

Discrete electrocardiological features of non-acute coronary artery disease

PhD thesis

Dr. Gábor Simonyi

Semmelweis University
Doctoral School of Basic Medicine



Consultant: Dr. Mihály Medvegy, MD, PhD, head of department

Official opponents: Dr. Orsolya Kiss, MD, PhD

Dr. Zoltán Sidó, MD, PhD, associate professor

Final exam chair:

Dr. László Gerő DSci, professor emeritus

Final exam board members:

Dr. György Ábrahám, MD, PhD, professor

Dr. Béla Székács, DSci, professor

Budapest
2017

INTRODUCTION

Based on the data published by the World Health Organisation in 2016, cardiovascular diseases represent the primary cause of death worldwide. It is estimated that in 2012 17.5 million individuals succumbed to cardiovascular diseases, which encompasses 31% of the global mortality. Within the cardiovascular mortality, coronary artery disease claimed 7.4 million (42.3%) deaths.

In terms of life expectancy, Hungary only outran Lithuania, Latvia, Romania and Bulgaria out of the 27 EU Member States in 2010. Nevertheless, the national tendency is not straightforward, as between 2000 and 2010 men were ranked the 22nd instead of the previous 24th, whereas women fell back from the 24th to the 23rd position in ranking. The main reason of the shorter life expectancy in Hungary is the high premature mortality (i.e. deaths before 65 years of age) rate.

As per the WHO's death rates adjusted to the European standardised population, in the EU, following Lithuania and Latvia, the third country where most people die prematurely is Hungary, meaning that after adjustment to the standard population, 42% of the deceased were younger than 65 years at the time of death, and this rate shows minimal variance since 2000.

The death rate from cancers in Hungary increased between 1993 and 2007, whereas the impact of cardiovascular death rates relatively decreased. In the period from 1993 to 2007, the general mortality rate decreased, due to which the life expectancy at birth increased. Decrease in the cardiovascular mortality contributed significantly to this favourable tendency. Fifty-five percent of the decrease in total mortality and almost half of the increase in life expectancy were attributable to the decreased cardiovascular death rate. Among the cardiovascular diseases, deaths from acute myocardial infarction showed the most significant improvement both in terms of numbers and cause specific rates. The number of deaths decreased from almost 15000 in 1993 to 8400 in 2007, respectively, and the mortality rate per 100,000 population in 2007 was only 47% of the respective figure in 1993. While the cardiovascular mortality rate per 100,000 population was 640.48 in 1993, it decreased to 460.25 in 2006, respectively. Widespread use of statins and more extensive use of intervention techniques accounted for this favourable tendency, which proved to be of highest benefit in the mortality of acute coronary artery disease. Despite all the above, the rate of coronary artery disease (CAD) shows a constantly rising tendency, as in parallel with the increase in life expectancy, prevalence of CAD increases as well.

Early recognition and adequate management of risk factors would be of utmost importance for those already suffering from cardiovascular disease or being at high risk for cardiovascular morbidity.

The most dramatic manifestations of the coronary artery disease are the acute coronary syndromes. Death may incur in the acute phase of these, which is most often caused by a malignant arrhythmia. Acute coronary syndromes are usually not difficult to recognise, but later the ECG may not show signs indicating ischemic changes. Patients are often seen prior to the acute coronary syndrome with chest complaints occurring from time to time (or they can be completely free of complaints), however, the ECG does not show signs indicating ischemia. Therefore it is highly important to diagnose the underlying coronary artery disease as soon as possible.

Among the electrocardiology tests, the role of ECG in the everyday practice is beyond dispute; however, it is not quite appropriate for in-depth analysis. By using other tests (e.g. myocardial scintigraphy, coronary CT angiography, coronary angiography), the impaired blood flow and the altered cardiac structure and function (e.g. echocardiography, cardiac MRI) can be revealed.

Among the electrophysiological methods, body surface potential mapping (BSPM) is one of the basic subjects of the electrocardiology research. By applying a large number of body surface unipolar leads, body surface potential mapping is able to detect electrical signals so small that are impossible to capture by traditional ECG. The initial use of BSPM method is dated back to the 1960s; nevertheless, it gained “full rights” only after comparison with the invasive and non-invasive methods appearing in the later years. This is how it was also revealed that the BSMP is suitable to detect prior myocardial infarctions not resulting in ECG changes (non-Q-wave myocardial infarctions) and to localise various losses of electrical potentials.

The BSPM changes measured during depolarisation are reliable markers of narrowed coronary arteries in case of prior ischemic events. In some instances, combination of qualitative and quantitative parameters may predict the diagnosis very well, thereby complementing other non-invasive test results. Use of the non-invasive BSPM may lead to a decrease in the number of repeated invasive tests, thereby reducing the burden on patients and staff (e.g. radiation exposure), and may contribute to a more efficient management of patients with coronary artery disease. In my studies, data analysis was performed by recording isopotential maps.

AIMS

1. Is the simple BSPM parameter, the Max/Min ratio able to indicate the PCI success in non-acute coronary artery disease?
2. In non-acute coronary artery disease the success of interventions performed on which arteries can be indicated by the Max/Min ratio assessed by BSMP during PCI?
3. What is the correlation between the Max/Min ratio assessed by BSPM and the change in left ventricular ejection fraction during PCI performed in non-acute coronary artery disease?
4. To develop a new parameter that describes minor changes in atrial potentials.
5. Is the BSPM an adequate method for detecting minor changes of potentials in the left atrium using the test potentiated with nitroglycerin in non-acute coronary artery disease?
6. Is the test potentiated with nitroglycerin suitable for detection of non-acute coronary artery disease?
7. To compare the respective predictive values of stress ECG and the BSPM potentiated with nitroglycerin in the detection of coronary artery disease.
8. Is the assessment of minor changes in T wave potentials measured by body surface potential mapping suitable for the detection of vascular lesions related to a prior NSTEMI in patients with normal ECG?

METHODS

The BSPM tests were performed using ProCardio (5.0 hardware and 5.3 software, DOS) equipment (Promed Ltd., Slovak Republic) applying the 63 unipolar leads method described by Savard *et al.*

During the whole test procedure, the patient was in stable condition, had no actual chest pain, the cardiac markers (troponin, creatine kinase-MB, LDH) were within normal range and no ECG changes were detected.

