

Dobutamin Stres Ekokardiyografi Testi Sırasında Görülen Semptom, Yan Etki ve Komplikasyonlar

Symptoms, Side Effects and Complications During the Dobutamine Stress Echocardiography Test

Ahmet Karakurt¹, Yüksel Kaya¹, Tolga Sinan Güvenç¹, Mehmet Akbulut²

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kars, ²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ

ABSTRACT

AIM: Exercise stress test is the most widely used test to diagnose and predict the outcome of the ischemic coronary artery disease. In case where the exercise stress tests are not suitable, pharmacological stress tests may be used. Dobutamine stress echocardiography test is one of the most commonly used tests in these circumstances. In this study, we aimed to investigate the symptoms, adverse events and complications observed during the dobutamine stress echocardiography test.

METHODS: Male patients with a down-sloping or horizontal ST segment depression (≥ 1 mm) recorded in the inferior leads (DII, DIII and aVF) of the electrocardiogram were included. Dobutamine stress echocardiography test was performed until reaching the 85% of the targeted heart rate or occurrence of an adverse event. Symptoms, adverse events and complications during dobutamine stress echocardiography test were recorded.

RESULTS: The mean age and the range of the age distributions of the 70 male participants were 52 ± 9 and 35-73 years, respectively. Serious adverse events including death, ventricular fibrillation and myocardial infarction were not observed during the tests. Non-sustained and sustained ventricular tachycardia were observed in two (2.85%) and one (1.42%) of the cases, respectively. The most frequently observed symptoms were angina pectoris (17.14%), palpitation (11.42%), flushing (7.14%), headache (5.71%) and dizziness (2.85%). We observed symptomatic hypertension and hypotension in 5 (7.14%) and one case (1.42%), respectively.

CONCLUSION: The rates of serious complications of dobutamine stress echocardiography test are low. The symptoms and adverse events observed during the test may be resolved with cessation of the test or appropriate medical treatment.

Key words: echocardiography; diagnosis; diagnostic tests; dobutamine; drug toxicity; stress

ÖZET

AMAÇ: İskemik koroner arter hastalığı tanı ve prognozunun belirlenmesinde, stres testler arasında, en sık egzersiz stres testi kullanılmaktadır. Fakat bu testin kullanılmadığı durumlarda,

farmakolojik stres testleri alternatif olarak görülmektedir. En sık kullanılan testlerden biri de, dobutamin stres ekokardiyografi testidir. Çalışmamızda, dobutamin stres ekokardiyografi testinde görülen semptom, yan etkiler ve komplikasyonları değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM: Çalışmaya, egzersiz stres testi inferior derivasyonlarında (DII, DIII, aVF) ST-segment ≥ 1 mm down-sloping veya horizontal çökmeleri olan, erkek hastalar alındı. Hastalara yaşa bağımlı maksimal hedef kalp atım hızının %85'ine ulaşana kadar veya ciddi yan etki görülene kadar dobutamin stres ekokardiyografi testi uygulandı. Görülen semptomlar, yan etkiler ve komplikasyonlar kaydedildi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 70 hastanın yaş ortalaması 52 ± 9 yılı ve 35-73 yıl arasında değişiyordu. Dobutamin stres testi uygulaması sırasında, ventriküler fibrilasyon, miyokard enfarktüsü ve ölüm gibi ciddi bir komplikasyon görülmedi. İki (%2.85) olguda non-sustained ventriküler taşikardi ve bir (%1.42) hastada sustained ventriküler taşikardi gözlemlendi. En fazla izlenen belirtiler sırasıyla angina (%17.14), palpasyon (%11.42), flushing (%7.14), baş ağrısı (%5.71) ve baş dönmesiydi (%2.85). Beş (%7,14) hastada semptomatik hipertansiyon ve bir (%1.42) hastada semptomatik hipotansiyon izlendi.

SONUÇ: Dobutamin stres ekokardiyografi testinin ciddi komplikasyon oranı düşüktür. Uygulama sırasında oluşan belirti ve yan etkiler testin sonlandırılması veya uygun medikal tedavi ile düzelir.

