

Результаты длительной терапии оротатом магния у пациентов с пролапсом митрального клапана

Мартынов А. И., Акатова Е. В.*, Николин О. П.

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Цель. Оценить эффективность длительного применения оротата магния (Магнерота®) у пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК) в качестве патогенетической терапии.

Материал и методы. В течение 15 лет проводилось наблюдение 31 пациента с ПМК, регулярно принимающих Магнерот®, в дозе 1500 мг/сут. в течение всего периода наблюдения 3-месячными курсами 2 раза в год. Комплексное клиничко-инструментальное обследование проводилось всем пациентам и включало в себя клиническое обследование с использованием оригинальной клинической карты, эхокардиографию, проводимую в одно- и двухмерном режиме с синхронной записью электрокардиограммы (ЭКГ), ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях с оценкой по стандартным критериям, суточное мониторирование (СМ) ЭКГ, СМ артериального давления (АД), исследование variability ритма сердца.

Результаты. Выявлены особенности клинической картины, их взаимосвязь с фенотипической выраженностью дисплазии соединительной ткани, изменений ЭКГ, строения клапанного аппарата сердца, состояния вегетативного гомеостаза, изменения уровня и суточного профиля АД, тонуса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Отмечено достоверное уменьшение средней и максимальной частоты сер-

дечных сокращений, количества эпизодов тахикардии, продолжительности интервала QTc, частоты пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолы. Зафиксировано статистически достоверное снижение максимального систолического (САД) и диастолического (ДАД), гипертонической нагрузки АД и повышенной variability САД и ДАД. Данные ретроспективного анализа показали абсолютную нормализацию этих показателей у всех обследованных пациентов. Установлено уменьшение тонуса симпатического отдела ВНС. Число лиц с симпатикотонией сократилось в 2 раза, с ваготонией – возросло в 3 раза, а количество пациентов с равным тоном симпатического и парасимпатического отделов увеличилось в 5 раз.

Заключение. По всем анализируемым параметрам у половины больных с ПМК на фоне длительного применения Магнерота® выявлен значительный индекс эффективности терапии.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, дисплазия соединительной ткани, Магнерота®.

Поступила 02/05-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 30-35

Long-term magnesium orotate therapy in patients with mitral valve prolapse

Martynov A. I., Akatova E. V.*, Nikolin O. P.

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Aim. To assess the effectiveness of long-term treatment with magnesium orotate (Magnebot®), as a pathogenetic therapy, in patients with mitral valve prolapse (MVP).

Material and methods. In total, 31 MVP patients, administered Magnebot® (1500 mg/d) in three-month courses, twice a year, were followed up for 15 years. All patients underwent a complex clinical and instrumental examination which included clinical assessment, M-mode and B-mode echocardiography with simultaneous electrocardiography (ECG), standard 12-lead ECG at rest, 24-hour ECG monitoring, 24-hour blood pressure monitoring (BPM), and heart rate variability (HRV) assessment.

Results. The study identified the specifics of clinical features, their association with the degree of phenotypical manifestation of connective tissue dysplasia, ECG changes, heart valve structure, autonomic homeostasis, BP levels and circadian profile, and sympathetic and parasympathetic tone. There was a significant reduction in mean and maximal heart rate, the number of tachycardia episodes, QTc interval duration, as

well as the incidence of paroxysmal supraventricular tachycardia, supraventricular and ventricular extrasystolia. Maximal systolic and diastolic BP (SBP, DBP) levels, BP load, and initially increased SBP and DBP variability were significantly reduced. The retrospective analysis results showed a normalisation of the above-mentioned parameters in all participants. The sympathetic tone decreased, as demonstrated by a two-fold reduction in the number of patients with sympathicotonia, a three-fold increase in the number of participants with vagotonia, and a five-fold increase in the number of individuals with balanced sympathetic and parasympathetic tone.

Conclusion. One-half of the examined MVP patients, who were administered a long-term Magnebot® therapy, have demonstrated a significant improvement in the treatment effectiveness index.

Key words: mitral valve prolapse, connective tissue dysplasia, Magnebot®.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 30-35

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — генетически обусловленная аномалия соединительнотканного матрикса организма, приводящая к дисфункции различных органов и систем. Для ДСТ характерны распространенность в популяции, прогрессивность течения, полиорганность поражения, клинический полиморфизм [1, 2]. Выделяют дифференцированные и недифференцированные формы ДСТ. Чаще встречаются недифференцированные (несиндромные) формы ДСТ с мультифакториальными механизмами развития. В их возникновении играют роль, как мутации большого числа генов, так и воздействие разнообразных факторов внешней среды.

