

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ МОНОТЕРАПИИ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ МАГНИЯ И β -АДРЕНОБЛОКАТОРОМ НА ТЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ПРОЛАПСА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА

Э.Г. Нуртдинова, А.Н. Закирова, Т.Б. Хайретдинова

Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа

Сравнительное влияние монотерапии и комбинированной терапии препаратом магния и β -адреноблокатором на течение первичного пролапса митрального клапана с нарушениями ритма сердца

Э.Г. Нуртдинова, А.Н. Закирова, Т.Б. Хайретдинова

Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа

Цель. Сравнить влияние моно- и комбинированной терапии препаратом магния и β -адреноблокатором на течение первичного пролапса митрального клапана (ПМК) с нарушениями ритма сердца.

Материал и методы. Наблюдался 71 больной с первичным ПМК 1-2 степени с нарушениями ритма сердца. Пациенты были разделены на 3 группы: I группа (25 человек) - получала монотерапию оротатом магния в дозе 1-3 г. в сутки; II группа (28 человек) - комбинированную терапию оротатом магния и бетаксололом. Пациенты контрольной группы (18 человек) терапию не получали. Исходно и через 12 недель наблюдения всем пациентам проводилась электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), оценка вегетативного баланса с помощью вопросника А.М. Вейна.

Результаты. Через 12 недель терапии отмечена положительная динамика проявлений ПМК в I и II группах: значимое уменьшение тяжести синдрома вегетативной дистонии, положительная динамика ЭКГ, снижение суточного количества экстрасистол, уменьшение степени пролапса, снижение объема митральной регургитации и объема левого предсердия. Более существенные гемодинамические эффекты установлены в группе больных, получавших комбинированную терапию.

Заключение. Установлено преимущество комбинированной терапии, которая продемонстрировала значимый эффект в отношении уменьшения суточного количества экстрасистол, контроля частоты сердечных сокращений, уменьшения признаков вегетативной дисфункции, нормализации внутрисердечной гемодинамики.

Ключевые слова: первичный пролапс митрального клапана, нарушения ритма сердца, оротат магния, бетаксолол.

РФК 2007;3:22-26

Comparative effects of monotherapy with magnesium and combined therapy with magnesium and β -blocker on primary mitral valve prolapse with heart rhythm disorders

E.G. Nurtdinova, A.N. Zakirova, T.B. Khairtdinova

Bashkir State Medical University, Ufa

Aim. To compare effects of monotherapy with magnesium and combined therapy with magnesium and β -blocker on primary mitral valve prolapse (MVP) with heart rhythm disorders.

Material and methods. 71 patients with primary MVP 1-2 degree and heart rhythm disorders were involved in the study. The patients were split into three groups. Group I (25 persons) received monotherapy with magnesium orotate at a dose of 1-3 g per day; group II (28 persons) received combined therapy with magnesium orotate and betaxolol. The control group (18 persons) received no therapy. Initially and after 12 weeks of observation all the patients underwent electrocardiography (ECG), ECG-Holter monitoring, echocardiography and autonomic balance assessment by A.M. Vein's questionnaire.

Results. In 12 weeks of treatment groups I and II showed positive dynamics in the MVP manifestations, including significant reduction in severity of the autonomic dysfunction syndrome, ECG positive dynamics, antiarrhythmic effect, decrease in the degree of prolapse, diminution of mitral regurgitation and left auricle volumes. More substantial hemodynamic effects were found in the group of patients who received combination therapy.

Conclusion. Combined therapy has proven advantages in comparison with magnesium monotherapy in terms of daily quantity of extrasystoles, reduction in heart rate, decrease in autonomic dysfunction and normalization of intracardiac hemodynamics.

Key words: primary mitral valve prolapse, heart rhythm disorders, magnesium orotate, betaxolol.

Rational Pharmacother Card. 2007; 3:22-26

Среди соединительнотканых дисплазий сердца центральное место по частоте выявления и клинической значимости занимает пролапс митрального клапана (ПМК). ПМК – наиболее распространенная форма нарушения структуры и функции клапанного аппарата сердца, характеризующаяся систолическим провисанием одной или обеих митральных створок в полость левого предсердия (ЛП) [3].