Anahtar kelimeler: ekokardiyografi; tanı; tanısal testler; dobutamin; ilaç toksisitesi; stres

Giriş

Dobutamin stres ekokardiyografi testinin (DSE) klinik uygulaması Berthe ve arkadaşları tarafından yapıldı¹. Yıllar içerisinde testin endikasyon alanları genişledi. Önceleri koroner arter hastalığını tanıma da kullanılan test zamanla yeni kullanım alanları da buldu. Revaskülarizasyon sonrası hastaların risk sınıflandırılması, kronik koroner arter hastalığı, kararsız angina, akut veya kronik miyokard enfarktüsü sonrası risk sınıflandırılması; kapak hastalıklarının değerlendirilmesi ve sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş hastaların risk sınıflandırılması gibi kullanım alanları

bunlardandır^{2,3}. Böylece DSE yaşlı ve yüksek riskli hastalarda da kullanılabilir hale geldi.

Yukarıdakilere ek olarak dobutamin dozunun 50 mg/dl gibi yüksek dozlara çıkılması ve hedef kalp hızına ulaşamayan hastalarda atropine ilave edilmesi, belirti, yan etki ve komplikasyonların artmasına neden olmuştur⁴. Biz de çalışmamızda dobutamine stres testi uygulanan hastalardaki belirti, yan etki ve komplikasyon oranlarını belirleyerek testin güvenilirliği hakkında veri toplamayı amaçladık.

Yöntem

Bu çalışmaya Ekim 2001 ve Temmuz 2002 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran hastalar alındı. Çalışma öncesi Fırat Üniversitesi yerel etik kuruluna başvuruldu ve katılımcılardan yazılı onam alındı.

Çalışmada yer alan hastalar göğüs ağrısı veya göğüs ağrısı eşdeğeri (nefes darlığı vb.) belirtileriyle başvuran hastalardan seçildi. Göğüs ağrısı ya da eşdeğeri belirtileri olan hastalara egzersiz stres testi uygulandıktan sonra elektrokardiogramlarında inferior derivasyonlarda (D_{II} , D_{III} , aVF) ST-segmentinin J noktasından 80 ms sonra ≥ 1 mm down-sloping veya horizontal çökme bulguları olan ve çalışmada yer almak isteyen hastalar dobutamine stres testi için seçildiler.

Çalışmada yer almak istemeyen, egzersiz testinde ciddi bulgu ve belirtileri gelişen, kronik hastalıkları olan, sürekli ilaç kullanım öyküsü olan ve alkol ile sigara gibi bağımlılıkları olan hastalar çalışma dışında bırakıldılar. Bulguların homojenitesini sağlamak için yalnızca erkek hastalar çalışmaya alındı.

Dobutamin stres ekokardiyografi testi

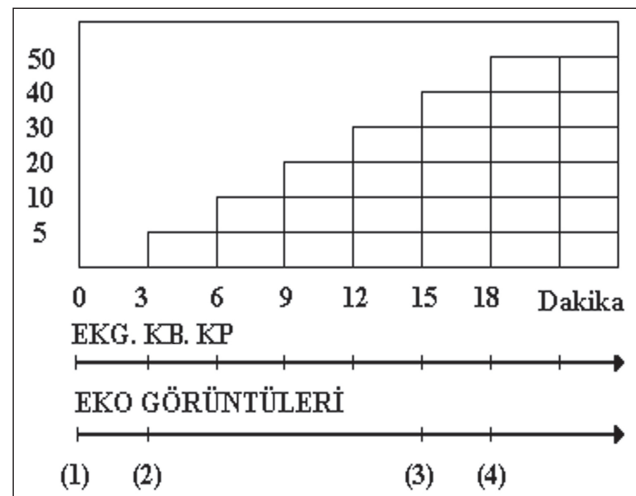
Ekokardiyografi odasına alınan hastalar, supin pozisyonunda yatırılıp sağ kola kan basıncı manşonu bağlanarak arteriyel tansiyon, nabız ve EKG takibi yapıldı. EKG elektrotları standart olarak (6 göğüs derivasyonu, 3 ekstremita derivasyonu) yerleştirildi. Dobutamin stres ekokardiyografi testi, Acuson Sequoia 512 Ultrason Sistemi ve 3,5 MHz transdücer ile yapıldı. Standart pozisyonlarda (sol lateral dekübitus pozisyonunda, parasternal uzun-kısa aks, apikal 4 ve 2 odacık) iki boyutlu ve M-mode ile elde edilen görüntüler ekokardiyografi cihazın dijital hafızasına kaydedildi. Dobutamin infüzyonu esnasında oluşacak şikâyetler, bulgular, yan etkiler ve komplikasyonlar kaydedildi.