Вариантом недифференцированной формы ДСТ является пролапс митрального клапана (ПМК). Популяционная частота ПМК, в зависимости от метода обследования, используемых критериев диагностики и обследуемого контингента, колеблется от 1,8% до 38% [3, 4]. Существенное значение имеет высокая распространенность ПМК среди молодых лиц призывного, детородного, трудоспособного возрастов. Среди пациентов с ПМК преобладают женщины, особенно в возрасте 20-29 лет, у мужчин ПМК чаще отмечен в 30-39 лет.

Распространенность в популяции, многообразие возможных последствий и осложнений определяют актуальность своевременной диагностики и лечения недифференцированной ДСТ.

Внезапная смерть (ВС) является самым грозным осложнением ПМК, частота которой составляет 1,9:10 тыс. [3, 5]. В большинстве случаев ВС связана с предшествующей желудочковой тахикардией или с острой недостаточностью левого желудочка (ЛЖ) вследствие разрыва хорд [3]. К факторам риска (ФР) ВС при ПМК относят женский пол, гемодинамически значимую митральную регургитацию III-IV степени, удлинение интервала QT, нарушения реполяризации, эхокардиографические (ЭхоКГ)-критерии миксоматозной дегенерации створок МК, наличие в анамнезе синкопе, а также случаи ВС среди родственников [6-8].

Частота ишемического инсульта при ПМК составляет 2-5%, а транзиторные ишемические атаки выявляют у 20% пациентов с ПМК [6, 9]. Причиной неврологических осложнений при ПМК является тромбоэмболия с миксоматозно измененных створок МК, которая служит основой для формирования микро- и макротромбов и/или изменения системы гемостаза [10].

У 3,6-6,0% пациентов с ПМК развивается инфекционный эндокардит, наиболее вероятно, связанный с наличием миксоматозной дегенерации пролабирующих створок МК [6, 11].

Установлено, что выраженность клинической симптоматики у пациентов с ПМК зависит, помимо влияния дисфункции вегетативной нервной системы (ВНС), и от дефицита магния [7, 8]. Отмечено, что

дефицитом магния при ПМК обусловлены такие симптомы, как сердцебиение, боль в левой половине грудной клетки, парестезии и липотимия, поскольку их проявления значительно уменьшались после лечения препаратами магния [5, 9]. У этих лиц гипомagneмия играет важную этиопатогенетическую роль в развитии аритмий сердца, особенно желудочковых экстрасистол (ЖЭ) и удлинении интервала QT [4], нейропсихических нарушений, утомляемости, депрессии [12], низкой толерантности к физической и эмоциональной нагрузке [11], тромбоэмболических осложнений [6]. В литературе имеются сведения о том, что дефицит магния способствует повышению уровня катехоламинов плазмы крови [12].

В настоящее время содержание магния определяют в биологических жидкостях (кровь, моча) и в биопсийном материале — скелетной мускулатуре, волосах [9]. Термин гипомagneмия отражает уменьшение концентрации магния в плазме крови $< 0,7$ ммоль/л.

Материал и методы

В настоящем исследовании приняли участие 31 пациент с ПМК: 18 мужчин (средний возраст $39,4 \pm 0,9$) и 13 женщин (средний возраст $38,9 \pm 1,1$), у которых были выявлены изначально выраженные фенотипические нарушения ДСТ и регулярно принимавшие магния оротат (Магнерот®, ВЕРВАГ ФАРМА Гмбх и Ко. КГ, Германия) в течение 15 лет. Больные были обследованы в начале исследования и через 15 лет наблюдения. Пациенты получали Магнерот®, содержащие 500 мг оротата магния (32,8 мг элементарного Mg) в дозе 1500 мг/сут. (97,4 мг элементарного Mg) в течение всего периода наблюдения 2 раза в год (продолжительность курса 3 мес.). Другой постоянной кардиальной и метаболической терапии не получали.

Критерии включения: мужчины или женщины возрастом ≥ 18 лет, наличие МК.