В связи с широким внедрением в практику эхокардиографического исследования эта патология стала доступной для надежной диагностики, в том числе для вы-

явления форм, не проявляющихся аускультативно. Распространенность ПМК среди населения разных стран, включая Россию, колеблется в пределах 3-10% и обнаруживается при вскрытии у 1-8% умерших. Распространенность этой патологии существенно изменяется с возрастом. Значительно чаще ПМК выявляется у детей и подростков [8]. Во взрослой популяции первичный ПМК чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Максимальная частота ПМК отмечается у женщин в возрасте 20-29 лет и у мужчин 30-39 лет [13, 14].

Не менее важен социальный характер проблемы, по-

сколькo ПМК чаще диагностируют у молодых, то есть у лиц трудоспособного, призывного и детородного возраста.

В отношении патогенеза первичного ПМК многие исследователи этой проблемы отводят ведущую роль дисфункции вегетативной нервной системы [9, 11]. Некоторые авторы отмечают повышение активности симпатической нервной системы, о чем свидетельствует увеличение содержания в крови катехоламинов у лиц с ПМК по сравнению со здоровыми людьми [9]. В ряде работ отмечено повышение тонуса парасимпатического отдела нервной системы при ПМК. Так, С. Coghlan и соавт. установили вагусный тип вегетативной дисфункции у 33 %, гиперadreнергический – у 10 % и смешанный – у 57 % лиц с ПМК [10].

В качестве патогенетической терапии могут использоваться β -адреноблокаторы и препараты магния. Применение этих средств позволяет уменьшить проявления вегетативной дисфункции и замедлить прогрессирование миксоматозной дегенерации створок митрального клапана, что приводит к снижению риска возможных осложнений. В настоящее время β -адреноблокаторы широко применяются для лечения наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма, так как они не имеют проаритмического действия, характерного для большинства специфических антиаритмических препаратов. Предпочтение отдается кардиоселективным β -адреноблокаторам с длительным периодом полувыведения, что позволяет снизить количество нежелательных эффектов и повысить приверженность пациентов лечению. Препарат бетаксолол соответствует этим требованиям, кроме того, его липофильность позволяет ему проникать через гематоэнцефалический барьер и повышать тонус блуждающего нерва.

В ряде исследований показана возможность уменьшения клинических проявлений и ультразвуковых изменений у больных ПМК при лечении препаратами магния [2, 6, 12].

Однако в вопросах тактики ведения и лечения пациентов с ПМК пока нет единого подхода, так как в настоящее время не установлены точные данные об этиологии и патогенезе этой патологии. Поэтому медикаментозная терапия носит, как правило, симптоматический характер, а методы патогенетического лечения до конца не разработаны.

Цель исследования – сравнить влияние монотерапии препаратом магния и комбинированной терапии препаратом магния и β -адреноблокатором на течение первичного ПМК с нарушениями ритма сердца.

Материал и методы

В исследование включен 71 пациент (48 мужчин и 23 женщины, средний возраст $25,9 \pm 0,8$ лет) с первичным ПМК 1-2 степени и различными нарушениями рит-

ма сердца. Нарушения ритма проявлялись в виде синусовой тахикардии, клинически значимой наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии (более 100 экстрасистол в сутки), миграции наджелудочкового водителя ритма, эктопического предсердного ритма.

Для подтверждения диагноза первичного ПМК у всех обследуемых проведено тщательное изучение жалоб, анамнеза и данных комплексного клинико-инструментального исследования, после чего были исключены другие заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, ревматизм, миокардит, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, травмы). Кроме того, у 56 % пациентов выявлялись признаки миксоматозной дегенерации створок, являющейся морфологическим субстратом и основным маркером первичного ПМК.