1. P-wave evaluation using isopotential maps

Isopotential maps were recorded in every 2 ms during the P-wave and then the maximum and minimum values pertaining to the individual snapshot were determined on the isopotential maps.

In order to evaluate the test, it was necessary to establish new, previously not described parameters. The maximal detectable activation values of P-waves were assessed on the isopotential maps. In the first phase of the atrial contraction, the highest potential value projected to the anterior chest wall indicates the early depolarisation of the right (ventrally) atrium, whereas in the second phase, the left (dorsally) atrium follows the activation of the right atrium and the maximal potential value projects to the dorsal chest wall. By summing up the absolute values of the maximal potential measured dorsally and the minimal potential measured in the opposite position ventrally, at this point, the summed “Electrical Potential of the Left Atrium” (EP-LA) is calculated. The first EP-LA (EP-LA₀) value was calculated while the patient received its standard medication (except for nitrates in the previous 24 hours). Then the patient received 0.8 mg nitroglycerin sublingually (Nitromint spray, EGIS), and 6 minutes afterwards the atrial isopotential mapping was repeated (EP-LA₆). It was investigated if there was a change in the EP-LA₆ value compared to the EP-LA₀ due to the effect of nitroglycerin (EP-LA_d=EP-LA₆-EP-LA₀). Furthermore EP-LA_d/EP-LA₀ ratio (%) was also calculated and named EP-LA_d%.

2. *QRS interval evaluation using isopotential mapping*

During BSPM, isopotential maps were recorded in every 2 ms for the period of the QRS interval. The Max/Min ratio was determined before and after PCI. Transthoracic echocardiography was performed before and after PCI.

3. *ST-T interval evaluation using isopotential mapping*

Minor changes of the T-wave at baseline and 6 minutes after administration of sublingual nitroglycerin were evaluated using isopotential maps and the Max/Min values determined based on the isopotential maps.

Test procedures

All patients with stable coronary artery disease, who met the inclusion and exclusion criteria, underwent a non-invasive (history, physical examination, laboratory tests, stress test, echocardiography) and invasive (coronary angiography) evaluation. The cardiologists performing the coronary angiography and echocardiography were unaware of the body surface potential mapping results.

T-wave evaluation was carried out as a retrospective analysis of patients who previously underwent NSTEMI and had data available to assess the enrolment criteria.

Statistical methods

In the case of continuous variables, analysis of variance was used in all instances to evaluate their distribution. Sameness of the standard deviations was calculated using f-test.

If the data showed normal distribution, the mean (\bar{x}) and its standard deviation (SD) were calculated. Within groups, changes were characterised by one sample t-test (paired and coherent samples) and by two sample t-test (independent samples) between groups, respectively. If the data did not show normal distribution, the variables were characterised by the 25th and 75th percentile along with the median.

The results of measurements between identical patient groups (e.g. difference of Max/Min, LVEF values before and after PCI) were analysed using the Kruskal-Wallis test. In this patient cohort the results of two measurements carried out between groups were compared using the Wilcoxon signed-rank test applying Bonferoni adjustment. The respective diagnostic performance (sensitivity, specificity, positive and negative predictive value) of EP-LA_{d%} results collected from identical patient groups (< -14.17) and of positive stress test results were assessed for the significant ($>75\%$ narrowing) coronary stenosis. The likelihood ratio (LR) was also assessed in relation to the different tests. Furthermore, the results achieved by the multiple logistic regression analysis were described as follows: by analysis of the logistic regression coefficients and the likely outcome (of the combination of different lesions) (likelihood ratio, LR). The rate of these was also different when measured by different methods, and the relation of these provided the basis for calculating the specificity and sensitivity of the measurement method. By using the *Fisher discriminant analysis*, it was determined which of the EP-LA parameters is the most suitable to predict the outcome of coronary angiography. The statistical tests were run on Sigma-Stat 2.0.3 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and Statistica 5.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) softwares.

RESULTS

The change in the Max/Min ratio measured by body surface potential mapping – following a successful PCI – is the marker of electrical activity recovery

Ninety-two patients with stable coronary artery disease and positive stress test results, who were admitted for coronary angiography, met the enrolment criteria for the Max/Min ratio analysis in PCI. Coronary artery revascularisation (percutaneous coronary intervention, PCI) was performed in 70 patients (age: 59 ± 8 years; 46 male and 24 female) due to significant coronary artery lesion.

LAD PCI was performed in 38, RCA PCI in 17 and LCX PCI in 15 patients, respectively. Only a single coronary artery was revascularised in each patient. The revascularisation proved to be successful in all patients (TIMI-3 flow).

Although coronary angiography was performed in 22 out of 92 patients (age: 60 ± 8 years, 14 male and 8 female), no significant coronary artery lesion was identified, therefore no PCI was carried out in these patients. These patients created the control group to the active PCI group. Thirty-five healthy individuals (age 58 ± 2 years; 15 male and 20 female) formed the control group to all patients undergoing coronary angiography.

No significant difference in age was found between the different patient groups.

Patient with LAD lesion – as later confirmed by coronary angiography – demonstrated a Max/Min value of 0.83 [0.74; 0.93] (median [25th percentile; 75th percentile]) prior to the PCI, whereas the respective value in those with RCA lesion – as later confirmed by PCI – was 1.63 [1.35; 1.99], which indicated a significant difference ($p<0.05$). The Max/Min value of the patients with LAD lesion – as confirmed later by coronary angiography - (0.83 [0.74; 0.93]) was significantly lower than the respective value of the healthy control group (1.01 [0.970; 1.13], $p<0.05$) as well. Prior to the PCI, we compared the Max/Min values of patients later confirmed as having RCA lesion with that of the normal control group. We found that compared to the healthy normal control, individuals where the Max/Min value was 1.01 [0.970; 1.13], the respective value in patients with RCA lesion – due to the posterior loss of potential – was 1.63 [1.35; 1.99] and was significantly ($p<0.05$) higher. Prior to the PCI, we assessed the Max/Min values of patients later confirmed as having LCX lesion and compared these to the normal control values. It was found that compared to the healthy normal control individuals whose Max/Min value was 1.01 [0.970; 1.13], the Max/Min value in patients with LCX lesion – due to the concurrent anterior and posterior loss of potential – was 1.22 [0.99; 1.34], but this difference did not reach statistical significance.