Dobutamin infüzyonu sırasında şu belirti ve bulgulara erişince test sonlandırıldı: Tipik göğüs ağrısı, EKG'de J noktasından 80 ms sonra anlamlı ST çökmesi, dobutamin peak dozuna ulaşılmış olması, iske-mi gelişmesi veya en az orta şiddette yeni duvar hareket bozukluğunun oluşması, hedef kap hızına ulaşma (yaşa göre tahmin edilen maksimal kalp hızının %85'i [(220-yaş) \times 0,85]), şiddetli hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 220 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg), sistolik kan basıncında önemli düşüş (bazal sistolik kan basıncında ≥ 20 mmHg veya mutlak sistolik kan basıncının < 90 mmHg olması), devamlı supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi veya kompleks ventriküler ekstrasistol, hastanın testi bırakmak istemesi ve ilaca karşı alerji gelişmesi.

Dobutamin infüzyon protokolü

Dobutamine stres ekokardiyografi testinin beş basamağı vardır ve her basamak üç dakika sürmektedir.

Dobutamin, infüzyon pompası ile 5 μ m/kg/dakika dozunda intravenöz infüzyon şeklinde başlandı. Dobutamin infüzyon dozu belirti, yan etki veya yeni duvar hareket bozukluğu meydana gelene kadar her 3 dakikada bir sırasıyla 10, 20, 30, 40 ve 50 μ g/kg dozlara artırıldı. Dobutamin üst dozu 50 μ g/kg/dakika olarak kabul edildi. Maksimal dobutamin infüzyon dozu (40 ve 50 μ g/kg/dakika) ile hedeflenen kalp hızının %85'ine ulaşamadığı durumlarda 0,2–1,0 mg atropin intravenöz yoldan uygulandı⁵⁻⁷ (Şekil 1). Gerekli durumlarda metoprolol ve sublingual gliserol



Şekil 1. Dobutamin stres ekokardiyografi testi uygulama protokolü şeması. EKG: Elektrokardiyogram; KB: Kan basıncı; KP: Kalp hızı. Duvar hareketleri: (1) bazal, (2) düşük doz, (3) pre-peak doz ve (4) peak dobutamin dozunu ifade etmektedir.

trinitrat spreyi hazır bulunduruldu. Ayrıca meydana gelebilecek ventriküler aritmileri önlemek için acil sende lidocaine hazır bulunduruldu.

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (frekans, yüzde) kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya katılmayı kabul eden 70 erkek çalışmada yer aldı ve bu hastaların verileri analiz için kullanıldı. Dobutamine stres ekokardiyografi testi uygulaması sırasında ventriküler fibrilasyon, miyokard enfarktüsü ve ölüm gibi ciddi bir komplikasyon görülmedi. Ancak iki hastada non-sustained ventriküler taşikardi, bir hastada sustained ventriküler taşikardi gelişti. Hastanın hemodinamisini bozmayan non-sustained ventriküler taşikardiler testin sonlandırılmasıyla kayboldu.

Ventriküler erken atımlar sık görülürken, diğer aritmiler nadir görüldü. Ventriküler erken atımlar sekiz (%11,42) hastada görülürken, bir (%1,42) hastada supra-ventriküler taşikardi ve bir (%1,42) hastada da atriyal erken atım görüldü (Tablo 1, Şekil 2).

Angina %17,14 (12 hasta) oranla en sık izlenen belirti oldu. Anginayı yüksek sıklıkta görülmeleri açısından %11,42 (sekiz hasta), %7,14 (beş hasta), %7,14 (beş hasta) ve %5,71 (dört hasta) oranlarıyla sırasıyla palpasyon, flushing, hipertansiyon ve baş ağrısı izledi.

Daha az oranda izlenen diğer belirtiler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Çarpıntısı olan hastaların hepsinde kalp hızı 90 atım/dakikanın altındaydı. Test sırasında hipotansiyon gelişen hastada test sonlandırıldı ve izotonik NaCl infüzyonu ile arteriyel basınç normotansif hale döndü. Çalışmaya katılan hiçbir hastada alerjik reaksiyon izlenmedi.