В зависимости от проводимой терапии пациенты с ПМК были рандомизированы конвертным методом на 3 группы: В 1-ю группу включены 25 больных, получавших оротат магния (Магнерот, W RWAG PHARMA GmbH & Co.) в дозе 3 г в сутки в первую неделю и 1 г в сутки в течение последующих недель; во 2-ю группу включены 28 пациентов, применявших в лечении тот же препарат в сочетании с бетаксололом (Локрен, Sanoofi-Aventis) в дозе 10-20 мг в сутки однократно. Длительность терапии составила 12 недель. В контрольную группу (18 человек) включены пациенты, отказавшиеся принимать препараты, но согласившиеся пройти повторное обследование через 12 недель. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и клинико-гемодинамической характеристике. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Исходно и через 12 недель наблюдения всем пациентам проводились следующие исследования: электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ). Для диагностики вегетативных расстройств использовали вопросник А.М.Вейна [1]. Степень выраженности симптомов вегетативной дистонии оценивалась в баллах. Наличие синдрома вегетативной дистонии диагностировали при сумме баллов, превышающей 15.

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось с помощью системы Cardiosoft Holter System в течение 24 ч. Анализировалась частота сердечных сокращений (ЧСС), количество эпизодов тахикардии и брадикардии, нарушения ритма и проводимости. Одновременно проводился анализ вариабельности ритма сердца. Оценивались показатели временного анализа изменчивости интервалов RR.

Эхокардиографическое исследование проводилось по общепринятой методике в одно- и двумерном режиме на аппарате SONOS-2500 (фирма "Hewlett Packard", США) датчиком 3,5 МГц. ПМК диагностировали при наличии систолического провисания одной

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=28)	Контроль (n=18)
Возраст, лет	26,1±1,6	26,0±1,3	25,6±1,5
Мужчины/Женщины	16/9	19/9	13/5
ПМК I степень, %	72,0	78,6	77,8
II степень, %	28,0	21,4	22,2
глубина пролабирования, мм	4,7±0,3	4,4±0,2	4,5±0,3
Митральная регургитация, %			
I степень	48,0	39,3	55,6
II степень	36,0	50,0	33,3
III степень	16,0	10,7	11,1
Наличие миксоматозной дегенерации створок, %	52,0	46,4	44,4

или обеих створок митрального клапана в систолу в полость ЛП на 3 мм и более, подтвержденное в 2-х эхокардиографических позициях: апикальной четырехкамерной и парастернальной по длинной оси.

I степень ПМК констатировали при пролабировании створки клапана на 3-5 мм, при ее пролабировании на 6-9 мм – II степень. [5]. Миксоматозную дегенерацию створок диагностировали по критериям, описанным Т.Такамото и соавт. [16]. Объем ЛП определялся в двумерном режиме методом дисков во взаимно перпендикулярных проекциях [7].

Полученные результаты были обработаны на персональном компьютере методами математической статистики с вычислением средней арифметической, стандартного отклонения и ошибки средней арифметической с помощью программы STATISTICA 6.0. В связи с отклонением распределения признаков от нормального значимость различий групповых средних оценивали непараметрическими методами: внутри групп – по критерию Вилкоксона, между группами – по критерию Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходно исследуемые функциональные параметры у пациентов всех групп были сопоставимы. Длительное применение β -адреноблокатора бетаксолола и орота магния в течение 12 недель способствовало значимому уменьшению тяжести синдрома вегетативной дистонии по сравнению с исходными данными (табл. 2).

Положительная динамика в течении заболевания на фоне лечения проявлялась уменьшением жалоб на боли в области сердца в группах лечения на 28,0 и 30,6 % соответственно ($p < 0,05$), сердцебиение и перебои в работе сердца – на 32 % в 1-й группе и 35,7 % во 2-й ($p < 0,05$), головные боли – на 28 % в 1-й группе и 28,6 % во 2-й группе ($p < 0,05$). Следует отметить, что во 2-й группе значительно снизились частота дыхательных расстройств (на 25 %, $p < 0,05$) и количество вегетативных кризов на 21,4 % ($p < 0,05$). У больных с ПМК, получавших терапию только оротатом магния, этих изменений не наблюдалось. У больных, не получавших лечения, влияния на частоту вегетативных нарушений не установлено.

