УДК 616.12-008.1-072.7

ПАТОМОРФОЛОГИЯ СЕРДЦА ПРИ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТНОГО ФАКТОРА

THE PATHOMORPHOLOGY OF A HEART AT ANTIPSYCHOTIC CARDIOMYOPATHY: INFLUENCE OF AN AGE FACTOR

©Волков В. П.
канд. мед. наук
г. Тверь, Россия
patowolf@yandex.ru
©Volkov V.
PhD
Tver, Russia
patowolf@yandex.ru

Аннотация. С помощью морфометрического метода исследования и расчета коэффициента Коэна определена сила воздействия возрастного фактора на патоморфологические изменений сердца на разных уровнях его организации при развитии нейролептической кардиомиопатии. Установлено, что у больных разного возраста решающее значение здесь играет не возрастной фактор, а побочное кардиотоксическое действие антипсихотиков, приводящее в конечном итоге к развитию НКМП.

Abstract. By a morphometric method of research and calculation of Cohen's coefficient is determined the force of impact of an age factor on pathomorphological changes of heart at the different levels of his organization at development of a neuroleptic cardiomyopathy. It is established that at patients of different age crucial importance plays not an age factor here, but side cardiotoxic effect of antipsychotics leading finally to development of the neuroleptic cardiomyopathy.

Ключевые слова: антипсихотики, кардиотоксичность, нейролептическая кардиомиопатия, патоморфология сердца, уровни организации, морфометрия, влияние возраста.

Keywords: antipsychotics, cardiotoxicity, neuroleptic cardiomyopathy, pathomorphology of heart, levels of organization, morphometry, influence of age.

Нейролептическая кардиомиопатия (НКМП) является витально опасной ятрогенной патологией, обусловленной побочным кардиотоксическим действием антипсихотических (нейролептических) препаратов (АП) [4, 5, 19, 21, 26].

Вследствие активной терапии как психической, так и соматической патологии в настоящее время значительно увеличилась продолжительность жизни психически больных, в частности страдающих шизофренией [3, 12]. Этот процесс сопровождается существенным расширением периода приема АП, что заметно удлиняет время их повреждающего кардиотоксического воздействия на сердце, в котором параллельно протекают также и естественные онтогенетические инволюционные процессы [9].

В связи с этим закономерно возникает вопрос, каково значение прямого действия возрастного фактора в формировании патоморфологических изменений сердца на разных уровнях его организации при развитии НКМП? В специальной литературе каких-либо сведений по этой проблеме не обнаружено. Поэтому целью данной работы является восполнение, хотя бы частичное, существующего пробела.

Материал и методы

Для решения поставленной задачи проведено изучение сердца на разных уровнях его организации (органном, тканевом и клеточном). При этом использован морфометрический метод исследования, позволяющий объективизировать полученные результаты и существенно повысить достоверность сделанных выводов [1, 2, 14], что соответствует принципам доказательной медицины [16, 24].

Органометрически исследовано сердце 140 лиц (мужчин — 83, женщин — 57), умерших в возрасте моложе 35 и старше 55 лет при верифицированном на аутопсии посмертном диагнозе. Критерии исключения: выраженные признаки метаболического синдрома (повышенная масса тела, артериальная гипертензия, сахарный диабет), хроническая легочная патология с гипертензионным синдромом, кахексия.

Материал разделен на четыре группы. Первые две (I и II) составили 42 молодых и 39 пожилых пациентов общесоматического стационара, не получавших АП, не имевших сердечной патологии и умершие от некардиальных причин. В двух других (III и IV) выделены 27 молодых и 32 пожилых психически больных, получавших АП и страдавших НКМП.

Согласно собственному методу, разработанному для подобного рода исследований [11], анализировались следующие макроскопические параметры сердца: масса (*m*), внешний объем без предсердий (*V*), коэффициент объема (K_o), коэффициент левого желудочка ($K_л$), масс–объемное отношение (*МОС*), индекс плотности миокарда (*ИПМ*).

Микроморфометрически изучен миокард 18 (мужчин – десять, женщин – восемь) и 43 больных (мужчин — 32, женщин — 11), распределенных по четырем выделенным группам следующим образом: I — 12, II — 6, III — 20, IV — 23.