The post PCI Max/Min value (0.92 [0.82; 0.99]) in patients with LAD lesion confirmed by coronary angiography increased significantly ($p<0.01$), by 0.09 unit compared to the pre PCI value (0.83 [0.74; 0.93]). The pre PCI Max/Min value of patients with RCA lesion confirmed by coronary angiography was 1.63 [1.35; 1.98]. As opposed to this, following PCI the Max/Min value in this patient group was 1.35 [1.21; 1.43] which represented a significant ($p<0.01$) decrease of 0.28 unit. The pre PCI Max/Min value in patients with LCX lesion confirmed by coronary angiography was 1.22 [0.99; 1.34] volt. The Max/Min value after PCI was 1.08 [0.87; 1.32] in this patient cohort. Although the Max/Min ratio demonstrated a decrease of 0.14 units numerically, this change did not proved to be statistically significant (NS). Nevertheless, the Max/Min value in patients who did not

undergo PCI due to lack of a significant coronary lesion – as expected – also did not change significantly (0.80 [0.68; 1.14] vs 0.80 [0.69; 1.12], NS).

Left ventricular ejection fraction was also assessed prior and following PCI. Ejection fraction of patients with LAD lesion as later confirmed by coronary angiography was 46.5% [43.00; 51.00]. The ejection fraction of patients with RCA lesion prior to PCI was 55% [50.70; 59.00], whereas the baseline ejection fraction of patients who later underwent LCX PCI was 56% [49.75; 58.00]. Compared to the healthy control group (55% [50.00; 58.75]), only patients with a later confirmed LAD lesion had a significantly ($p < 0.005$) different ejection fraction at baseline (46.5% [43.00; 51.00]). Following LAD PCI, the ejection fraction of patients with a later confirmed LAD lesion increased significantly ($p < 0.01$), from 46.5% [43.00; 51.00] to 49% [46.00; 51.00]. As opposed to this, in patients with RCA lesion the left ventricular ejection fraction did not change following PCI (55% [50.70; 59.00] vs 55% [50.70; 59.00], NS). Likewise, the ejection fraction did not change during LCX PCI either (56% [49.75; 58.00] vs 56% [54.25; 59.50], NS).

Assessment of atrial electrical activity potentiated with nitroglycerin using isopotential maps during body surface potential mapping.

Based on the coronary angiography results, patients in whom significant coronary lesion was confirmed were enrolled in group “A”, while those in whom no significant coronary artery lesion was confirmed were enrolled into group “B”. Group “A” consisted of 45 patients (age 61 (40-76) years; 32 male and 13 female), while group “B” included 50 patients (age 64 (38-72) years; 35 male and 15 female).

Out of the atrial electric potential values measured by body surface potential mapping EP-LA₀ at baseline was $182.9 \pm 55 \mu\text{V}$ in group “A” and $167.5 \pm 52 \mu\text{V}$ in group “B”, however, the difference did not reach statistical significance (NS). Values recorded by isopotential mapping 6 minutes after nitroglycerin administration (EP-LA₆) also did not differ significantly between groups “A” and “B” ($135.0 \pm 40 \mu\text{V}$ vs $168.3 \pm 52 \mu\text{V}$, NS).

As opposed to the above EP-LA_d and EP-LA_{d%} significantly differed between groups. While in the case of patients with confirmed coronary artery stenosis (group “A”) EP-LA_d was $-47.8 \pm 31 \mu\text{V}$ in patients without significant coronary artery stenosis (group “B”), the respective value was $0.8 \pm 7 \mu\text{V}$ ($p < 0.0001$). In patients with confirmed significant coronary stenosis (group “A”) EP-LA_{d%} was $-25.1 \pm 11\%$, while in those with no significant coronary stenosis (group “B”) the respective value was $0.6 \pm 4\%$, hence the difference proved to be of statistical significance in this case as well ($p < 0.0001$).

Echocardiography parameters were also evaluated in groups “A” and “B”. The left ventricular ejection fraction was $52.11\pm 4.43\%$ in groups “A” and $54.14\pm 5.54\%$ in group “B”, respectively (NS). Similarly, the two groups did not differ significantly in terms of left ventricular end-systolic diameter (38.44 ± 5.59 mm vs 36.06 ± 7.06 mm, NS). The left ventricular end-diastolic diameter was larger in group “A” (51.93 ± 4.20 mm vs 49.80 ± 4.02 mm, $p<0.05$). The E/A ratio proved to be significantly lower in group “A” (0.65 ± 0.08 vs 0.79 ± 0.16 , $p<0.001$), whereas no significant difference was found between the two groups in terms of left atrial diameters (37.96 ± 4.25 vs 36.50 ± 3.30 , NS). By Fisher linear discriminant analysis it was confirmed that out of the EP-LA parameters EP-LA_{d%} was the strongest predictor of coronary artery stenosis therefore threshold value of this parameter was determined as next step. As per our calculations, the threshold value of EP-LA_{d%} is -14.17% . With regards to the threshold it was confirmed that if EP-LA_{d%} is lower than that (i.e. more negative than -14.17%) then it predicts the significant (narrowing $>75\%$) coronary artery stenosis. If the EP-LA_{d%} exceeds -14.17% in the positive direction, then that predicts non-significant coronary artery stenosis. The plane that separates group “A” and group “B” the most was also determined by Fisher linear discriminant analysis.

The results indicated that if the EP-LA_{d%} was lower than -14.17 and the stress test was positive, then left atrial overload was also present. Following validation of the results it was found that in case of a coronary artery disease, prevalence of 43.37% EP-LA_{d%} is able to predict the presence of a significant coronary artery stenosis with 93% sensitivity and 100% specificity.

Results of T-wave evaluation

In 62% of the 66 patients, who previously had suffered NSTEMI, multi-vessel disease was confirmed by coronary angiography. In 25 patients (age: 63 (41-86) years; 16 male, 9 female) the culprit lesion was located on the LAD, whereas in 32 patients (age: 61 (43-78) years; 25 male and 7 female) on the RCA, respectively. LCX or LM lesions were confirmed in the remaining patients. Eighteen patients were enrolled in the control group. Isopotential maps were used to evaluate the minor T-wave changes at baseline and 6 minutes after sublingual nitroglycerin administration with the help of the Max/Min values determined based on the isopotential maps.