В процессе длительной терапии у больных ПМК отмечена положительная динамика ЭКГ. Восстановился синусовый ритм у больных 2-й группы (при исходном предсердном ритме и миграции наджелудочкового водителя ритма) в 35,7 % случаев ($p < 0,05$), у пациентов 1-й и 2-й групп нормализовались ранее зарегистрированные изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ (24,6 и 53,4 %; $p < 0,05$).

По данным Холтеровского мониторирования ЭКГ (табл. 3) установлено значимое снижение средней ЧСС по сравнению с исходными данными у больных, получавших комбинированную терапию. В группе монотерапии отмечалась лишь тенденция к урежению ритма, а в контрольной группе существенных изменений ЧСС не произошло.

У больных с ПМК, пролеченных бетаксололом и оро-

Таблица 2. Влияние терапии на выраженность синдрома вегетативной дистонии

Показатель	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=28)		Контроль (n=18)	
	исходно	12 нед	исходно	12 нед	исходно	12 нед
Сумма баллов по опроснику Вейна ($M \pm m$)	27,5±1,8	21,4±1,7*	31,4±1,4	24,5±1,6*	29,5±1,8	28,8±1,7
* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными						

Таблица 3. Сравнительная характеристика влияния монотерапии и комбинированной терапии на суточное количество эктопических комплексов ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=28)		Контроль (n=18)	
	исходно	12 нед	исходно	12 нед	исходно	12 нед
Средняя ЧСС, уд/мин	88,6 $\pm$ 3,0	83,8 $\pm$ 2,4	85,7 $\pm$ 2,4	74,4 $\pm$ 1,9 ^{abc}	82,7 $\pm$ 3,4	80,5 $\pm$ 3,4
Миграция наджелудочкового водителя ритма, компл. в сут.	68,5 $\pm$ 16,3	65,3 $\pm$ 15,8	72,4 $\pm$ 13,5	73,5 $\pm$ 13,8	66,5 $\pm$ 14,5	64,2 $\pm$ 14,2
Наджелудочковые экстрасистолы, n	272,2 $\pm$ 33,4	248,3 $\pm$ 28,1	258,0 $\pm$ 64,6	195,5 $\pm$ 51,7 ^{abc}	266,9 $\pm$ 109,6	254,5 $\pm$ 101,1
Желудочковые экстрасистолы, n	258,8 $\pm$ 38,4	227,8 $\pm$ 33,8 ^a	291,2 $\pm$ 81,2	218,0 $\pm$ 64,1 ^{ab}	255,8 $\pm$ 70,6	248,4 $\pm$ 71,3
Значимость различий с исходными данными (a), с контрольной группой (b) и между группами лечения (c) при p<0,05						

татом магния, отмечался более выраженный эффект в отношении уменьшения суточного количества наджелудочковых экстрасистол на 24,2% ($p<0,05$), желудочковых экстрасистол на 25,1% ($p<0,05$). У больных, получавших только оротат магния, значимо сократилось только количество желудочковых экстрасистол (на 12,3%; $p<0,05$), а в отношении других нарушений ритма сердца эти изменения носили характер тенденций. В контрольной группе существенных изменений не произошло.

При анализе вариабельности ритма сердца исходно во всех группах отмечались увеличение суточной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы в дневное время и снижение парасимпатических влияний на ритм сердца в ночное время. Через 12 недель произошло значимое увеличение показателей в группах лечения: pNN50 на 7 и 9 % соответственно ($p<0,05$), rMSSD на 23 и 26 % ($p<0,05$), SDNN на 18,2 и 21,4 мс ($p<0,05$). Статистических различий между данными в группах лечения не было. В контрольной группе значимых изменений не зарегистрировано.

Таким образом, в результате лечения произошло снижение активности симпатической нервной системы и усиление парасимпатических влияний, что более благоприятно при наличии нарушений ритма. Так, некоторыми авторами установлена зависимость частоты же-

лудочковой аритмии от повышения тонуса симпатической нервной системы [15].