Парафиновые срезы образцов из различных отделов левого желудочка сердца окрашивались гематоксилином и эозином. Соответствующие объекты изучались в 10 разных полях зрения микроскопа при необходимых увеличениях. Размеры тех или иных структур миокарда определялись с помощью окуляр–микрометра, объем — методом точечного счета [1, 2, 14]. Вычислялись такие показатели, как зона перикапиллярной диффузии (*ЗПД*), индекс Керногана (*ИК*), стромально–паренхиматозное отношение (*СПО*), частота интерстициального отека (*ЧИО*), удельный объем гипертрофированных (*УОГК*), атрофированных (*УОАК*) и дистрофичных (*УОДК*) кардиомиоцитов (КМЦ). Приведенные параметры характеризуют морфофункциональное состояние трех структурных компонентов миокарда: микроциркуляторного русла (МЦР) — *ЗПД* и *ИК*; стромы или внеклеточного матрикса (ВКМ) — *СПО* и *ЧИО*; сократительной паренхимы, то есть КМЦ — *УОГК, УОАК* и *УОДК*.

При математическом анализе полученных количественных данных проведено вычисление такого весьма полезного для целей проводимой работы индекса, как «размер эффекта» по J. Cohen (Cohen's d effect size) [20, 22, 23], который в количественном выражении определяет силу воздействия изучаемого фактора на тот или иной объект исследования [18, 20]. Считается, что включение коэффициента Коэна (*d'C*) в инструмент математической обработки данных укрепляет строгость исследования и придает больший вес проведенному анализу, сделанным выводам и предложенным рекомендациям [25].

Принята следующая градация величины *d'C*: незначительная — менее 0,20; малая — 0,20–0,49; средняя — 0,50–0,79; большая — 0,80 и выше [17, 18, 20, 23].

Для статистического обеспечения исследования использована компьютерная программа «Statistica 6,0» с уровнем значимости различий 95% и более (p≤0,05). Расчет *d'C* выполнен автоматически с помощью компьютерного калькулятора [24].

Результаты и обсуждение

Количественные результаты проведенного органометрического изучения сердца в группах исследования и итоги расчета *d'C* представлены в Таблицах 1 и 2. Их анализ позволяет констатировать следующее.

Сравнение изученных показателей в группах I и II (табл. 1) выявляет существенные и статистически значимые онтогенетические изменения четырех из шести параметров. Так, с возрастом *m* нарастает, в то время как *V*, хотя также увеличивается, но лишь на уровне тенденции. В силу этого уровень *МОС* тоже повышается, пусть незначительно, но статистически значимо.

Таблица 1.

ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА

Показатели / *Группы*	*m*	*V*	K_o	$K_л$	*МОС*	*ИПМ*
I	283 ±7 2–4	127,1 ±5,8 3,4	32,0 ±0,5 3,4	40,0 ±0,5 2,4	2,22 ±0,07 2	4,16 ±0,14 2–4
II	312 ±6 1,3,4	134,7 ±6,7 3,4	32,2 ±0,5 3,4	38,5 ±0,6 1,3,4	2,32 ±0,06 1,3,4	4,60 ±0,12 1,3,4
III	350 ±13 1,2	160,2 ±6,3 1,2	41,9 ±0,7 1,2	39,7 ±0,7 2,4	2,18 ±0,05 2	6,09 ±0,17 1,2
IV	367 ±12 1,2	170,1 ±8,1 1,2	42,3 ±0,9 1,2	40,8 ±0,09 1–3	2,15 ±0,07 2	6,30 ±0,16 1,2

Примечание: 1–4 — статистически значимые различия по группам.

Величина K_o практически не меняется, что говорит об отсутствии возрастного расширения желудочков сердца. Эти данные не подтверждают мнение некоторых авторов [15], утверждающих обратное. Напротив, соотношение объемов желудочков с возрастом изменяется в пользу правого, так как $K_л$ в группе II заметно и статистически значимо понижается.

ИПМ также существенно повышается в пожилом возрасте. Это неудивительно, поскольку установлено, что этот показатель отражает изменения внеклеточного матрикса миокарда, в частности, степень развития миофиброза [11], который нередко наблюдается в ходе возрастных инволютивных процессов, протекающих в сердечной мышце [9].