During the T-wave BSPM assessment the Max/Min value at baseline was 2.9 ± 0.8 in the control group and 1.44 ± 1.45 in patients with LAD stenosis which was a significant difference ($p<0.001$). The Max/Min ratio measured in the RCA group (3.2 ± 1.3) did not differ significantly from that of the control group (NS). The Max/Min value was increased by

3.3±6.2% in the control group when measured 6 minutes after nitroglycerin administration (NS). As opposed to this, the Max/Min value in patient with LAD lesion increased significantly, by 42.8±47.7% in the 6th minute following nitroglycerin administration (p<0.001). In patients with RCA lesion the Max/Min value decreased significantly, by 25.1±20.5% in the 6th minute following nitroglycerin administration (p<0.001).

CONCLUSIONS

Our studies confirmed the role of body surface area mapping in the non-invasive diagnostics of stable coronary artery disease.

1. A simple BSPM parameter, the Max/Min ratio indicates the PCI success in non-acute coronary artery diseases.
2. The Max/Min ratio measured by BSPM is able to predict the outcome of both LAD and RCA PCI in patients with non-acute coronary artery disease.
3. The Max/Min ratio determined by BSPM after LAD PCI indicates the increase of left ventricular ejection fraction.
4. EP-LA was developed as new parameter for characterising minor changes of atrial potential.
5. BSMP proved to be a suitable method for detecting minor changes of the left atrial potential in a test potentiated with nitroglycerin in non-acute coronary artery disease.
6. The test potentiated with nitroglycerin is suitable for confirmation of non-acute coronary artery disease.
7. When comparing the predictive values of stress ECG test and nitroglycerin potentiated BSPM, the latter method showed significantly higher sensitivity and specificity in diagnosing coronary artery disease.
8. Evaluation of T-wave minor potential changes using body surface potential mapping proved to be suitable for detecting vessel lesions leading to previous NSTEMI in negative ECG cases. Isopotential assessment of T-waves, in which minor changes in potential were detected using the Max/Min values due to the effect of nitroglycerin, is able to detect LAD or RCA lesion in patients who had suffered NSTEMI but have no actual ECG abnormality.

PUBLICATIONS

Publications directly related to the dissertation

1. Medvegy M, Nadeau R, Szücs E, Szokolczai K, **Simonyi G**, Bauernfeind T, Szedlák M, Savard P, Palisaitis D, Préda I. (2008) Diagnosis and discrimination of remote antero- and inferoseptal non-Q wave myocardial infarctions with body surface potential mapping. *Can. J. Cardiol*, 24: 53-55.

IF: 1,796

2. Szücs E, Szokolczai K, **Simonyi G**, Bauernfeind T, Pinter A, Preda I, Medvegy M. (2010) Diagnostic value of body surface potential mapping in assessment of the coronary artery lesion after angina pectoris and without repolarization changes on the electrocardiogram. *J Electrocardiol*, 43: 326-335.

IF: 1,109

3. Bauernfeind T, Préda I, Szokolczai K, Szücs E, Kiss RG, **Simonyi G**, Kerecsen G, Duray G, Medvegy M. (2011) Diagnostic value of the left atrial electrical potentials detected by body surface potential mapping in the prediction of coronary artery disease. *Int J Cardiol*, 150: 315-318.

IF: 7,078

4. Medvegy M, Szücs E, Szokolczai K, **Simonyi G**, Duray G, Bauernfeind T, Préda I. (2012) Anginás panaszt okozó koszorúér-lézió kimutathatósága testfelszíni potenciál térképezéssel. *Orvosképzés*, 87: 83-87.

5. **Simonyi G**. (2014) Electrocardiological features in obesity: The benefits of body surface potential mapping. *Cardiorenal Med*, 4: 123-129.

IF: 1,762

6. **Simonyi G**, Kirschner R, Szücs E, Préda I, Duray G, Medvegy N, Horváth B, Medvegy M. (2016) A Simple Numerical Body Surface Mapping Parameter Signifies Successful Percutaneous Coronary Artery Intervention. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 21: 161-168.

IF: 1.569 (2015)

Other publications

1. **Simonyi G**. (2009) Az elhízás kísérőbetegségei és kezelésük. *Magyar Családorvosok Lapja* 3: 25-34.

2. **Simonyi G.** (2009) A krónikus stressz az esszenciális hypertonia kialakulásában, a rilmenidin (Tenaxum) szerepe a stressz által kiváltott hypertonia kezelésében. *Hypertonia és nephrologia*, 13: 75-80.
3. **Simonyi G.** (2009) A maszkírozott hypertonia és jelentősége. *Hypertonia és nephrologia*, 13: 144-152.
4. **Simonyi G,** Czeglédi E. (2009) Az elhízás pszichés vezetése és a diéta gyakorlati problémái. *Magyar Csaláadorvosok Lapja*, 2: 17-22.
5. **Simonyi G.** (2009) 2-es típusú diabeteses beteg sikeres sitagliptin-kezelése *Diabetologia Hungarica*, 17: 335-338.
6. **Simonyi G.** (2009) Az ezetimib/simvastatin kombináció összehasonlítása az atorvastatin vagy a rosuvastatin lipidprofilra gyakorolt hatásával diabéteszben, metabolikus szindrómában vagy egyikben sem szenvedő betegek esetében - két alcsoport-analízis eredményeinek összefoglalása. *Metabolizmus*, 7: L8-L11.
7. **Simonyi G.** (2009) A 2-es típusú diabetes mellitussal kísért ischaemiás szívbetegség metabolikus kezelése. *Praxis*, 18: 37-42.
8. Medvegy M, **Simonyi G.** Érdekes EKG-k, érdekes esetek: Az EKG diagnosztikai szerepe az alapellátásban. *KM-PharmaMédia*, Budapest, 2010. 203 p. (ISBN:978-963-89077-1-4)
9. **Simonyi G.** (2010) A kombinációs terápia helye a lipidcsökkentésben. *Magyar Csaláadorvosok Lapja*, 5: 29-32.
10. **Simonyi G.** (2010) Koleszterincsökkentés a célértékre. Az ezetimib/simvastatin kombináció előnyei - az IN-PRACTICE vizsgálat. *Metabolizmus*, 8(suppl. D): D9-D12.
11. **Simonyi G.** (2010) A sitagliptin terápia és hosszú távú biztonságossága. *Magyar Csaláadorvosok Lapja* 2: 42-44.
12. **Simonyi G,** Medvegy M. (2010) A Rilmenidin (Tenaxum) szerepe elhízott hipertóniások kezelésében. *Metabolizmus*, 8: 263-268.
13. **Simonyi G.** (2010) A krónikus szimpatikus túlsúly hormonális és anyagcsere vonatkozásai. A Rilmenidin hatásai esszenciális hipertóniában. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 15: 367-370.
14. **Simonyi G.** (2011) Koleszterincsökkentés 65 év felett. *Metabolizmus*, 8: F2-F6.
15. Medvegy M, **Simonyi G,** Medvegy N, Pécsvárady Zs. (2011) Non-ST elevation myocardial infarction: A new pathophysiological concept could solve the contradiction between accepted cause and clinical observations *Acta Physiol Hung*, 98: 252-261.
16. **Simonyi G.** (2011) A kettős gátlás szerepe a lipidcsökkentő terápiában *Magyar Csaláadorvosok Lapja*, 3: 29-32.

