Гаджаева Ф.У. [и др.] // Кардиология. — 1995. — Т. 35, — № 8. — С. 25—29.
19. Лапшина Л.А., Кравчун П.Г., Лепеева П.Г. Роль альдостерона в процессе ремоделирования миокарда // Укр. кардіол. журн. — 2006. — № 2. — С. 90—96.
20. Метаболический синдром. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://www.medsecret.net/ginekologiya/endokrinnye/81> (дата обращения 20.03.2013).
21. Минералокортикоидный эксцесс и гипертрофия левого желудочка / Барсуков А.В., Багаева З.В., Кадин Д.В. [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2008. — Т. 14, — № 3. — С. 211—219.

22. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // Соц. клин. психиатрия. — 2003. — Т. 13, — вып. 2. — С. 162—171.
23. Новые аспекты терапии антагонистом альдостерона спиронолактоном / Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Гвинджилия Т.В. [и др.] // Кардиология. — 1995. — Т. 35, — № 7. — С. 53—56.
24. Оценка функционального состояния миокарда у больных гипертонической болезнью и гиперальдостеронизмом / Юренев А.П., Devereux R.B., Гончарова Л.Н. [и др.] // Кардиология. — 1997. — Т. 37, — № 9. — С. 22—25.
25. Пархимович Р.М. Гормоны надпочечников; биосинтез, его регуляция, метаболизм, биологическая роль в организме // Руководство по эндокринологии / под ред. Б.В. Алешина, С.Г. Генеса, В.Г. Вогралика. М.: Медицина, 1973. — С. 65—82.
26. Подобед В.М. Метаболический синдром: этиология, патогенез, диагностика, лечение // Здоровоохранение. — 2005. — № 4. — С. 42—47.
27. Соколова Л.К. Метаболический синдром: клиника, критерии диагностики, принципы терапии // Міжнар. ендокринологічний журн. — 2010. — № 1. — С. 55—60.
28. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А. Дилатационная кардиомиопатия сегодня // Сердечная недостаточность. — 2001. — Т. 3, — № 2. — С. 58—60.
29. Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Т. Анализ эффективности и безопасности современных и классических антипсихотических препаратов // Журн. неврол. психиат. — 2010. — Т. 110, — № 9. — С. 64—70.
30. Шумаков В.И., Хубутя М.Ш., Ильинский И.М. Дилатационная кардиомиопатия. Тверь: Триада, 2003. — 448 с.
31. Шустов С.Б., Баранов В.Л., Кадин Д.В. Состояние сердечной мышцы у больных, прооперированных по поводу синдрома Кона // Вестн. Воен.-мед. акад. — 2000. — № 1. — С. 40—44.

32. Activation of cardiac al-dosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis / Silvestre J.-S., Heymes C., Oubenaissa A/ [et al.] // *Circulation*/ — 1999/ — V. 99. — P. 2694—2701.
33. Aldosterone directly induces myocyte apoptosis through calcineurin-dependent pathways / Mano A., Tatsumi T., Shiraishi J. [et al.] // *Circulation*. — 2004. — V. 110. — P. 317—323.
34. Aldosterone-induced inflammation in the rat heart. Role of oxidative stress / Sun Y., Zhang J., Lu L. [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2002. — V. 161. — P. 1773—1781.
35. Aldosterone induces a vas-cular inflammatory phenotype in the rat heart / Rocha R., Rudolph A.E., Frierdich G.E. [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2002; — V. 283. — P. H1802—H1810.
36. Aldosterone stimulates ma-trix metalloproteinases and reactive oxygen species in adult rat ven-tricular cardiomyocytes / Rude M.K., Duhaney T.A.S., Kuster G. [et al.] // *Hypertention*. — V. 2005. — V. 46. — P. 555—561.
37. 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.
38. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis / Allison D.B., Mentore J.L., Moonseong H. [et al.] // *Am. J. Psychiat.* — 1999. — V. 156. — P. 1686—1696.
39. Apoptosis and the systolic dysfunction in congestive heart failure. Story of apoptosis interruptus and zombie myocytes / Narula J., Arbustini E., Chandrashekar Y. [et al] // *Cardiol. Clin.* — 2001. — V. 19, — № 1. — P. 113—126.
40. Apoptosis in the genesis of cardiac rhythm disorders / Nerheim P., Krishnan S.C., Olshansky B [et al.] // *Cardiol. Clin.* — 2001. — V. 19, — № 1. — P. 155—163.