В ряде работ при гистологическом исследовании установлено неравномерное распределение в сердце рецепторов вегетативной нервной системы, что приводит к электрической нестабильности миокарда и развитию аритмий [1,4]. Кроме того, по мнению некоторых исследователей, в возникновении желудочковых нарушений ритма при первичном ПМК большую роль играет дефицит магния [12,17]. В нашей работе лечение препаратом магния как в виде монотерапии, так и в комбинации с β -адреноблокатором было особенно эффективно в отношении желудочковой экстрасистолы, что позволяет сделать вывод о возможной магниезависимости этого вида нарушений ритма и о вкладе гиперсимпатикотонии в ее возникновение.

При эхокардиографическом исследовании установлено (табл. 4), что после 12-недельной терапии признаки ПМК не выявлены у 18,8 % пациентов 1-й группы и в 28,7% случаев во 2-й группе. В то же время важно отметить, что значимое уменьшение глубины пролабирования створок по сравнению с исходными данными и данными контрольной группы наблюдалось в обеих группах лечения: в среднем на 1,1 мм в 1-й группе и на 1,4 мм во 2-й ($p<0,05$). В контрольной группе у больных, не получавших терапии, значимых изменений на ЭхоКГ не выявлено.

Таблица 4. Динамика показателей ЭхоКГ в группах лечения и контрольной группе ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=28)		Контроль (n=18)	
	исходно	12 нед	исходно	12 нед	исходно	12 нед
Глубина пролабирования, мм	4,7 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,3 ^{ab}	4,4 $\pm$ 0,2	3,0 $\pm$ 0,2 ^{ab}	4,5 $\pm$ 0,3	4,4 $\pm$ 0,4
Переднезадний размер ЛП, мм	35,0 $\pm$ 1,0	33,0 $\pm$ 1,0	33,9 $\pm$ 0,8	30,0 $\pm$ 0,6	35,0 $\pm$ 0,8	34,8 $\pm$ 0,8
Верхненижний размер ЛП, мм	46,2 $\pm$ 1,0	45,1 $\pm$ 1,0	44,8 $\pm$ 1,1	43,1 $\pm$ 1,0	44,0 $\pm$ 1,7	44,1 $\pm$ 1,7
Медиолатеральный размер ЛП, мм	32,0 $\pm$ 1,0	31,2 $\pm$ 1,0	31,5 $\pm$ 0,7	30,2 $\pm$ 0,6	31,0 $\pm$ 0,7	30,5 $\pm$ 0,7
Объем левого предсердия, мл	37,5 $\pm$ 2,4	36,1 $\pm$ 2,1	36,4 $\pm$ 2,2	34,2 $\pm$ 2,1 ^{ab}	35,9 $\pm$ 2,0	35,6 $\pm$ 1,9
Объем митральной регургитации, мл	6,1 $\pm$ 1,3	5,4 $\pm$ 1,2	6,6 $\pm$ 1,0	5,2 $\pm$ 0,9 ^{abc}	6,3 $\pm$ 0,9	6,1 $\pm$ 0,9
Значимость различий с исходными данными (a), с контрольной группой (b) и между группами лечения (c) при p<0,05						

Следует отметить, что статистически значимого изменения размеров ЛП во всех группах не наблюдалось, однако нами установлено, что у больных с ПМК на фоне комбинированной терапии оротатом магния и бетаксололом наблюдалось значимое снижение объема ЛП (на 2,2 мл) и объема митральной регургитации (на 1,4 мл) по сравнению с исходными данными, данными группы монотерапии и контрольной группы ($p < 0,05$). В группе монотерапии оротатом магния отмечено сокращение объемов ЛП и митральной регургитации, но различия не были статистически значимыми. В контрольной группе существенной динамики параметров ЭхоКГ не наблюдалось.

