

Εξελίξεις στην Καρδιολογία: Τι Αναμένουμε στο Μέλλον

ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ
ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ

Ά Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Λέξεις Ευρετηρίου:

Εξελίξεις, Καρδιολογία,
Νεότερα δεδομένα



Δημήτρης Τούσουλης
Καθηγητής Καρδιολογίας

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Ά Πανεπιστημιακή
Καρδιολογική Κλινική
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα
Τηλ: +30-210 7782446
Fax: +30-210 7784590
Email: drtousoulis@hotmail.com

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νόσων με τις σύγχρονες θεραπευτικές και επεμβατικές τεχνικές να έχουν επιφέρει σημαντική μείωση τόσο της νοσηρότητας όσο και της θνητότητας (Πίνακας 1). Μάλιστα η μείωση της θνησιμότητας αποδίδεται κατά 50% στην τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου και κατά 40% στην βελτίωση των θεραπευτικών στρατηγικών.¹ Τα δεδομένα αυτά καταδεικνύουν αφενός ότι η πρόληψη μπορεί να αποφέρει σημαντικά οφέλη και αφετέρου ότι περαιτέρω βελτίωση μπορεί να επιτευχθεί στη θεραπευτική αντιμετώπιση των καρδιοπαθών.

Νεότερα δεδομένα στην πρόληψη

Όσον αφορά τη γνώση για τους κύριους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, την υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη και τον καθιστικό τρόπο ζωής τα τελευταία χρόνια δεν υπάρχουν καινούργια δεδομένα. Έχει γίνει όμως πλέον κατανοητό ότι η πρόληψη πρέπει να εφαρμόζεται τόσο σε ήδη πάσχοντες από καρδιαγγειακή νόσο ή σε εκείνους που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν ένα πρώτο καρδιαγγειακό συμβάν, όσο και στον γενικό πληθυσμό όπου η πρόληψη πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και να διαρκεί μέχρι το τέλος της ζωής.¹ Ιδιαίτερη μάλιστα σημασία αποδίδεται τελευταία στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας στους διαβητικούς ασθενείς με τη βαριατρική χειρουργική ως μέσο πρόληψης καρδιαγγειακών επιπλοκών.²

Εξελίξεις στην φαρμακευτική θεραπεία

Αντιπηκτική-αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία

Σημαντική πρόοδος έχει επιτευχθεί τελευταία στον τομέα της αντιπηκτικής θεραπείας. Φαρμακευτικές ουσίες που αποτελούν είτε άμεσους αναστολείς της θρομβίνης (Dabigatran) είτε συναγωνιστικούς αναστολείς του παράγοντα Χα της πήξης (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) έχουν πάρει ή πρόκειται να πάρουν έγκριση χρήσης για την πρόληψη αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε κοιλιακή μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας.³⁻⁶ Φαίνεται πως η σταθερότητα του αντιπηκτικού αποτελέσματος που δεν χρήζει περιοδικού ελέγχου με μέτρηση της ηηκτικότητας επιτυγχάνει ισodύναμα αποτελέσματα τόσο όσον αφορά την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων όσο και των αιμορραγικών επιπλοκών.⁷

Η αντιμετώπιση επίσης των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και η επεμβατική θεραπεία έχει βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια με τη χρήση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και έναν αναστολέα των ADP υποδοχέων των αιμοπεταλίων. Η κλοπιδογρέλη είναι το πλέον

χρησιμοποιημένο φάρμακο της κατηγορίας αυτής. Φαίνεται όμως ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών παρουσιάζει αντίσταση στη δράση της.^{9,10} Η πρασουγρέλη και η τικαγρελόλη είναι νεότεροι αναστολείς των ADP υποδοχέων που εμφανίζουν μειωμένα ποσοστά αντίστασης και ταχεία έναρξη δράσης γεγονός στο οποίο αποδίδεται η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.^{8,9} Ειδικά όσον αφορά την αντίσταση στην κλοπιδογρέλη φαίνεται πως η ανίχνευση γενετικών πολυμορφισμών που προδιαθέτουν σε μειωμένη δραστηριότητα του φαρμάκου μπορεί να γίνει εύκολα με έτοιμα αντιδραστήρια μέσα σε μισή ώρα καταδεικνύοντας πως η χρήση της γενετικής μπορεί να τροποποιήσει τη θεραπευτική μας στρατηγική.¹⁰