41. Association between circulating components of the rennin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass / Schunkert H., Hense H.W., Danser J. [et al.] // *Br. Heart J.* — 1997. — V. 77. — P. 24—31.
42. Bernstein J.G. Induction of obesity by psychotropic drugs // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1987. — V. 499. — P. 203—215.
43. Blackburn G. Weight gain and antipsychotic medication // *J. Clin. Psychiat.* — 2000. — V. 61. — P. 36—42.
44. Brilla C.G., Janicki J.S., Weber K.T. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension // *Circ. Res.* — 1991. — V. 69. — P. 107—115.
45. Brilla C.G., Matsubara L.S., Weber K.T. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 1993. — V. 25, — № 5. — P. 563—575.
46. Brilla C.G., Zhou G., Weber K.T. Aldosterone-mediated stimulation of collagen synthesis in cultured cardiac fibroblasts // *J. Hypertens.* — 1992. — V. 10, — № 4. — P. S7.
47. Buckley N.A, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs // *Drug Saf.* — 2000. — V. 23. — P. 215—228.
48. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism / Rossi G.P., Sacchetto A., Visentin P. [et al.] // *Hypertension.* — 1996. — V. 27, — № 5. — P. 1039—1045.
49. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and al-dosterone / Brilla C.G., Zhou G., Matsubara L. [et al.] // *J. Moll. Cell. Cardiol.* — 1994. — V. 26. — P. 809—820.
50. Danser A., Cha W. Cardioprotective effects of eplerenone in the rat heart: interaction with locally synthesized or blood-derived aldosterone? // *The FASEB J.* — 2006. — V. 20. — P. A342—A343.
51. Gurrera R.J. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome // *Am. J. Psychiatry.* — 1999. — V. 156, — № 2. — P. 169—180.

52. Hammergren D.J. Neuroleptic malignant syndrome: an online resource for healthcare providers // The university of Arizona, 2006. — 61 p.
53. Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension / Duprez K.T., Bauwens F.R., Buyzere M.L. [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1993. — V. 71. — P. 17A—20A.
54. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodelling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction / Hayashi M., Tsumamoto T., Wada A. [et al.] // *Circulation.* — 2003. — V. 107, — № 20. — P. 2525—2527.
55. Jaffe R., Flugelman M.Y., Halon D.A. Ventricular remodeling: from bedside to molecule // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1997. — V. 430. — P. 257—266.
56. Janiak P.C., Lewis S. J., Brody M.J. Role of central mineralocorticoid binding sites in development of hypertension // *Am. J. Physiol.* — 1990. — V. 259, — № 5, — Pt. 2. — P. R1025—R1034.
57. Kaplan N.M. The deadly quartet: upperbody obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // *Arch. Intern. Med.* — 1989. — V. 149, — № 7. — P. 1514—1520.
58. Left ventricular hypertrophy precedes other target-organ damage in primary aldosteronism / Shigematsu Y., Hamada M., Okayama H. [et al.] // *Hypertension.* — 1997. — V. 29, — № 3. — P. 723—727.
59. Left ventricular remodelling after myocardial infarction: does the cardiac renin-angiotensin system play a role / Lindpaintner K., Niedermaier N., Drexler H. [et al.] // *Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992. — V. 20, — Suppl. 1. — P. 41—47.
60. Liu T., Wu W., Feng Z. Apoptosis of myocardial cells in dilated cardiomyopathy // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* — 2001. — V. 40, — № 9. — P. 602—604.
61. McMachon E. Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist. // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2001. — V. 1. — P. 190—196.

62. Mortensen R.M., Williams G.H. Aldosterone action // *Endocrinology*. — 4th ed. / DeGroot L.J., Jameson J.L. (eds.). Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001. — P. 1783—1789.
63. Myocardial fibrosis and hyperaldosteronism [letter] / Sanderson J.E., Cockram C.S., Yu C.M. [et al.] // *Eur. Heart J.* — 1996. — V. 17, — № 11. — P. 1761—1762.
64. Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma / Rossi G.P., Sacchetto A., Pavan E. [et al.] // *Circulation*. — 1997. — V. 95. — P. 1471—1478.
65. Role of aldosterone left ventricular hypertrophy in hypertension / Matsumura K., Fujii K., Oniki H. [et al.] // *Am. J. Hypertens.* — 2006. — V. 19. — P. 10—12.
66. Sato A., Funder J.W. High glucose stimulates aldosterone-induced hypertrophy via type I mineralocorticoid receptors in neonatal rat cardiomyocytes // *Endocrinology*. — 1996. — V. 137. — P. 4145—4153.
67. Strawn J.R., Keck P.E. Jr., Caroff S.N. Neuroleptic malignant syndrome // *Am. J. Psychiatry*. — 2007. — V. 164, — № 6. — P. 870—876.
68. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system // *Circulation*. — 1991. — V. 83. — P. 1849—1865.
69. Weber K.T., Brilla C.G. Myocardial fibrosis and the renin-angiotensin-aldosterone system // *J. Cardiovasc. Pharmacology*. — 1992. — V. 20. — P. 48—54.