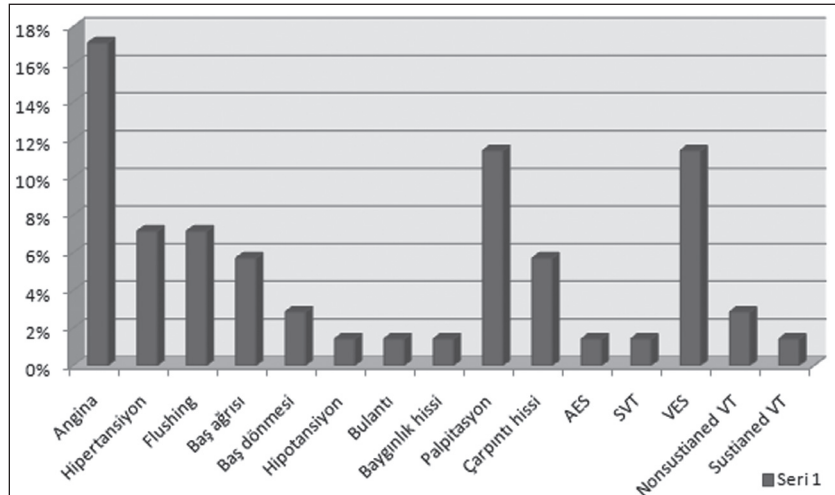
Tartışma

Kardiyovasküler hastalıklar dünyadaki tüm ölümlerin %30’undan sorumludur. Bu yüzden de en önemli sağlık sorunları arasında sayılmaktadırlar. 2008 yılında ölen 58 milyon insanın, 17,5 milyonunun kardiyovasküler hastalıklar sonucu öldüğü, bu ölümlerin 7,3 milyonunun koroner arter hastalığına bağlı olduğu vurgulanmaktadır. Morbidite ve mortalite üzerinde ciddi etkileri olan bu hastalıkların 2004–2030 yılları arasında %37 artarak 23,6 milyon kişinin ölümünden sorumlu olacağı tahmin edilmektedir⁸.

Koroner arter hastalıklarının erken dönemde tanınması, prognoz açısından önemli yararlar sağlamaktadır. Koroner arter hastalıklarının invazif olmayan yöntemler ile tanınabilmesi için pratik uygulamada en sık elektrokardiyografi ve egzersiz stres testleri kullanılmaktadır⁹. Ancak, elektrokardiyografi hemen her hastaya kolaylıkla uygulanabilirken, egzersiz stres testinin uygulanmasında önemli sınırlamalar vardır¹⁰⁻¹² ve bazı durumlarda egzersiz stres testi yetersiz

Tablo 1. Dobutamine Stres Ekokardiyografi testinde görülen belirti, yan etki ve aritmilerin özetlenmesi.

Semptom, yan etki ve aritmiler	N	%
Angina	12	17,14
Hipertansiyon	5	7,14
Flushing	5	7,14
Baş ağrısı	4	5,71
Baş dönmesi	2	2,85
Hipotansiyon	1	1,42
Bulanti	1	1,42
Baygınlık hissi	1	1,42
Palpatasyon	8	11,42
Çarpıntı hissi	4	5,71
Atriyal erken atım	1	1,42
Supraventriküler taşikardi	1	1,42
Ventriküler erken atım	8	11,42
Non-sustained ventriküler taşikardi	2	2,85
Sustained entriküler taşikardi	1	1,42



Şekil 2. Dobutamin stres ekokardiyografi testi sırasında görülen semptom, yan etki ve aritmilerin grafik olarak özetlenmesi. VT: Ventriküler taşikardi; VPS: Ventriküler erken atım; APS: Atriyal erken atım; SVT: Supraventriküler taşikardi.

kalmaktadır. Bu testin yetersiz olduğu durumlarda farmakolojik stres testleri kullanılabilir. Bunlar arasında en sık kullanılan farmakolojik ajanlardan birisi de dobutamindir.

Dobutamin, kalpte stres ajanı olarak ilk kez 1984 yılında kullanılmıştır¹³. Tanısal amaçlı olarak ilk defa 1985 yılında Berthe ve arkadaşları tarafından, miyokard enfarktüsü sonrası çoklu damar hastalığının araştırılmasında kullanılarak, klinik uygulamaya girmiş ve dobutamine stres ekokardiyografi testi olarak adlandırılmıştır¹. Fung ve arkadaşlarının 1987'de yaptıkları çalışmada dobutaminin, miyokard performansının fonksiyonel değerlendirilmesine dayanan stres protokollerinde kullanılmaya uygun olduğu bildirilmiştir¹⁴.