17. **Simonyi G.** (2011) A rosuvastatin+ezetimib kombináció előnyei a rosuvastatin monoterápiával szemben. Az ACTE vizsgálat. *Metabolizmus*, 9(suppl. E): 6-10.
18. **Simonyi G.** (2011) A statin+ ezetimib kombináció hatásossága és előnyei a statin monoterápiával szemben, a lipidcsökkentő terápiában. *Metabolizmus*, 9(suppl. B): 7-12.
19. **Simonyi G.** (2011) Az Ezetimib/simvastatin kombináció előnyei rosuvastatinnal szemben nagy kockázatú betegeken.: Az IN-CROSS al csoportvizsgálat metabolikus szindrómában. *Metabolizmus*, 9(suppl.): 6-13.
20. **Simonyi G.** (2011) Koleszterincsökkentés 65 év felett. Az ezetimib/simvastatin kombináció hatásossága és biztonságossága időskorban az atorvastatinhoz képest - A VYTELD vizsgálat. *Metabolizmus*, 9(suppl. A): 1-5.
21. **Simonyi G**, Medvegy M, Bedros JR. *Obezitológia a praxisban: Szakmai protokollal: Fókuszban a szimpatikus idegrendszer.* KM-PharmaMédia, Budapest, 2011. 148 p. (ISBN:978-963-89077-3-8)
22. **Simonyi G**, Medvegy M (2011) Hypoglykaemia és EKG - a sitagliptin terápia előnyei. *Metabolizmus* 9: 295-300.
23. **Simonyi G.** (2011) A neuroadrenerg rendszer szerepe a hipertóniában - Terápiás lehetőségek. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 16: 125-128.
24. **Simonyi G.** (2011) Az egyenletes vérnyomáskontroll klinikai jelentősége. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 16: 521-522.
25. Medvegy M, **Simonyi G**, Medvegy N, Hegyi G, Pécsvárady Zs. (2012) NSTEMI - a new possible pathophysiology In: V. Sino-Hungarian Medical Conference. Tangshan, Kína, 2012.04.05 -2012.04.09. pp. 77-82.
26. Pados Gy, **Simonyi G**, Audikovszky M, Bedros JR. (2012) A hyperlipoproteinaemiák kezelését befolyásoló tényezők *Metabolizmus*, 10: 196-201.
27. Paragh Gy, Koncsos P, Pados Gy, **Simonyi G.** (2012) Aktualitások a lipidológiában. *Metabolizmus*, 10: 191-195.
28. **Simonyi G.** (2012) Az ezetimib/statin kombináció hatásossága a non-HDL-koleszterin csökkentésben. *Metabolizmus*, 10(suppl. D): 11-15.
29. **Simonyi G.** (2012) Betegadherencia az antikoaguláns terápiában. *Card Hung*, 42: 199-201.
30. **Simonyi G.** (2012) *Gyakorlati lipidológia.* Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest 2012. 243 p. (ISBN:978-963-226-373-1)
31. **Simonyi G.** (2012) A hypertigliceridémiák jelentősége és kezelése a hazai irányelvek alapján *Orvostovábbképző Szemle*, 19: 77-80.

32. **Simonyi G.** (2012) A húgysav szerepe a metabolikus szindróma kialakulásában. *Medicus Univarsalis*, 45: 153-155.
33. **Simonyi G,** Pados Gy, Medvegy M, Bedros JR. (2012) Az elhízás gyógyszeres kezelése: múlt, jelen, jövő. *Orv Hetil*, 153: 363-373.
34. **Simonyi G,** Pados Gy, Medvegy M, Bedros JR. (2012) A Lorcaserin. Új gyógyszer az elhízás kezelésében. *Metabolizmus*, 10: 268-271.
35. **Simonyi G,** Medvegy M. (2012) Új lehetőségek az elhízás gyógyszeres kezelésére. *Metabolizmus*, 10: 102-106.
36. **Simonyi G,** Medvegy M. (2012) Hypoglykémia és EKG. *Magyar Családorvosok Lapja*, 1: 34-36.
37. **Simonyi G,** Medvegy M. (2012) A rivaroxaban a stroke megelőzésében pitvarfibrilláló betegekben. *Ideggyógyászati Szemle-Clinical Neuroscience*, 65: 365-368.
38. **Simonyi G.** (2012) Szitagliptin és metformin fix kombináció alkalmazása a terápiás gyakorlatban - *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 17: 360-362.
39. **Simonyi G.** (2012) A non-HDL-koleszterin és jelentősége. *Lege Artis Medicinae*, 22: 109-117.
40. **Simonyi G.** (2012) A húgysav szerepe a metabolikus szindróma kialakulásában. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 17: 281-284.
41. **Simonyi G.** (2012) Új lehetőség a 2-es típusú diabetes mellitus orális vércukorcsökkentő terápiájában: a nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátlók. *Orv Hetil*, 153: 695-701.
42. **Simonyi G.** (2012) A ramipril/amlodipin fix kombináció diabéteszes hipertóniában. *Metabolizmus*, 10: 239-244.
43. **Simonyi G.** (2012) A rosuvastatin a diabéteszes dyslipidaemia kezelésében. *Lege Artis Medicinae*, 22: 523-528.
44. **Simonyi G.** (2012) A vércukorprofil napszaki alakulása szitagliptin alkalmazása során folyamatos glükózmonitorozással vizsgálva. *Metabolizmus*, 10: 315-319.
45. **Simonyi G.** (2012) A hipertónia kezelésének szakmai szempontjai a 2-es típusú diabéteszben fix kombinációval – esetismertetés. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 17: 586-588.
46. **Simonyi G.** (2012) A rilmenidin szerepe a posztmenopauzális hipertónia kezelésében. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 17: 573-576.
47. **Simonyi G.** (2012) Az angiotenzin-II receptor blokkolók helye a vérnyomáscsökkentésben - azonosságok és különbségek. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 17: 564-568.