Критерии исключения: гемодинамически значимый стеноз, искусственный сердечный клапан, наличие миксомы предсердий или левого тромба желудочка, активный эндокардит, длительная неконтролируемая гипертензия (АГ): систолическое артериальное давление (САД) ≥ 180 мм рт.ст. или диастолическое АД (ДАД) ≥ 100 мм рт.ст., анемия — гемоглобин (Hb) < 10 г/дл во время скринингового визита, значимые заболевания внутренних органов и щитовидной железы, беременность или кормление грудью, наличие ВИЧ-инфекции на момент скрининга, серьезное сопутствующее заболевание, при котором средняя продолжительность жизни составляет < 5 лет, лекарственная или алкогольная зависимость в течение 3 лет перед рандомизационным визитом, неспособность или нежелание соблюдать процедуры, связанные с участием в исследовании.

Исследование проводилось в ГКБ №40, являющейся клинической базой кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета МГМСУ.

Таблица 1

Динамика ЭхоКГ показателей у больных ПМК (% , $M \pm m$)

Показатели	До лечения	Через 15 лет
Наличие признаков ПМК, %	100	87,1
– глубина, мм	4,7±0,1	3,4±0,1*
– миксоматозная дегенерация	32,2	19,4
Регургитация, %		
– I ст.	25,8	16,1
– II ст.	6,5	0,0
Размер камер сердца:		
ЛП, см	3,1±0,1	2,9±0,1
ПП, см	2,2±0,1	2,2±0,1
ПЖ, см	2,5±0,0	2,5±0,1
КДР, см	4,7±0,1	4,8±0,1
КСР, см	2,7±0,1	2,8±0,1
КДО, см	101,6±4,3	106,5±3,5
КСО, см	31,2±1,6	31,6±1,4
Показатели центральной гемодинамики:		
УО, мл	72,1±3,4	75,8±3,1
МО, л/мин	5,6±0,3	5,7±0,2
СИ, л/мин	3,5±0,2	3,7±0,1
Сократительная способность миокарда:		
ФВ, %	70,5±1,2	68,8±1,1
ΔS , %	0,42±0,0	0,41±0,0

Примечание: * – $p < 0,05$; ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, УО – ударный объем, МО – минутный объем, СИ – сердечный индекс, ФВ – фракция выброса, ΔS – показатель, характеризующий состояние сократительной способности миокарда.

Таблица 2

Динамика показателей СМ ЭКГ ($M \pm m$, %)

Показатели	До лечения	Через 15 лет
ЧСС, уд/мин:		
средняя	79,4±1,2	71,0±0,4*
минимальная	51,0±1,0	54,9±0,9
максимальная	146,9±2,7	108,7±2,1*
Количество эпизодов брадикардии	786,4±74,2	675,1±40,4
Количество эпизодов тахикардии	1064,52±101,6	367,7±27,5*
НЖЭ	37,6±13,7	10,3±3,4*
ЖЭ	1234,3±498,1	465,3±98,4*
ПНЖТ, %	35,5	0,0*
Миграция водителя ритма, %	35,5	12,9*
Синусовая аритмия, %	83,9	29,0*
Синдром тахи-брадикардии, %	19,4	9,7
Дисфункция синусового узла, %	9,7	0,0
СРРЖ, %	32,2	0,0*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Для исследования фенотипа применяли специальную фенотипическую карту Glesby MJ, в авторской модификации, включающую следующие признаки:

- тип конституции (нормо-, гипер- и астенический) определяли в соответствии с рекомендациями М. Г. Черноруцкого;
- растяжимость кожи считали повышенной, если величина кожной складки над наружными концами ключиц была не менее 3 см;
- миопия;

– воронкообразная деформация грудной клетки;

– сколиоз;

– поперечное плоскостопие;

– продольное плоскостопие диагностировали по Фридлянду с помощью расчета подометрического индекса – высота свода стопы/длина стопы, умноженное на 100. Высоту свода стопы измеряли от пола до верхней поверхности ладьевидной кости, длину стопы – от кончика I пальца до задней поверхности пятки. За норму принимали

Таблица 3

Динамика показателей СМ АД ($M \pm m, \%$)