Günümüzde dobutamin stres ekokardiyografi testi geniş bir endikasyon alanında kullanılmaktadır. Koroner arter hastalığında tanı yöntemi olarak kullanımının yanı sıra, koroner revaskülarizasyon geçirmiş hastaların risk sınıflaması; kronik koroner arter hastalığı, kararsız angina, akut veya kronik miyokardiyal enfarktüs sonrası risk sınıflaması; kapak hastalıklarının değerlendirilmesi ve sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş hastaların risk sınıflandırılması gibi durumlarda kullanım alanı bulmuştur.

Mertes ve arkadaşları dobutamin stres ekokardiyografi testinin yan etki profilini araştırdıkları çalışmalarında, 1118 olguda görülen komplikasyon ve yan etkileri değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada en çok görülen yan etki aritmi olmuştur. Olguların %15,3'ünde ventriküler erken atım (dakikada 6 veya daha fazla), %7,7'sinde atriyal erken atım (dakikada 6 veya daha fazla), %3,5'inde non-sustained ventriküler taşikardi, %3,4'ünde supraventriküler taşikardi, %0,6'sında atriyal fibrilasyon tespit edilmiştir. Ventriküler taşikardi gelişen hastaların %40'ında iskemi tespit edilirken, %60'ında iskemi saptanmamıştır. Bu olgularda aritmi beta reseptörlerinin stimülasyonuna ve dobutamine bağlı olarak gelişen serum potasyum düşüklüğüne bağlanmıştır. Ayrıca, dobutamin stres ekokardiyografi testi sırasında yeni miyokard enfarktüsü geçirenlerde, anginanın daha sık olduğu, ancak aritmi insidansında iki grup arasında fark bulunmadığı saptanmıştır¹⁵.

Sitges ve arkadaşları 132 hastanın incelendiği bir çalışma gurubunda, non-sustained ventriküler taşikardiyi %4, supraventriküler taşikardiyi %5, bradikardi-hipotansiyonu %1,5, şiddetli hipertansiyonu (>200/120 mmHg) %7,5, intraventriküler

gradiyenti %5, baş ağrısı %0,8, fasiyal paresteziyi %7,4, palpasyonu (aritmik olmaksızın) %18 ve diğer yan etkileri (bulantı, kusma vb.) %9 oranında saptamışlardı.¹⁶

Epstein ve arkadaşlarının 61 hastadan oluşan çalışma gurubunda ise, %16,39 uniform ve unifokal ventriküler erken atım, %8,19 atriyal erken atım ve %1,63 oranında couplet ventriküler erken atım gözlemlenmişti. Yine aynı çalışmada angina pectoris %18,03, atipik göğüs ağrısı %11,47, ürperti tarzında non-kardiyak belirtiler %18,03 ve bulantı %6,55 oranında görülmüştü¹⁷. Medvedeva ve arkadaşları ise dobutamin stres ekokardiyografi testinde en ciddi ve en sık görülen yan etkinin ventriküler aritmiler (%6,58) ve paroksizmal taşikardi (%3,76) olduğunu bildirmişlerdi¹⁸.

Hirano ve arkadaşları dobutamin stres ekokardiyografi testinin yan etkilerini değerlendirmek amacıyla yaptıkları 897 hastayı içeren çalışmada, en fazla görülen yan etkinin %34,1 oranla ventriküler erken atım olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ölüm, şok, ventriküler fibrilasyon ve sustained ventriküler taşikardi gibi yan etkiler görülmemiştir¹⁹.

Geleijne ve arkadaşları her bir çalışmada hasta sayısı 400'ün üzerinde olan ve toplamda 55 071 hastaya ulaşan, 26 çalışmanın bulgularından oluşan bir derlemede, dobutamin stres ekokardiyografi testinin komplikasyonlarını değerlendirdiler. Bu derlemede mortalite insidansı %0,01 (dağılım %0,00–0,01), kardiyak rüptür insidansı %0,01 (dağılım, %0,00–0,01), miyokard enfarktüs insidansı %0,02 (aralık %0,00–0,10), serebrovasküler olay insidansı %0,01 (aralık %0,00–0,10), ventriküler fibrilasyon insidansı %0,04 (aralık %0,00–0,18), sustained ventriküler taşikardi insidansı %0,15 (aralık %0,00–0,78), kardiyak asistoli insidansı %0,01 (aralık %0,00–0,03), atriyal erken atım insidansı %7,8 (aralık %0,7–27,8), supraventriküler taşikardi insidansı %1,3 (aralık %0,0–7,0), atriyal fibrilasyon insidansı %0,9 (aralık %0,3–2,2), atriyo-ventriküler blok insidansı %0,23 (aralık %0,03–0,68), hipotansiyon insidansı %1,7 (aralık %0,2–7,6) olarak bulunmuştu²⁰. Ayrıca atropin intoksikasyon insidansı %0,03 (aralık %0,00–0,17) olarak rapor edilmişti. Koroner spazm insidansı net olarak bilinmese de bir çalışmada %0,14 olarak belirtilmiştir²¹.