Υπολιπιδαιμική-αντιφλεγμονώδης αγωγή

Οι στατίνες αποτελούν το κύριο υπολιπιδαιμικό φάρμακο και έχουν αποδείξει ότι όχι μόνο μειώνουν αποτελεσματικά την LDL χοληστερόλη αλλά και ότι αυτή η μείωση συνοδεύεται από παράλληλη μείωση της θνησιμότητας.¹¹ Φαίνεται μάλιστα πως εκτός από τις υπολιπιδαιμικές τους δράσεις έχουν και πλειότροπες δράσεις όπως τη μείωση του φλεγμονώδους φορτίου και του οξειδωτικού στρες που εξηγούν μέρος των ευνοϊκών τους δράσεων στο καρδιαγγειακό σύστημα.¹² Όπως έδειξε η μελέτη GAUSS-2 ένα καινούργιο μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει την πρωτεΐνη PCSK9 (πρωτεΐνη που ρυθμίζει την ανακύκλωση των υποδοχέων της LDL χοληστερόλης) σε ασθενείς που δεν μπορούν να πετύχουν τα επιθυμητά επίπεδα LDL χοληστερόλης ή δεν μπορούν να ανεχθούν τη χορήγηση στατινών φαίνεται πως είναι τόσο αποτελεσματικό όσο και ασφαλές.¹³ Αναμένεται να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά του στα τελικά καταληκτικά σημεία (θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου).

Τα τελευταία μάλιστα χρόνια έχει γίνει ιδιαίτερα κατανοητός ο ρόλος της φλεγμονής στη εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και στην ανάπτυξη οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.¹⁴ Μία σειρά από αντιφλεγμονώδεις παράγοντες όπως οι αναστολείς της 5-λιπο-οξυγενάσης, οι αναστολείς της P σελεκτίνης, αναστολείς της πρωτεάσης της σερίνης και ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της ιντερλευκίνης 1b έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα σε μια σειρά μελετών. Η μελέτη CANTOS μία πολυκεντρική μελέτη φάσης 3 περιλαμβάνει 17200 μετεμφραγματικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της ιντερλευκίνης 1b. Η μελέτη αυτή βρίσκεται σε εξέλιξη και αναμένεται να δώσει πολύτιμες πληροφορίες για την πιθανή θεραπευτική εφαρμογή στην κλινική πράξη στοχευμένων αντιφλεγμονωδών παραγόντων.¹⁶

Εξελίξεις στην επεμβατική αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νόσων

Στεφανιαία νόσος

Οι εξελίξεις στην αγγειοπλαστική, στα υλικά που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή των ενδοστεφανιαίων προθέσεων (stents), στις φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για την επικάλυψή τους και στα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα έχουν βελτιώσει σημαντικά τα αποτελέσματα της αγγειοπλαστικής. Η αορτοστεφανιαία παράκαμψη φαίνεται να έχει καλύτερα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα όσον αφορά την επιβίωση, σε διαβητικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο τριών αγγείων.¹⁷

Η διακερκιδική προσπέλαση για την αγγειοπλαστική των στεφανιαίων τα τελευταία χρόνια έχει κερδίσει έδαφος έναντι της μηριαίας προσπέλασης. Με την τεχνική αυτή μειώνονται οι επιπλοκές και ο χρόνος νοσηλείας η πραγματοποίηση της δε είναι δυνατή και σε περιπτώσεις πρωτογενούς αγγειοπλαστικής.¹⁸

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ-ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ

ΠΡΟΛΗΨΗ

- Η πρόληψη θεωρείτε διαδικασία που πρέπει να εκτείνεται σε όλη τη διάρκεια της ζωής
- Βαριατρική χειρουργική στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών επιπλοκών της παχυσαρκίας

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Νεότερα αντιπηκτικά στην κοιλική μαρμαρυγή (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)
- Νεότερα αντιαιμοπεταλιακά στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα (Πρασουγρέλη, Τικαγρελόλη)
- Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι PCSK9 (πρωτεΐνη που ρυθμίζει την ανακύκλωση των υποδοχέων της LDL χοληστερόλης) για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας
- Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της ιντερλευκίνης 1b για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων σε μετεμφραγματικούς ασθενείς.

ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- Διαδερμική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας
- Διακερκιδική προσπέλαση για την εκτέλεση αγγειοπλαστικής

ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΕΣ-ΑΠΙΝΙΔΩΤΕΣ

- Θεραπεία επανασυγχρονισμού στην καρδιακή ανεπάρκεια
- Βηματοδότες ελάχιστου μεγέθους χωρίς ηλεκτρόδια

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

- Υβριδικές τεχνικές ανατομολειτουργικής απεικόνισης

ΓΕΝΕΤΙΚΗ-ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΕΤΙΚΗ

- MicroRNAs: χρήσιμοι βιοδείκτες με διαγνωστικές και θεραπευτικές δυνατότητες
- Φαρμακογενετική: Εξατομικευμένη αντιμετώπιση βάσει του γενετικού υποστρώματος

Βαλβιδοπάθειες

Η διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας περιλαμβάνεται πλέον στις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των βαλβιδικών παθήσεων. Ενδείκνυται σε περιπτώσεις συμπτωματικής αορτικής στένωσης, όταν αντενδείκνυται η χειρουργική αντικατάσταση ή όταν ενδείκνυται η χειρουργική αντικατάσταση αλλά είναι υψηλού κινδύνου (Logistic EUROSCORE>20% ή STS SCORE>10%).¹⁹ Πρόσφατα η μελέτη CHOICE κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι εκπυσώμενες με μπαλόνι διαδερμικές βαλβίδες επιτυγχάνουν καλύτερο αποτέλεσμα από τις αυτό-εκπυσώμενες.²⁰

Η διόρθωση επίσης της ανεπάρκειας της μιτροειδούς με τη διαδερμική χρήση της συσκευής Mitral-clip είναι όπως έδειξε η τυχαίοποιημένη μελέτη EVEREST II αποτελεσματική και ασφαλής και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε βαριά πάσχοντες με αυξημένο υπολογιζόμενο διεγχειρητικό κίνδυνο και λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς.²¹

Η χρήση επίσης της Melody valve έχει από τις μέχρι τώρα μελέτες φανεί αποτελεσματική σε περιπτώσεις κυρίως συγγενών καρδιοπαθειών με στένωση ή και ανεπάρκεια της πνευμονικής βαλβίδας παρέχοντας μια εναλλακτική του χειρουργείου θεραπεία.²²

Υπέρταση-Συμπαθητική απονεύρωση

Η απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών με τη χρήση καθετήρων είχε προταθεί από έναν αριθμό μη τυχαίοποιημένων μελετών ως αποτελεσματική θεραπεία της υπέρτασης. Πρόσφατα δεδομένα μετά της ολοκλήρωσης της SYMPLICITY HTN-3 έδειξαν ότι αυτή η θεραπεία δεν απέφερε σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση.²³ Αναμένονται νεότερες μελέτες για να προσδιοριστεί η ωφελιμότητα της μεθόδου αυτής για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης.

Εξελίξεις στην αντιμετώπιση των διαταραχές αγωγής και ρυθμού

Η χρήση των εμφυτεύσιμων βηματοδοτών και απινιδωτών έχει διευρυνθεί τα τελευταία χρόνια και μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματική θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας (αμφικοιλιακή βηματοδότηση) όσο και αποτελεσματικό μέσω πρόληψης αιφνιδίων καρδιακών θανάτων (απινιδωτές). Ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια τονίζεται η ανάγκη έγκαιρης χρήσης των συσκευών αυτών ακόμα και σε ηπιότερη καρδιακή ανεπάρκεια ώστε να αποφευχθούν οι αιφνίδιου θάνατοι.²⁴

Ιδιαίτερο επίσης ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι εξελίξεις όσον αφορά τα υλικά κατασκευής των βηματοδοτών και το μέγεθός τους. Νέοι βηματοδότες ελάχιστου μεγέθους μπορούν να εμφυτευτούν πλησίον ή και μέσα στην καρδιά αποφεύγοντας την ανάγκη τοποθέτησης ηλεκτροδίων και πιθανών επιπλοκών όπως η επιμόλυνση.²⁵

Εξελίξεις στην καρδιαγγειακή απεικόνιση

Σημαντικές είναι οι εξελίξεις και στην καρδιαγγειακή απεικόνιση. Καθώς τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν ότι οι δυνατότητες βελτίωσης της υπερηχογραφικής απεικόνισης είναι πεπερασμένες, ενώ οι νεότερες απεικονιστικές τεχνικές δεν μπορούν να αποδώσουν το σύνολο των απαραίτητων στον κλινικό ιατρό πληροφοριών φαίνεται πως η υβριδική απεικόνιση κερδίζει έδαφος. Η απεικόνιση για παράδειγμα του μεταβολισμού και της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου με την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων σε συνδυασμό με τις ανατομικές πληροφορίες των στεφανιαίων αγγείων που παρέχει η αξονική τομογραφία μπορούν να αποδώσουν υψηλής αξιοπιστίας ανατομο-λειτουργικές πληροφορίες.²⁶

Εξελίξεις στην γενετική κατανόηση των καρδιαγγειακών νόσων-Φαρμακογενετική

Τα τελευταία χρόνια σημαντική πρόοδος έχει επιτευχθεί στην αναγνώριση γονιδίων και γενετικών τόπων που σχετίζονται με την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και την εμφάνιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων όπως η παραλλαγή στο χρωμόσωμα 9p21 που σχετίζεται με έμφραγμα του μυοκαρδίου.²⁷ Επίσης μεταλλάξεις σε γονίδια διαφόρων υποδοχέων ή ενζύμων μπορούν να μεταβάλλουν την δραστηριότητα συχνά χορηγούμενων καρδιολογικών φαρμάκων όπως των β-αναστολέων ή των στατινών.