Показатели	До лечения	Через 15 лет
Максимальное АД (мм рт.ст.)		
САД	153,43 \pm 3,4	115,4 \pm 6,5*
ДАД	106,6 \pm 2,8	72,4 \pm 2,1*
Среднее АД (мм рт.ст.)		
САД	116,3 \pm 1,2	111,8 \pm 4,6
ДАД	71,5 \pm 1,1	70,1 \pm 1,6
Минимальное АД (мм рт.ст.)		
САД	88,6 \pm 1,3	101,1 \pm 1,8
ДАД	47,6 \pm 1,0	60,4 \pm 2,1
Гипертоническая нагрузка % $M \pm m$		
САД	6,8 \pm 1,7	4,2 \pm 1,3*
ДАД	6,5 \pm 1,0	4,0 \pm 1,1*
Степень ночного снижения АД % $M \pm m$		
САД	12,9 \pm 1,0	14,3 \pm 3,2
ДАД	19,5 \pm 1,5	16,5 \pm 2,1
Вар. АД % САД		
– нормальная	80,0	100*
– повышенная	20,0	0,0*
ДАД		
– нормальная	64,0	100*
– повышенная	36,0	0,0*

Примечание: * – $p < 0,05$.

подометрический индекс, = 29-31. При индексе < 29 констатировали наличие продольного плоскостопия;

- признак большого пальца считали положительным, если его дистальная фаланга смещалась за ульнарный край ладони;
- признак запястья был положителен, если дистальные фаланги I и V пальцев частично перекрещивались при обхвате запястья противоположной руки;
- гипермобильность суставов определяли по методу Carter C. и Wilkinson J. в модификации Beighton P. Учитывали объем движений в баллах для следующих суставов: переразгибание V пястно-фалангового сустава на 90° (по 1 баллу для каждой руки), приведение большого пальца к предплечью (по 1 баллу для каждой руки), переразгибание локтевых и коленных суставов на 10° больше допустимых (также по 1 баллу для каждого сустава правой и левой конечностей) и свободное касание ладонями пола при разогнутых коленных суставах (1 балл). За норму для локтевого и коленного сустава принимали угол разгибания = 180°. При сумме баллов ≥ 3 констатировали наличие у больного синдрома гипермобильности.

По количеству фенотипических маркеров “слабости” соединительной ткани у одного обследуемого выделено 3 степени (ст.) фенотипической выраженности ДСТ. При наличии от 1 до 3 фенотипических признаков констатировали минимальную ст., от 4 до 6 – среднюю ст. и от 7 до 10 маркеров – максимальную ст. выраженности ДСТ.

Комплексное клинико-инструментальное обследование проводилось всем пациентам и включало в себя: клиническое обследование с использованием

оригинальной клинической карты; ЭхоКГ проводимую в одно- и двухмерном режимах с синхронной записью электрокардиограммы (ЭКГ); ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях с оценкой по стандартным критериям; суточное мониторирование (СМ) ЭКГ; СМ АД; исследование вариабельности ритма сердца (ВРС). По шкале “Общее клиническое впечатление” (Clinical Global Impression) определяли общетерапевтический индекс эффективности лечения. Эффективность фармакотерапии у каждого пациента оценивали как клинически значимую при уменьшении ст. тяжести (в баллах) анализируемых параметров на $\geq 50\%$ от исходного уровня.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли после создания компьютерных баз данных с помощью программы «Microsoft Office Exele 2007». Для статистического анализа данных использовали пакет программ «Biostat 4.0» и «Microsoft Office Exele 2007». Для проверки гипотезы о нормальном распределении – показатели медианы, моды, асимметрии и эксцесса.

Результаты и обсуждение

При изучении клинической картины на фоне лечения в результате длительного наблюдения отмечена четкая положительная динамика, проявляющаяся в улучшении как общего состояния и самочувствия, так и в изменении конкретных симптомов и синдромов, подтвержденном различными субъективными и объективными показателями.

Одной из частых жалоб, причиняющих массу неудобств и вызывающих серьезную озабоченность пациентов, является кардиалгия, которая имеет самые разнообразные формы и продолжительность. После терапии количество больных с кардиалгиями уменьшилось более чем в 3 раза, с 96,8% до 32,2%,

причем, с колющими болями в левой половине грудной клетки в ~ 3 раза, с 58,1% до 22,6%. Установлено достоверное уменьшение числа лиц с частыми кардиалгиями. Также отмечено достоверное уменьшение частоты всех клинических симптомов синдрома вегетативной дисфункции, в т.ч. вегетативных кризов, в 2,5 раза с 64,5% до 25,8%.