Расчет *d'C* в сравниваемых группах I и II (Таблица 2) указывает на среднюю силу влияние возрастного фактора на такие органометрические параметры сердца, как *m* и *ИПМ*. «Размер эффекта» относительно почти всех остальных показателей, исключая K_o, соответствует малой величине, а для K_o — незначительной. Полученные данные, представленные в обеих таблицах, полностью согласуются между собой.

В ходе ремоделирования сердца при развитии НКМП (группы III и IV) наблюдается нивелирующее влияние последней на степень выраженности онтогенетических сдвигов органометрических параметров (Таблица 1). Весьма слабо выраженные возрастные морфологические изменения сердца на патологическом фоне, создаваемом наличием НКМП,

статистически значимо улавливаются лишь у такого показателя, как $K_л$. Это отражает некоторое преобладание расширение левого желудочка по сравнению с правым [11].

Величины *d'C* для всех сравниваемых показателей в группах III и IV (Таблица 2) находятся в пределах границ малых и незначительных. Иначе говоря, сила влияния возраста на макроскопическое состояние сердца у больных, страдающих НКМП, крайне мала, а все выявленные изменения обусловлены развитием указанной ятрогенной патологии.

Таблица 2.

КОЭФФИЦИЕНТ КОЭНА ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА

Показатели / *Группы*	*m*	*V*	$K_о$	$K_л$	*МОС*	*ИПМ*
I–II	0,789	0,204	0,069	–0,452	0,271	0,6
I–III	1,285	1,084	3,243	–0,098	–0,129	2,469
II–IV	1,096	0,837	2,589	0,804	–0,456	2,146
III–IV	0,265	0,261	0,095	0,453	–0,094	0,248

Результаты сравнительного анализа динамики показателей в парных группах I–III и II–IV, то есть у лиц одного возраста соответственно без НКМП и при развитии таковой, еще раз убедительно подтверждают выдвинутое положение. В обеих парах сравниваемых групп развитие НКМП ведет к выраженному ремоделированию сердца, что документируют статистически значимые изменения подавляющего большинства изученных органометрических параметров (Таблица 1). Подробно этот вопрос освещен в наших предшествующих публикациях [6–8].

Таблица 3.

МИКРОМОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИОКАРДА

Показатели / *Группы*	*МЦР*		*ВКМ*		*КМЦ*		
	ЗПД	*ИК*	*СПО*	*ЧИО*	*УОГК*	*УОАК*	*УОДК*
I	105,5 ±8,4 2–4	1,17 ±0,05 2–4	6,5 ±1,7 2–4	4,0 ±0,9 2–4	5,7 ±1,1 2–4	1,9 ±0,3 2–4	1,3 ±0,5 2–4
II	122,8 ±10,4 1,3,4	1,33 ±0,07 1,3,4	11,4 ±2,1 1,3,4	13,3 ±1,6 1,3,4	19,3 ±1,7 1,3,4	10,6 ±0,9 1,3,4	4,0 ±0,7 1,3,4
III	238,3 ±14,2 1,2	1,51 ±0,12 1,2	56,1 ±3,7 1,2	58,8 ±2,9 1,2	24,6 ±1,9 1,2	32,7 ±3,2 1,2	24,3 ±1,3 1,2
IV	253,6 ±11,8 1,2	1,69 ±0,15 1,2	61,1 ±4,1 1,2	62,3 ±3,3 1,2	26,8 ±2,7 1,2	37,3 ±3,4 1,2	26,1 ±1,9 1,2

Примечание: 1–4 – статистически значимые различия по группам.

Сила влияния («размер эффекта») развития НКМП в любом возрасте для подавляющего большинства изученных количественных показателей очень высока (Таблица 2). Указанный

факт однозначно доказывает решающее значение именно НКМП в ремоделировании сердца на органном уровне организации.

Таким образом, проведенный анализ динамики макроморфометрических параметров сердца в аспекте онтогенеза и при развитии НКМП наглядно показывает отсутствие какого-либо существенного влияния возрастного фактора на состояние изучаемого органа при наличии НКМП.