48. **Simonyi G.** (2012) Kommentár: Hipertrigliceridémia: prognosztikai jelentőség és terápiás lehetőségek. *Orvostovábbképző Szemle*, 19: 67-76.
49. Várkonyi M, **Simonyi G.** (2012) A ramipril-amlodipin fix kombináció helye a krónikus vesebetegek hypertóniájában. *Hypertonia és nephrologia*, 16: 201-206.
50. Bedros JR, Pados Gy, **Simonyi G.** Hypertonia és obezitás. In: Farsang Csaba (szerk.) *Hypertonia és kardiovaszkuláris prevenció kézikönyve*. Medintel Kiadó, Budapest, 2013: 331-338.
51. Bedros JR, **Simonyi G.** Az elhízás kezelésének irányelvei In: Farsang Csaba (szerk.) *Hypertonia és kardiovaszkuláris prevenció kézikönyve*. Medintel Kiadó, Budapest, 2013: 637-657.
52. Medvegy M, **Simonyi G.** (2013) A T-hullám eltéréseket mutató "női EKG" lehetséges oka: a mikrocirkulációs zavar. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 18: 212-214.
53. Pados Gy, **Simonyi G.**, Bedros JR. Hypertonia és hyperlipoproteinaemia. In: Farsang Csaba *Hypertonia és kardiovaszkuláris prevenció kézikönyve*. Medintel Kiadó, Budapest, 2013: 322-330.
54. Pados Gy, **Simonyi G.** (2013) Statin titrálás vagy statin-ezetimib kombináció *Metabolizmus*, 11(suppl. G): 1-5.
55. Pados Gy, **Simonyi G.**, Audikovszky M, Bedros JR. (2013) Változások az elhízás diétás kezelésében - Momot ajánlás. *Metabolizmus*, 11: 366-371.
56. Pados Gy, **Simonyi G.**, Bedros JR. (2013) Az obesitas gyógyszeres kezelésének lehetőségei. *Lege Artis Medicinae* 23: 605-609.
57. **Simonyi G.**, Gencsi K. (2013) A rezisztens hypertonia okai és kezelésének lehetőségei. *Hypertonia és nephrologia*, 17: 13-17.
58. **Simonyi G.** (2013) A béta-blokkolók a gyakorlatban: fókuszban a metabolikusan semleges carvedilol *Card Hung*, 43: 127-131.
59. **Simonyi G.**, Kollár R. (2013) A beteg-együtműködés jelentősége a cardiovascularis terápiában. *Otv Hetil*, 154: 883-888.
60. **Simonyi G.** (2013) A statinok és diabetes kockázat - pro és kontra. *Magyar Családorvosok Lapja*, 5: 26-28.
61. **Simonyi G.** (2013) A beteg együtműködés jelentősége a lipidcsökkentő terápiában. A fix kombináció előnyei. *Metabolizmus*, 11(suppl. G): 7-11.
62. **Simonyi G.** (2013) A nátrium-glukóz kotranszporter-2-gátlók lehetséges szerepe a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében. *Metabolizmus*, 11: 131-135.
63. **Simonyi G.**, Medvegy M. (2013) A miokardiális iszkémia sajátosságai nőkben *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 18: 421-424.

64. **Simonyi G**, Bedros JR, Medvegy M. (2013) A rezisztens hypertonia eszközös kezelése. Orv Hetil, 154: 203-208.
65. **Simonyi G**, Medvegy M. (2013) A hypoglykémia kardiovaszkuláris hatásai 2-es típusú diabetesben. A nem hypoglikémizáló sitagliptin előnyei az antidiabetikus terápiában. Card Hung, 43: 80-87.
66. **Simonyi G**. (2013) Az atorvastatin/amlodipin fix kombináció helye a gyakorlatban. Házi orvos Továbbképző Szemle, 18: 371-375.
67. **Simonyi G**. (2013) Betegadherencia az antihipertenzív terápiában. Orv Hetil, 154: 1587-1591.
68. **Simonyi G**. (2013) A hypoglykaemia kardiovaszkuláris vonatkozásai. Házi orvos Továbbképző Szemle, 18: 331-334.
69. **Simonyi G**. (2013) A RAMONA -vizsgálat diabéteszes betegeinek alcsoport analízise : a ramipril és amlodipin fix kombináció hatásosságának monitorozása és beavatkozással nem járó adatgyűjtése. Metabolizmus, 11: 286-289.
70. **Simonyi G**. (2013) Elektrokardiológiai jellemzők elhízásban és metabolikus szindrómában. Metabolizmus, 11: 207-211.
71. **Simonyi G**. (2013) A ramipril/amlodipin fix kombinációs kezelés előnyei. Mikor válasszuk a kombinációt? Orv Hetil, 154: 1658-1664.
72. **Simonyi G**. (2013) A beteg-adherencia jelentősége az antihipertenzív terápiában. Házi orvos Továbbképző Szemle, 18: 283-287.
73. **Simonyi G**. (2013) A ramipril/amlodipin fix kombináció helye a metabolikus szindrómások hipertóniájának kezelésében. Metabolizmus, 11: 123-127.
74. **Simonyi G**. (2013) ACE-gátló alapú terápia a kardiológiában. Fókuszban a perindopril. Házi orvos Továbbképző Szemle, 18: 683-689.
75. **Simonyi G**. (2013) Utazás a föld körül: kitekintés a nemzetközi lipid ajánlásokra a hazai konszenzus konferencia előtt. Metabolizmus, 11: 325-328.
76. **Simonyi G**. (2013) A statinok és a diabeteskockázat. Orv Hetil, 154: 1691-1695.
77. **Simonyi G**, Kollár R. (2013) Elhízás és hypertonia. Orv Hetil, 154: 1736-1742.
78. **Simonyi G**. (2013) A carvedilol (Talliton®) előnyei a mindennapokban. Melyik bétablokkolót adjuk? Házi orvos Továbbképző Szemle, 18: 613-616.
79. **Simonyi G**. (2013) A rilmenidin (Tenaxum ®) terápia helye az időskori hipertónia kezelésében. Házi orvos Továbbképző Szemle, 18: 149-153.
80. **Simonyi G**. (2013) A perindopril/amlodipin fix kombináció - Optimális szinergizmus a stabil koronáriabetegek terápiájában. Házi orvos Továbbképző Szemle, 18: 89-96.