Достоверно уменьшилась частота и ст. тяжести всех сосудистых нарушений — утренней головной боли с 48,4% до 12,9%, липотимии — с 64,5% до 29,0%, мигрени и головной боли напряжения — с 25,8% до 0,0% и с 71,0% до 32,2%, соответственно, сосудистых нарушений в конечностях — с 83,9% до 45,2% и головокружений — с 77,4% до 45,2%. Клинически значимое улучшение выраженности синдрома сосудистых нарушений отмечено у 67,7% больных ПМК. Синкопальные состояния были представлены обмороками с нейрогенным и ортостатическим механизмами, причем, последние диагностированы в 1,5 раза реже. После обследования ортостатические и нейрогенные синкопе определялись с такой же частотой, как и до лечения. Достоверно уменьшилась после терапии тяжесть сосудистых нарушений. Если до лечения легкая, средняя и тяжелая ст. были диагностированы у 32,2%, 58,1% и 9,7% лиц, соответственно, то после лечения в 16,1% случаев сосудистые нарушения отсутствовали, в 3 раза увеличилось число лиц с легкой ст. тяжести, а тяжелая ст. не выявлена.

Наиболее значимыми, определяющими особенностями клинической картины у лиц с ПМК, были следующие 4 синдрома: вегетативная дистония, сосудистые нарушения, геморрагические и психопатологические расстройства. Оценивая тяжесть клинической картины после лечения, следует отметить достоверное снижение ст. ее тяжести. Число лиц с легкой ст. тяжести увеличилось в 7 раз, а тяжелая ст. не выявлена ни у одного пациента.

Клинически значимая эффективность терапии в плане клинической картины в целом отмечена у 67,7% больных, эффективность, которая часто соответствует клинически значимому улучшению — у 32,3% больных. Таким образом, оценивая влияние терапии препаратами магния на симптоматику и ст. тяжести всех клинических проявлений у больных ПМК с выраженными фенотипическими признаками, необходимо подчеркнуть достоверное улучшение общего состояния пациентов и уменьшение частоты и ст. тяжести всех клинических синдромов и симптомов заболевания. Клинически значимая эффективность применения оротата магния зафиксирована у 67,7% пациентов.

При ЭхоКГ у 80,7% человек обнаружена 1-я ст., у 19,3% — 2-я ст. пролабирования (таблица 1). Глубина пролабирования створок МК составила $4,7 \pm 0,1$ мм, количество лиц с миксоматозной

дегенерацией створок МК — 32,2%. После терапии Магнеротом® отмечено достоверное уменьшение глубины пролабирования ($3,4 \pm 0,1$ мм) и ст. митральной регургитации. Число лиц с регургитацией I ст. уменьшилось с 25,8% до 16,1%, II ст. — с 6,5% до 0%. Также уменьшился размер левого предсердия (ЛП), исходно размеры которого не превышали норму, с $3,1 \pm 0,1$ см до $2,9 \pm 0,1$ см. Миксоматозная дегенерация пролабирующих створок МК выявлена изначально у 32,2%, а после применения Магнерота® — у 19,4%, т.е. число лиц с миксоматозной дегенерацией уменьшилось на 13%.

После терапии у пациентов отмечено достоверное уменьшение средней и максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), количества эпизодов тахикардии и частоты пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (ПНЖТ), наджелудочковой экстрасистолии (НЖЭ), ЖЭ и синдрома ранней реполяризации желудочков (СРРЖ) в течение суток (таблица 2).

У больных ПМК после лечения отмечено также достоверное уменьшение максимального САД и ДАД, гипертонической нагрузки АД и повышенной вариабельности (Var.) САД и ДАД за сут. (таблица 3). После регулярного приема Магнерота® выявлено отсутствие больных АГ и с нарушениями суточного профиля АД.

Побочные явления Магнерота® отсутствовали. Индекс эффективности соответствовал терапевтическому действию, который оценивали по 4 балльной системе: 1 — (значительный индекс эффективности) означал полную или почти полную редукцию симптоматики, 2 — (средний индекс эффективности) — частичная редукция симптомов, 3 — (минимальный индекс эффективности) — незначительное улучшение, 4 — без изменений или ухудшение.

Установлено, что полное или почти полное исчезновение симптомов заболевания (значительный индекс эффективности) имело место в 51,6% случаев, частичное (средний индекс эффективности) — в 35,5% и незначительное улучшение (минимальный индекс эффективности) — в 12,9%.