Количественные результаты проведенного морфометрического изучения миокарда по группам исследования и итоги расчета *d'C* представлены в Таблицах 3 и 4. Их анализ позволяет выделить следующие узловые моменты.

Сравнение всех изученных показателей в группах I и II (Таблица 3) выявляет существенные и статистически значимые онтогенетические изменения, выраженные в разной степени, но имеющие одинаковую направленность по восходящей. Это свидетельствует о том, что по мере старения организма глубоко повреждаются все структурные компоненты сердечной мышцы — МЦР, ВКМ и КМЦ.

В ходе онтогенеза постепенно нарушаются процессы микроциркуляции в миокарде и коллагеногенеза в его ВКМ, что сопровождается развитием интерстициального отека и миофиброза, которые, в свою очередь, приводят к паренхиматозным повреждениям. При этом, наряду с явлениями компенсаторно–приспособительного характера, опережающими темпами развертываются дистрофически–дегенеративные и атрофические изменения, заметно снижающие сократительные резервы миокарда и обусловливающие возрастное усиление проявлений миокардиальной дисфункции.

Таблица 4.

КОЭФФИЦИЕНТ КОЭНА МИКРОМОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИОКАРДА

Показатели / *Группы*	*МЦР*		*ВКМ*		*КМЦ*		
	ЗПД	*ИК*	*СПО*	*ЧИО*	*УОГК*	*УОАК*	*УОДК*
I–II	0,653	0,981	0,914	2,923	3,679	6,237	1,657
I–III	2,551	0,794	3,735	5,362	2,719	2,771	4,978
II–IV	2,567	0,563	3,36	3,486	0,649	1,851	2,738
III–IV	0,262	0,287	0,28	0,246	0,203	0,306	0,237

Расчет *d'C* в сравниваемых группах I и II (Таблица 4) подтверждает сильное влияние возрастного фактора на структуру сердечной мышцы у лиц без кардиальной патологии.

Напротив, при развитии НКМП (группы III и IV) наблюдается ее нивелирующее влияние на степень выраженности онтогенетических сдвигов в миокарде (Таблица 3). Другими словами, НКМП вызывает настолько глубокие морфологические повреждения миокарда, что возрастные изменения на таком патологическом фоне практически не улавливаются.

Об этом же свидетельствуют и монотонные величины *d'C* для каждого сравниваемого показателя (Таблица 4), которые находятся вблизи нижней границы интервала градации, обозначаемой как «малая». Это говорит о том, что сила влияния возраста на состояние сердечной мышцы у больных, страдающих НКМП, крайне мала, а все выявленные изменения обусловлены развитием указанной ятрогенной патологии.

Данный тезис еще раз убедительно подтверждают результаты сравнительного анализа динамики показателей в парных группах I–III и II–IV, то есть у лиц одного возраста соответственно без НКМП и при развитии таковой.

В обеих парах сравниваемых групп НКМП сопровождается глубокими и статистически значимыми патоморфологическими сдвигами в миокарде, затрагивающими все его структурные компоненты (Таблица 3). Более детально эти изменения описаны в ряде наших предшествующих работ [6–8, 10].

В рамках данного исследования важно отметить, что «размер эффекта» развития НКМП в любом возрасте для подавляющего большинства изученных количественных показателей очень высок (Таблица 4).

Таким образом, проведенный анализ динамики морфометрических параметров миокарда в аспекте онтогенеза и при развитии НКМП наглядно показывает отсутствие какого-либо существенного влияния возрастного фактора на состояние сердечной мышцы у психически больных при наличии НКМП.

Заключение

При развитии НКМП у больных разного возраста решающее значение в генезе разнообразных патоморфологических изменений сердца на разных уровнях его организации (органном, тканевом и клеточном) играет не возрастной фактор, а побочное кардиотоксическое действие АП, приводящее в конечном итоге к развитию НКМП. Поэтому вопрос, поставленный перед началом исследования, можно считать окончательно закрытым.