Bizim çalışmamızda, dobutamin stres ekokardiyografi testi sırasında oluşan tüm yan etkiler, hafif olarak sınıflandırıldı. Ventriküler fibrilasyon, miyokard enfarktüsü ve ölüm gibi ciddi bir komplikasyon

görülmedi. Sadece bir (%1,42) hastada ciddi hipotansiyon ve üç (%4,28) hastada non-sustained ventriküler taşikardi nedeniyle test sonlandırıldı. Testin sonlandırılmasıyla da aritmiler düzeldi. Hipotansiyon ise izotonik NaCl infüzyonu ile normotansif hale döndü ve hastanın yakınmaları düzeldi. Bizim çalışmamızda aritmiler arasında en sık %11,42 (8/70) oranla ventriküler erken vuru görüldü. Bunu %1,42 (1/70) oranla atriyal erken vuru takip etti.

Dobutamin, normal ve iskemik miyokard dokusunda çeşitli mekanizmalarla ciddi aritmilere neden olabilmektedir. Dobutamin aksiyon potansiyeli ve QRS süresine, QT intervalinde değişikliklere neden olmaktadır. Miyokard dokusunda cAMP aracılığıyla hücre içi kalsiyumu artırarak otomatisme ve gecikmiş after depolarizasyonda tetiklenmiş aktiviteyi artırmaktadır. Ayrıca beta reseptör uyarılması, geçici ventriküler aritmilere neden olan plazma potasyum seviyesini düşürmektedir. Bütün bunların aritmilerin oluşma eğilimini arttıran mekanizmalar olduğu düşünülmektedir²⁰.

Dobutaminin aritmi potansiyelini artırması ciddi bir dezavantajdır. Picano ve arkadaşları dobutamin stres ekokardiyografi testine atropin (0,5–1 mg) ilavesiyle yapmış oldukları bir çalışmada ventriküler taşikardi insidansının rölatif olarak arttığını bildirmişlerdi²². Bizim çalışmamızda, iki hastada non-sustained ve bir hastada sustained ventriküler taşikardi gelişti. Bu hastaların üçünde de maksimal hıza ulaşmak için atropin ilave edilmişti. Sustained ventriküler taşikardi dobutamin infüzyonu kesilmesinden 30 saniye sonra kendiliğinden düzeldi.

Dobutamin stres ekokardiyografi testi çok zaman alan ve göreceli olarak fazla emek gerektiren bir tanı ve değerlendirme yöntemidir²³. Bizim çalışmamızda dobutamin stres ekokardiyografi testi yaklaşık olarak 45 dakika sürmüştür. Dobutamin infüzyonu sırasında kararlı duruma ulaşmak için en az 3 dakika gerekir. Eğer testin basamakları kısa tutulursa stres testi yarım kalabilir²⁴. Bu da testin güvenilirliğini azaltır. Dipiridamol ve adozin ile daha kısa zamanda (dipiridamol ile 27 dakikada, adozin ile 27 dakikada test tamamlanmaktadır) stres oluşturulmaktadır. Ancak bu farmakolojik ajanların stres ekokardiyografi testi ile iskemi araştırılmasında daha az duyarlı olduğu bildirilmiştir^{14,25}. Aynı zamanda bu ajanlar astım hastalarında, bronkospazm oluşturdukları için kontrendikedir. Astımlı hastalarda dobutamin stres ekokardiyografi testinin kullanımı güvenilirdir²⁶.

Sonuç

Dobutamin stres ekokardiyografi testinin ciddi komplikasyon oranı düşüktür. Uygulama sırasında oluşan belirti ve yan etkiler testin sonlandırılması veya uygun medikal tedavi ile düzelir.