81. **Simonyi G**, Medvegy M. Kardiovaszkuláris kockázat nőkben. KM-PharmaMédia, Budapest, 2013. 143 p. (ISBN:978-963-89077-5-2)
82. **Simonyi G**. (2013) A perindopril/amlodipin fix kombináció: optimális szinergizmus a kardiovaszkuláris prevencióban. *Metabolizmus*, 11(suppl. A): 8-15.
83. **Simonyi G**. (2013) A non-HDL koleszterin jelentősége diabéteszes dyslipidémiában OTSZ Online
(http://www.otszonline.hu/diabetologia_osszefoglalo_kozlemeney/cikk/a_non_hdl_koleszterin_jelentosege_diabeteszes_dyslipidemiaban)
84. **Simonyi G**. (2013) A RAMONA (Ramipril és Amlodipin fix kombináció hatásosságának MOnitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése) vizsgálat krónikus vesebeteg alcsoportjának elemzése. *Hypertonia és nephrologia*,17: 179-183.
85. **Simonyi G**. (2013) A dipeptidil peptidáz-4 gátlók kardiovaszkuláris hatásai – Fókuszban a szitagliptin. *Card Hung*, 43: 264-269.
86. **Simonyi G**. (2014) Significance of the non-HDL-cholesterol. *Exp Clin Cardiol*, 20: 1169-1175.
87. **Simonyi G**. (2014) Subgroup analysis of diabetic patients in the ramona trial. *Exp Clin Cardiol*, 20: 145-155.
88. **Simonyi G**. A hipertónia és az obesitas felismerése és kezelése a háziiorvosi gyakorlatban In: Barna István (szerk.) *Hypertonia és nephrologia a háziiorvosi gyakorlatban* . 464 p. SpringMed Kiadó, Budapest, 2014: 181-207. (Springmed Háziorvos Könyvtár) (ISBN:978-615-5166-11-2)
89. **Simonyi G**, Gasparics R. (2014) A kalciumcsatorna-blokkolók aktuális kérdései, és helyük a hipertónia gyógyszeres kezelésében. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 19: D1-D4.
90. **Simonyi G**, Ferenci T. (2014) A ramipril/amlodipin fix kombináció perzisztenciája. *Orv Hetil*, 155: 1875-1881.
91. **Simonyi G**. (2014) A rilmenidin alkalmazása a hipertónia kombinációs terápiában. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 19: 475-477.
92. **Simonyi G**, Medvegy N, Kirschner R, Medvegy M. (2014) Microcirculation disturbance in left bundle branch block. *Exp Clin Cardiol*, 20: 2098-2102.
93. **Simonyi G**. (2014) Lipidcsökkentő terápia és betegadherencia a MULTI GAP 2013 vizsgálat tükrében. *Orv Hetil*, 155: 669-675.
94. **Simonyi G**, Kempler P. (2014) Tartós éjszakai hypoglykaemia szulfanilurea kezelés következtében: csak a jéghegy csúcsát látjuk? *Metabolizmus*,12: 69-72.
95. **Simonyi G**. (2014) A hypoglykaemia és a szív. *Metabolizmus*,12: 1-3.

96. **Simonyi G.** (2014) A lipidek és a kardiovaszkuláris kockázat. Házi orvos Továbbképző Szemle, 19: 2-6.
97. **Simonyi G.** (2014) A rilmenidin helye a diabéteszes hipertónia kezelésében. Házi orvos Továbbképző Szemle, 19: 31-35.
98. **Simonyi G,** Molnár MP, Pálosi M. (2014) A fibrát terápia perzisztenciája Magyarországon. Metabolizmus, 12: 93-96.
99. **Simonyi G,** Jámbor Z. (2014) A kalciumcsatorna blokkolók aktuális kérdései, és helyük a hipertónia gyógyszeres kezelésében. Metabolizmus, 12(suppl.C): C1-C4.
100. **Simonyi G,** Kempler P. (2014) A sztatinok és a diabeteszkockázat. Diab Hung, 22: 115-121.
101. **Simonyi G.** (2014) Új utakon a diabetesz kezelésében – áttekintés. Metabolizmus, 12: 351-355.
102. Alföldi S, Kovács V, **Simonyi G,** Merkely B, Farsang Cs. (2015) Terápiarezisztens hypertonia esete eredménytelen renalis denervációval. Hypertonia és nephrologia, 19: 164-166.
103. Bedros JR, **Simonyi G,** Pados Gy. (2015) Az elhízás diétás és mozgásterápiás kezelésének irányelvei. Metabolizmus, 13: 33-40.
104. Kempler P, **Simonyi G.** (2015) Ramipril és amlodipin fix kombináció vérnyomáscsökkentő hatásosságának értékelése metabolikus szindrómában - beavatkozással nem járó adatgyűjtés: A RAMSES-vizsgálat diabetesz alsóportjának analízise. Metabolizmus, 13: 320-324.
105. **Simonyi G,** Ferenci T. (2015) A simvastatin/ezetimib kombinációk alacsony perzisztenciája a lipidcsökkentő terápiában. Orv Hetil, 156: 142-146.
106. **Simonyi G,** Ferenci T. (2015) Az ezetimib/simvastatin fix kombináció és a terápiahűség az IMPROVE-IT vizsgálat hátterében. Metabolizmus, 13: 64-66.
107. **Simonyi G.** (2015) A ramipril/amlodipin fix kombináció előnyei a metabolikus szindrómában szenvedők hipertóniájának kezelésében. Metabolizmus, 13: 89-92.
108. **Simonyi G.** (2015) Hazai adatok a ramiprilalapú szabad és fix kombinációkról a terápiahűség tükrében. Hypertonia és nephrologia, 19: 101-104.
109. **Simonyi G,** Ferenci T. (2015) A carvedilol versus az 1. és a 2. generációs béta-blokkolók terápiahűsége az antihipertenzív kezelésben – Egy hazai vizsgálat eredményei. Card Hung, 45: 179-183.
110. **Simonyi G.** (2015) Beteg adherencia és a GLP-1 mimetikumok Metabolizmus, 13: 209-213.