Список литературы:

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия: руководство. М.: Медицина, 1990. 384 с.
2. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина. 2002. 240 с.
3. Волков В. П. Естественные причины смерти больных шизофренией // Псих. здоровье. 2013. № 12. С. 52–57.
4. Волков В. П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы) // Психиат. психофармакотер. 2010. Т. 12, № 2. С. 41–45.
5. Волков В. П. Клиническая характеристика нейролептической кардиомиопатии. Актуальные проблемы терапевтической клиники: коллективная научная монография / под ред. В. П. Волкова. Новосибирск: СибАК, 2013. Гл. 4. С. 94–116.
6. 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. Гл. 3. С. 50–85.
7. Волков В. П. Морфологическая характеристика нейролептической кардиомиопатии // Врач. 2013. № 5. С. 86–88.
8. Волков В. П. Морфологические особенности нейролептической кардиомиопатии // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: международная заочная научная конференция (г. Челябинск, июнь 2012 г.). С. 33–36.
9. Волков В. П. Морфология миокарда в аспекте онтогенеза: морфометрическое исследование // Инновации в науке: сб. ст. по материалам L междунар. науч.–практ. конф. №10(47). Новосибирск: СибАК, 2015. С. 93–100.
10. Волков В. П. Морфометрические аспекты морфогенеза нейролептической кардиомиопатии // Рос. кард. журн. 2012. №3 (95). С. 68–73.
11. Волков В. П. Новый метод органометрии сердца // Параклинические дисциплины: новые методы и диагностические возможности: коллективная монография / под ред. В. П. Волкова. Новосибирск: СибАК, 2014. Гл. 4. С. 78–100.
12. Волков В. П. Соматическая патология и причины смерти при шизофрении // Журн. неврол. психиат. 2009. Т. 109, № 5. С. 14–19.

13. Гринхальт Т. Основы доказательной медицины. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 240 с.

14. Гуцол А. А., Кондратьев Б. Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. 136 с.

15. Елкин Н. И. К анатомии камер полости сердца человека: автореф. дисс. … канд. мед. наук. М., 1972. 25 с.

16. Клюшин Д. А., Петунин Ю. И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. М.: Диалектика, 2008. 315 с.

17. Рубанович А. В. Биостатистика. 7. Введение в метаанализ. Режим доступа: vigg.ru/fileadmin/user_upload/...ppt (дата обращения: 05.08.2014).

18. Шмуклер А. Б. Доказательные исследования в психиатрии: анализ практической значимости // Психиат. психофармакотер. 2012. Т. 14, № 5. С. 4–13.

19. Coulter D. M., Bate A., Meyboom R. H. B. et al. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. Br. Med. J. 2001. V. 322, pp. 1207–1209.

20. Cohen J., Cohen P., West S. G. et al. Applied multiple correlation/regression analysis for the behavioral sciences. Mahwah, NJ, Lawrence Erlbaum Associates, 2003. 736 p.

21. Buckley N. A., Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. Drug Saf. 2000, v. 23, pp. 215–228.

22. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences 2nd ed. Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum Associates, 1988, 567 p.

23. Cohen J. The cost of dichotomization. App. Psychol. Measurement 1983. v. 7, pp. 249–253.

24. Computation of effect sizes. Режим доступа: http://www.psychometrica.de/effect_size.html (дата обращения: 08.12.2015).

25. Hall S. How to calculate effect sizes. Режим доступа: http://www.ehow.com/how_5502737_calculate-effect-sizes.html (дата обращения: 08.08.2014).

26. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. Hum. Psychopharmacol, 2008, v. 23, Suppl. 1, pp. 3–14.

References:

1. Avtandilov G. G. Meditsinskaya morfometriya: rukovodstvo. Moscow, Meditsina, 1990, 384 p.

2. Avtandilov G. G. Osnovy kolichestvennoi patologicheskoi anatomii. Moscow, Meditsina, 2002, 240 p.

3. Volkov V. P. Estestvennye prichiny smerti bol'nykh shizofreniei. Psikh. Zdorovye, 2013, no. 12, pp. 52–57.

4. Volkov V. P. Kardiotoksichnost' fenotiazinovykh neiroleptikov (obzor literatury). Psikhiat. Psikhofarmakoter, 2010, v. 12, no. 2. pp. 41–45.

5. Volkov V. P. Klinicheskaya kharakteristika neirolepticheskoi kardiomiopatii. Aktual'nye problemy terapevticheskoi kliniki: kollektivnaya nauchnaya monografiya / pod red. V. P. Volkova, Novosibirsk, SibAK, 2013, Gl. 4, pp. 94–116.