Τέλος τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερη έρευνα διεξάγεται στην κατανόηση του ρόλου των microRNAs που ρυθμίζουν μία πληθώρα δράσεων και μπορούν να μας βοηθήσουν να κατανοήσουμε την παθοφυσιολογία της στεφανιαίας νόσου και της καρδιακής ανεπάρκειας, να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες και ως θεραπευτικοί παράγοντες με τη χρήση των αντι-microRNAs.²⁸

Συμπεράσματα

Η εξέλιξη στον τομέα της διάγνωσης και αντιμετώπισης των καρδιαγγειακών νόσων είναι σημαντική. Επανάσταση έχει επιφέρει η δυνατότητα διαδερμικής τοποθέτησης βαλβίδων, νεώτερα αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά βρίσκονται σε εξέλιξη και έχουν αλλάξει την καθημερινή κλινική πράξη, ενώ βηματοδότες νέας γενιάς βρίσκονται υπό μελέτη. Η μελέτη των microRNAs αφήνει πολλές διαγνωστικές και θεραπευτικές υποσχέσεις για το μέλλον και η φαρμακογενετική δείχνει το δρόμο προς την εξατομικευμένη θεραπεία βάσει του γενετικού υποστρώματος του κάθε ασθενούς. Έτσι, ενώ το παρόν είναι θεαματικό, το μέλλον προβλέπεται συναρπαστικό.

Βιβλιογραφία

- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-1701
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. *N Engl J Med*. 2014;370:2002-2013
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-817
- Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: Design and rationale for the effective anticoagulation with factor xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction study 48 (engage af-timi 48). *Am Heart J*. 2010;160:635-641
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891
- Lip GY, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:738-746
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-1057
- Roberts JD, Wells GA, Le May MR, et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (rapid gene): A prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2012;379:1705-1711
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative G. Mrc/bhf heart protection study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005-2016
- Antoniades C, Bakogiannis C, Tousoulis D, et al. Preoperative atorvastatin treatment in cabg patients rapidly improves vein graft redox state by inhibition of rac1 and nadph-oxidase activity. *Circulation*. 2010;122:S66-73
- Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-pcsk9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: The gauss-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2541-2548
- Tousoulis D, Antoniadis C, Koumallos N, Stefanadis C. Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: From bench to bedside. *Cytokine & growth factor reviews*. 2006;17:225-233
- Duchatelle V, Kritikou EA, Tardif JC. Clinical value of drugs targeting inflammation for the management of coronary artery disease. *The Canadian journal of cardiology*. 2012;28:678-686
- Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1beta inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: Rationale and design of the canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study (cantos). *Am Heart J*. 2011;162:597-605
- Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med*. 2012;366:1467-1476
- Baklanov DV, Kaltenbach LA, Marso SP, et al. The prevalence and outcomes of transradial percutaneous coronary intervention for st-segment elevation myocardial infarction: Analysis from the national cardiovascular data registry (2007 to 2011). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:420-426
- Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S, Vahanian A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-2496
- Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: The choice randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1503-1514
- Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364:1395-1406
- McElhinney DB, Hennesen JT. The melody(r) valve and ensemble(r) delivery system for transcatheter pulmonary valve replacement. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1291:77-85
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393-1401
- Barsheshet A, Wang PJ, Moss AJ, et al. Reverse remodeling and the risk of ventricular tachyarrhythmias in the madit-crt (multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2416-2423
- Cheng A, Tereshchenko LG. Evolutionary innovations in cardiac pacing. *Journal of electrocardiology*. 2011;44:611-615
- Saraste A, Knuuti J. Cardiac pet, ct, and mr: What are the advantages of hybrid imaging? *Current cardiology reports*. 2012;14:24-31
- Tousoulis D, Briasoulis A, Papageorgiou N, Antoniadis C, Stefanadis C. Candidate gene polymorphisms and the 9p21 locus in acute coronary syndromes. *Trends Mol Med*. 2008;14:441-449
- Tousoulis D. Novel biomarkers in the prognosis, progression and treatment of cardiovascular disease: The role of micrnas. *Current topics in medicinal chemistry*. 2013;13:1491-1492