111. **Simonyi G.** (2015) Új orális antikoagulánsok melletti perzisztencia a való életben. Orvostovábbképző Szemle, 22: 88-90.
112. **Simonyi G.** (2015) A hipertónia epidemiológiája, diagnosztikája és nem gyógyszeres kezelése. In: Vértes A , Tóth K , Szabados E , Tonelli M (szerk.) Kardiovaszkuláris prevenció 2015. Orvosi Evidencia Kft., Budapest, 2015: 85-101. (ISBN:978-963-12-3229-5)
113. **Simonyi G.** (2015) A carvedilol a társbetegségek tükrében az antihipertenzív terápiában. Hypertonia és nephrologia, 19: 271-275.
114. **Simonyi G.** (2015) Az új orális véralvadásgátlók helye a gyakorlatban – Pitvarfibrilláció társbetegségekkel – Fókuszban a dabigatran. Card Hung, 45: 262-265.
115. **Simonyi G.** (2015) Az új orális véralvadásgátlók helye a gyakorlatban, az oep-támogatás tükrében – pitvarfibrilláció társbetegségekkel: fókuszban a dabigatran. Házi orvos Továbbképző Szemle, 20: 484-488.
116. **Simonyi G,** Ferenci T. (2015) A carvedilol versus Az 1. és A 2. generációs béta-blokkolók terápiahűsége az antihipertenzív kezelésben: egy hazai vizsgálat eredményei – másodközlés. Házi orvos Továbbképző Szemle, 20: 472-476.
117. **Simonyi G.** (2015) Új orális antikoagulánsok: adagolás, adherencia. Orvostovábbképző Szemle, 22: 72-75.
118. **Simonyi G,** Ferenci T. (2015) A rilmenidin kiemelkedő terápiahűsége egy hazai vizsgálat tükrében. Hypertonia és nephrologia, 19: 225-228.
119. **Simonyi G.** (2015) Obesitas kezelése és vérnyomáscsökkentő kezelés. In: Farsang Csaba (szerk.) Kombinált kezelés hypertóniás betegekben. Medintel Kiadó, Budapest, 2015: 87-93. (ISBN:978-963-8433-32-9)
120. Tomcsányi J, **Simonyi G.** (2015) Ramipril és amlodipin fix kombináció vérnyomáscsökkentő hatásosságának értékelése metabolikus szindrómában: Beavatkozással nem járó adatgyűjtés. A RAMSES vizsgálat. Hypertonia és nephrologia, 19: 18-24.
121. Alföldi S, Kováts V, **Simonyi G,** Merkely B, Farsang Cs. 48 éves terápia rezisztens hipertóniás férfi beteg esete az eredménytelen renális denervációval. In: Barna István (szerk.) Orvosi esettanulmányok. Hypertonia és nephrologia. SpringMed Kiadó, Budapest, 2016: 23-28. (ISBN:978-615-5166-63-1)
122. **Simonyi G,** Ferenci T, Alföldi S, Farsang Cs. (2016) Ramipril + amlodipine and ramipril + hydrochlorothiazide fixed-dose combinations in relation to patient adherence J Int Med Res, 44: 1087-1091.

123. Pál Zs, **Simonyi G.** (2016) A korai additív terápia előnyei a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében. *Metabolizmus*, 14(Suppl A): 1-5.
124. **Simonyi G.**, Ferenci T. (2016) A ramipril/amlodipin és a lisinopril/amlodipin fix kombinációk a terápiahűség tükrében. *Orv Hetil*, 157: 30-34.
125. **Simonyi G.** (2016) A sztatin és a fibrát terápia perzisztenciája Magyarországon *Metabolizmus*, 14: 100-103.
126. **Simonyi G.**, Ferenci T. (2016) Az atorvastatin/amlodipin fix kombináció versus az atorvastatin terápia a terápiahűség tükrében. *Orv Hetil*, 157: 424-428.
127. **Simonyi G.**, Ferenci T. (2016) A metformin-monoterápia és a szitagliptin/metformin fix kombináció egyéves perzisztenciája. *Orv Hetil*, 157: 618-622.
128. **Simonyi G.** (2016) Benefits of Fixed Dose Combination of Ramipril/Amlodipine in Hypertensive Diabetic Patients: A Subgroup Analysis of RAMONA Trial. *Chin Med J*, 129: 1224-1228.
129. **Simonyi G.** (2016) Az acetilszalícilsav, mint vérnyomáscsökkentő? *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 21: 407-409.
130. **Simonyi G.** (2016) Egy cukorbeteg esete az álcázott hypertóniával és a célértéken lévő HbA1c-vel. In: Barna István (szerk.) *Orvosi esettanulmányok. Hypertonia és nephrologia.* SpringMed Kiadó, Budapest, 2016: 59-66. (ISBN:978-615-5166-63-1)
131. **Simonyi G.**, Pál Zs. (2016) A hypertonia kezelésének hemodinamikai alapú megközelítése: Az impedancia-kardiográfia lehetséges helye a hypertonia egyénre szabott kezelésében. *Hypertonia és nephrologia*, 20: 201-206.
132. **Simonyi G.**, Pados Gy, Bedros JR. (2016) Új lehetőség az elhízás gyógyszeres kezelésére: a naltrexon/bupropion kombináció. *Metabolizmus*, 14: 360-364.
133. **Simonyi G.** (2016) 2-es típusú cukorbeteg esete a hipertóniával és a ramipril-amlodipin fix kombinációval. *Metabolizmus*, 14(Suppl I): 4-8.