Kaynaklar

1. Berthe C, Pierard LA, Hiernaux M, et al. Predicting the extent and location of coronary artery disease in acute myocardial infarction by echocardiography during dobutamine infusion. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1167-72.
2. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, et al. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 1021-41.
3. Becher H, Chambers J, Fox K, Jones R, Leech GJ, Masani N, et al. BSE procedure guidelines for the clinical application of stress echocardiography, recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography. A report of the British Society of Echocardiography Policy Committee. *Heart* 2004; 90: 23-30.
4. McNeill AJ, Fioretti PM, el-Said SM, et al. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1992; 70: 41-6.
5. Oh J, Seward J, Tajik A (editors). Coronary artery disease. *The Echo Manual*. 2 ed., Philadelphia: A Wolters Kluwer Company, 1999; 773-89.
6. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, et al. Standardized guidelines for the interpretation of dobutamine echocardiography reduce interinstitutional variance in interpretation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1520-4.
7. Poldermans D, Fioretti PM, Boersma E, et al. Safety of dobutamine-atropine stress echocardiography in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 73: 456-9.
8. World Health Organization, 2009. Cardiovascular Diseases. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>; http://www.who.int/cardiovascular_diseases/priorities/en/index.html. (Last Access: June 17, 2010).
9. Nagueh SF, Zoghbi WA. Stress echocardiography for the assessment of myocardial ischemia and viability. *Curr Probl Cardiol* 1996; 21: 445-520.
10. Hoffmann R, Lethen H, Kleinhaus E, et al. Comparative evaluation of bicycle and dobutamine stress echocardiography with perfusion scintigraphy and bicycle electrocardiogram for identification of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 72: 555-9.
11. Hollenberg M, Budge WR, Wisneski JA, et al. Treadmill score quantifies electrocardiographic response to exercise and improves test accuracy and reproducibility. *Circulation* 1980; 61: 276-85.

12. Chikamori T, Yamada M, Takata J, et al. Diagnostic significance of exercise-induced ST-segment depression in the inferior leads in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1161-4.
13. Mason JR, Palac RT, Freeman ML, et al. Thallium scintigraphy during dobutamine infusion: nonexercise-dependent screening test for coronary disease. *Am Heart J* 1984; 107: 481-5.
14. Fung AY, Gallagher KP, Buda AJ. The physiologic basis of dobutamine as compared with dipyridamole stress interventions in the assessment of critical coronary stenosis. *Circulation* 1987; 76: 943-51.
15. Meyer SL, Curry GC, Donsky MS, et al. Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1976; 38: 103-8.
16. Sitges M, Paré C, Azqueta M, et al. Feasibility and prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography early in unstable angina. *Eur Heart J* 2000; 21: 1063-71.
17. Epstein M, Gin K, Sterns L, et al. Dobutamine stress echocardiography: initial experience of a Canadian centre. *Can J Cardiol* 1992; 8: 273-9.
18. Medvedeva VN, Orlova OI, Shashkov EL, et al. Dobutrex stress echocardiography: clinical and prognostic value, side effects. *Ter Arkh* 2001; 73: 19-24.
19. Hirano Y, Yamamoto T, Uehara H, et al. Complications of stress echocardiography. *J Cardiol*. 2001; 38: 73-80.
20. Geleijnse ML, Krenning BJ, Nemes A, et al. Incidence, pathophysiology, and treatment of complications during dobutamine-atropine stress echocardiography. *Circulation* 2010; 121: 1756-67.
21. Lamisse N, Cohen A, Chauvel C, et al. Dobutamine stress echocardiography; a monocentric experience on 600 consecutive patients. Effect of age. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997; 90: 1455-61.
22. Picano E, Mathias W Jr, Pingitore A, et al. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicentre study. *Echo Dobutamine International Cooperative Study Group. Lancet* 1994; 344: 1190-2.
23. Iliceto S, Rizzon P. Stress echocardiography: ready for routine clinical use? *Eur Heart J* 1991; 12: 262-5.
24. Tuttle RR, Mills J. Dobutamine: development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res* 1975; 36: 185-96.
25. Previtalli M, Lanzarini L, Ferrario M, et al. Dobutamine versus dipyridamole echocardiography in coronary artery disease. *Circulation* 1991; 83: III27-31.
26. Pennell DJ, Underwood SR, Ell PJ. Safety of dobutamine stress for thallium-201 myocardial perfusion tomography in patients with asthma. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1346-50.