В нашем исследовании средние значения размеров ЛП и объема митральной регургитации не выходили за пределы нормальных значений. Однако мы сочли возможным оценить эти показатели в динамике как позитивные, принимая во внимание возможность прогрессирования недостаточности митрального клапана. Имеются данные о том, что выраженность миксоматозной дегенерации клапанных створок и связанная с ней степень митральной регургитации нарастают с течением времени [3].

Переносимость терапии оротатом магния была хорошей, побочных действий препарата не отмечалось. При длительной терапии бетаксололом у 2 пациентов отмечалась брадикардия менее 50 уд/мин, после снижения дозы ЧСС достигла 60 уд/мин.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о выраженной эффективности и хорошей переносимости 12-недельной терапии бетаксололом и оротатом магния больных с первичным ПМК с различными нарушениями ритма сердца. При этом отмечено преимущество комбинированной терапии, которая продемонстрировала значимый эффект в отношении уменьшения суточного количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, контроля ЧСС, уменьшения признаков вегетативной дисфункции, уменьшения глубины пролабирования створок митрального клапана, сокращения объемов ЛП и митральной регургитации.

Литература

1. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. М.: Медицинское информационное агентство; 2003.
2. Домницкая Т.М., Дьяченко А.В., Куприянова О.О., Домницкий М.В. Клиническое значение применения магния оротата у подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. Кардиология 2005;45(3):76-81.
3. Клеменов А.В. Первичный пролапс митрального клапана. Современный взгляд на проблему. Н.-Новгород: Издательство НГМА; 2002.
4. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Руководство для врачей. 3-е изд. С-Пб: Фолиант; 2004.
5. Мухарлямов Н.М., Норузбаева А.М., Бочкова Д.Н. Пролабирование митрального клапана (клинические варианты). Тер арх 1981;53(1):72-7.
6. Степура О.Б., Мельник О.О., Шехтер А.Б. и др. Результаты применения магнелиевой соли оротовой кислоты «Магнерот» при лечении больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана. Российские медицинские вести 1999;4(2):64-9.
7. Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Практика; 2005.
8. Barlow J.B. Mitral valve billowing and prolaps-an overview. Aust. N Z J Med 1992;22: Suppl 5:541-9.
9. Boudoulas H., Wooley C.F. Mitral valve prolapse syndrome. Evidence of hyperadrenergic state. Postgrad Med 1988;Spec No:152-62.
10. Coghlan H.C., Natello G. Erythrocyte magnesium in symptomatic patients with primary mitral valve prolapse: relationship to symptoms, mitral leaflet thickness, joint hypermobility and autonomic regulation. Magnes Trace Flem 1991-1992;10(2-4):205-14.
11. Davies A.O., Mares A., Pool J.L., Taylor A.A. Mitral valve prolapse with syndroms of beta-adrenergic hypersensitivity. Beta 2-adrenergic receptor supercoupling with desensitization on isoproterenol exposure. Am J Med 1987;82:193-201.
12. Durlach J. Primary mitral valve prolapse: a clinical form of primary magnesium deficit. Magnes Res 1994;7:339-40.
13. Levy D., Savage D. Prevalence and clinical features of mitral valve prolapse. Am Heart J 1987;113:1281-90.
14. Savage D.D., Garrison R.J., Devereux R.D. et al. Mitral valve prolapse in the general population. I. Epidemiologic features: the Framingham Study. Am Heart J 1983;106:571-6.
15. Snieszek-Maciejewska M., Dubiel J.P., Piwowska W. et al. Ventricular arrhythmias and the autonomic tone in patients with mitral valve prolapse. Clin Cardiol 1992;15:720-4.
16. Takamoto T., Nitta M., Tsujibayashi T. et al. The prevalence and clinical features of pathologically abnormal mitral valve leaflets (myxomatous mitral valve) in the mitral valve prolapse syndrome: an echocardiographic and pathological comparative study [in Japanese]. J Cardiol Suppl 1991;25:75-86.
17. Zeana C.D. Recent data of mitral valve prolaps and magnesium deficit. Magnes Res 1988;1:203-11.