6. Volkov V. P. Morfologicheskaya kharakteristika neirolepticheskoi kardiomiopatii. Aktualnye voprosy patologicheskoi anatomii i sudebnoi meditsiny: kollektivnaya nauchnaya monografiya / pod red. V. P. Volkova, Novosibirsk, SibAK, 2013, Gl. 3, pp. 50–85.

7. Volkov V. P. Morfologicheskaya kharakteristika neirolepticheskoi kardiomiopatii. Vrach, 2013, no. 5, pp. 86–88.

8. Volkov V. P. Morfologicheskie osobennosti neirolepticheskoi kardiomiopatii. Meditsina: vyzovy segodnyashnego dnya: mezhdunarodnaya zaochnaya nauchnaya konferentsiya (g. Chelyabinsk, iyun' 2012 g.), pp. 33–36.

9. Volkov V. P. Morfologiya miokarda v aspekte ontogeneza: morfometricheskoe issledovanie. Innovatsii v nauke: sb. st. po materialam L mezhdunar. nauch.-prakt. Konf, no. 10 (47). Novosibirsk, SibAK, 2015, pp. 93–100.

10. Volkov V. P. Morfometricheskie aspekty morfogeneza neirolepticheskoi kardiomiopatii. Ros. kard. Zhurn, 2012, no. 3 (95), pp. 68–73.

11. Volkov V. P. Novyi metod organometrii serdtsa. Paraklinicheskie distsipliny: novye metody i diagnosticheskie vozmozhnosti: kollektivnaya monografiya / pod red. V.P. Volkova, Novosibirsk, SibAK, 2014, Gl. 4, pp. 78–100.

12. Volkov V. P. Somaticheskaya patologiya i prichiny smerti pri shizofrenii. Zhurn. nevrol. Psikhiat, 2009, v. 109, no. 5, pp. 14–19.

13. Grinkhalt T. Osnovy dokazatel'noi meditsiny, Moscow, GEOTAR–MED, 2004, 240 p.

14. Gutsol A. A., Kondratev B. Yu. Prakticheskaya morfometriya organov i tkanei. Tomsk: Izd–vo Tomskogo un–ta, 1988. 136 p.

15. Elkin N. I. K anatomii kamer polosti serdtsa cheloveka: avtoref. diss. … kand. med. nauk. Moscow, 1972, 25 p.

16. Klyushin D. A., Petunin Yu. I. Dokazatel'naya meditsina. Primenenie statisticheskikh metodov. Moscow, Dialektika, 2008. 315 p.

17. Rubanovich A. V. Biostatistika. 7. Vvedenie v metaanaliz. Available at: vigg.ru/fileadmin/user_upload/...ppt, accessed 05.08.2014.

18. Shmukler A. B. Dokazatel'nye issledovaniya v psikhiatrii: analiz prakticheskoi znachimosti. Psikhiat. Psikhofarmakoter, 2012, v. 14, no. 5, pp. 4–13.

19. Coulter D. M., Bate A., Meyboom R. H. B. et al. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. Br. Med. J. 2001, v. 322, pp. 1207–1209.

20. Cohen J., Cohen P., West S. G. et al. Applied multiple correlation/regression analysis for the behavioral sciences. Mahwah, NJ, Lawrence Erlbaum Associates, 2003, 736 p.

21. Buckley N. A., Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. Drug Saf. 2000, v. 23, pp. 215–228.

22. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences 2nd ed. Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum Associates, 1988. 567 p.

23. Cohen J. The cost of dichotomization. App. Psychol. Measurement, 1983, v. 7, pp. 249–253.

24. Computation of effect sizes. Available at: http://www.psychometrica.de/effect_size.html, accessed 08.12.2015.

25. Hall S. How to calculate effect sizes. Available at: http://www.ehow.com/how_5502737_calculate-effect-sizes.html, accessed 08.08.2014.

26. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. Hum. Psychopharmacol, 2008, v. 23, Suppl. 1, pp. 3–14.

Работа поступила в редакцию 18.04.2016 г.

Принята к публикации 20.04.2016 г.