Заключение

В результате проведенного обследования, после длительного регулярного приема Магнерота® можно сделать заключение о высокой эффективности препарата в отношении большинства клинических проявлений у больных ПМК. Оценивая влияние терапии препаратами магния на симптоматику и степень тяжести всех клинических проявлений у больных ПМК с выраженными фенотипическими признаками, необходимо подчеркнуть достоверное улучшение общего состояния пациентов и уменьшение частоты и степени тяжести всех клинических

синдромов и симптомов заболевания. Клинически значимая эффективность применения оротата магния зафиксирована у 67,7% пациентов.

У больных ПМК, регулярно принимавших магния оротат в течение длительного периода — 15 лет, установлена достоверная положительная динамика в изменениях параметров ЭхоКГ, что свидетельствует о положительном влиянии магния на диспластические изменения и на улучшение состояния биоэлектрической активности сердца. У всех

обследованных пациентов отмечалась достоверная динамика уменьшения АД, а также выравнивание тонуса ВНС с улучшением показателей качества жизни.

Данные 15-летнего наблюдения показали, что изменения АД и дисфункция тонуса ВНС пациентов обусловлены функциональным характером этих нарушений, без прямой связи с морфологическими особенностями и коморбидными состояниями у больных ПМК.

Литература

1. Martynov A.I., Stepura O.B., Ostroumova O.D., et al. Prolapse of the mitralny valve. Part II. Violations of a rhythm and psychological status. //Cardiology; 1998. (38): 74-81. Russian (Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Пропалс митрального клапана. Часть II. Нарушения ритма и психологический статус. Кардиология 1998; 38: 74–81).
2. Storozhakov G.I., Vereschagin G.S., Malyshev N.V. Stratification of risk and a choice of clinical tactics at patients with a prolapse of the mitralny valve. Heart Failure 2001; 6: 287-90. Russian (Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана. Сердечная недостаточность 2001; 6: 287–90).
3. Forster O.V., Schwarz Yu.G. Whether there is an interrelation between degree of a displaziya of a connecting fabric, the emotional status and fibrillation of auricles for patients with an ischemic illness? Messenger of an aritmologiya. 2003; (33): 18-21. Russian (Форстер О.В., Шварц Ю.Г. Имеется ли взаимосвязь между степенью дисплазии соединительной ткани, эмоциональным статусом и фибрилляцией предсердий у больных ишемической болезнью? Вест аритмол 2003; 33: 18–21).
4. Yakovlev V.M., Karpov R.S., Gasanenko L.N. Prolapse of the mitralny valve (etiology, pathogenesis, clinic, treatment). Tomsk: Publishing house of Tomsk university 2005; 187. Russian (Яковлев В. М., Карпов Р. С., Гасаненко Л. Н. Пропалс митрального клапана (этиология, патогенез, клиника, лечение). – Томск: Изд-во Томского университета 2005; 187).
5. Cole WG, Chan D, Hickey AJ. Collagen composition of normal and myxomatous human mitral heart valves. Biochem J 1996; 219 (2): 451–60.
6. Boudoulas H, Schaal SE, Stang JM, et al. Mitral valve prolapse: cardiac arrest with long-term survival. Int J Cardiol 1999; 26 (1): 37–44.
7. Durlach J, Luftalla G, Poenaru S, et al. Latent tetany and mitral valve prolapse due to chronic primary magnesium deficit. 1-st Eur Congress Magnesium. Lisabon 1993; 102–12.
8. Reba A, Lutfalla G, Darlu P. Magnesium et syndrom de Barlov. Inform Cardiol 1998; 12 (6): 511–8.
9. Whang R, Hampton EM, Whang DD. Magnesium homeostasis and clinical disorders of magnesium deficiency. Ann Pharmacother 1994; 28 (2): 220–6.
10. Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: bases of knowledge. New technologies of diagnostics and correction of deficiency of magnesium. M: RSTs Institute of microcells, UNESCO. 2006: 176. Russian (Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. Новые технологии диагностики и коррекции дефицита магния. М.: РСЦ Институт микроэлементов, ЮНЕСКО 2006; 176).
11. Basso C, Thiene G, Corrado D, et al. Juvenile sudden death by cardiovascular disease. Eur Heart J 2003; 14: 165–72.
12. Cohen L, Bittermann H, Grenadier E, et al. Idiopathic magnesium deficiency in mitral valve prolapse. Am J Cardiol 1996; 57 (6): 486–7.