


e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## Comparative analysis of the accuracy of dobutamine stress echocardiography in the diagnosis of coronary artery stenosis

Gabrielė Čėsnaite<sup>1</sup>, Karolina Slapšytė<sup>1</sup>, Jolanta Justina Vaškelytė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Faculty of Medicine of Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania;*

<sup>2</sup>*Department of Cardiology, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania*

### Abstract

Coronary artery disease is the leading cause of death [12]. Hemodynamically significant stenoses are most accurately detected by coronary artery angiography (CAA) examination, but this is an invasive and expensive test [5]. The dobutamine stress echocardiography (DSE) is suitable as a screening method in patients with stable CAD and in asymptomatic patients prior to CAA. DSE is characterized by high sensitivity and specificity, 79-83 % and 82-86 %, respectively [13]. DSE is used to evaluate new load-induced regional contractile disorders in the left ventricle caused by myocardial ischemia [2].

Methods: Retrospective study enrolled patients with symptoms of CAD admitted to department of cardiology of Kaunas Clinics between July 2017 and February 2019. Data of 389 patients with symptoms of CAD were included in the analysis. The following data was collected: history of comorbidities, body mass index (BMI), DSE, CAA, exercise tolerance test data. The statistical analysis was performed using a standard statistical package SPSS 23.0. Results was compared with Mann-Whitney and  $\chi^2$  test. Results were considered significant if  $p < 0.05$ .

Results: 389 clinical cases were investigated, 144 (37%) men and 245 (63%) women. The average age of patients was  $67.1 \pm 10.3$ . The poor echocardiography image quality statistically significant often was observed in patients with higher BMI (patients with  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> vs. patients  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> 10.3% vs. 3.3%) or atrial fibrillation (patients with AF vs. without AF, 27.5% vs. 7.4%) ( $p < 0.001$ ). The DSE was done in 87.7% patients and in 12.3% subjects test were discontinued. The DSE results revealed 13.9 % pathological, 70.7 % non-pathological and 15.4% non-informative test results. The CAA was done for 31.4% of all patients. The DSE was false positive in 9 (18%) and false negative in 16 (22.5%) subjects. The agreement between the DSE and CAA finding stenosis were moderate in left anterior descending artery, right coronary artery and was substantial in circumflex artery ( $K=0.474$ ,  $K=0.583$ ,  $K=0.610$ , respectively,  $p < 0.001$ ). The DSE accuracy is higher in patients with multivessel disease compared with single-vessel disease (75% vs. 10%, respectively,  $p < 0.001$ ). The DSE accuracy was 21.2% ( $K=0.189$ ), 50% ( $K=0.333$ ) and 83.3% ( $K=0.810$ ) in 2016, 2017 and 2018 years, accordingly ( $p < 0.001$ ).

Conclusions: A statistically significant relationship was determined between the patients with AF or higher BMI and poor echocardiography image quality. A statistically significant relationship was observed between b-blocker use prior DSE with not achieved sub-maximal HR. The DSE accuracy is higher to diagnose multivessel disease than single-vessel disease. The match between DSE and CAA is better in diagnosis of circumflex artery stenosis than in anterior interventricular branch and right coronary artery. The accuracy of DSE improved between 2016 and 2018.

**Keywords:** dobutamine stress echocardiography, coronary artery disease, coronary angiography

## Dobutamino krūvio echokardiografijos tikslumo palyginamoji analizė, diagnozuojant vainikinių arterijų stenozes

Gabrielė Čėsnaite<sup>1</sup>, Karolina Slapšytė<sup>1</sup>, Jolanta Justina Vaškelytė<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija; Medicinos fakultetas

<sup>2</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos Kardiologijos klinika

### Santrauka

Vainikinių arterijų liga (VAL) yra dažniausia mirties priežastis [12]. Hemodinamiškai reikšmingos vainikinių arterijų stenozės nustatomos atliekant vainikinių arterijų angiografiją (VAA), tačiau tai yra invazyvus ir brangus tyrimas [5]. Dobutamino streso echokardiografija (DKE) yra tinkamas atrankos metodas pacientams su stabilia VAL ar besimptomiams pacientams prieš VAA. DKE būdingas didelis jautrumas ir specifiskumas, atitinkamai 79-83% ir 82-86% [13]. DKE yra naudojamas įvertinti naujiems kairiojo skilvelio (KS) regioninės kontrakcijos sutrikimams, atsirandantiems dėl miokardio išemijos [2].

Metodai: į retrospektyvinį tyrimą buvo įtraukti 389 pacientai su simptomine VAL iš Kauno klinikų Kardiologijos klinikos nuo 2017 m. liepos mėn. iki 2019 m. vasario mėn. Buvo renkami duomenys: gretutinės ligos, kūno masės indeksas (KMI), DKE, VAA, fizinio krūvio toleravimo testų duomenys. Statistinė analizė buvo atlikta naudojant standartinį statistinį paketą SPSS 23.0. Rezultatai buvo lyginami naudojant Mann-Whitney ir  $\chi^2$  testus. Rezultatai statistiškai reikšmingi, kai  $p < 0,05$ .

Rezultatai: ištirti 389 klinikiniai atvejai, tarp jų 144 (37%) buvo vyrai ir 245 (63%) – moterys. Vidutinis pacientų amžius  $67,1 \pm 10,3$  metai. Bloga vaizdo kokybė pastebėta pacientams, kurie turi didesnę KMI (pacientai su  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  vs. pacientai  $< 30 \text{ kg/m}^2$  10,3% vs. 3,3%) ar turi priešdžių virpėjimą (PV) (pacientai su PV 27,5% vs. be PV vs. 7,4%) ( $p < 0,001$ ). DKE buvo atlikta 87,7% pacientų, 12,3% tiriamųjų testas buvo nutrauktas. Atlikus DKE nustatyta 13,9% patologinių rezultatų, 70,7% nepatologinių ir 15,4% neinformatyvių rezultatų. VAA atlikta 31,4% pacientų. DKE klaidingai teigiami rezultatai gauti 9, klaidingai neigiami – 16 tiriamųjų. DKE tyrimo rezultatų atitikimas su VAA buvo vidutinis diagnozuojant priekinės tarpkilvelinės šakos ir dešinės vainikinės arterijos stenozes bei žymus diagnozuojant apsukinės arterijos pažeidimus ( $K=0,474$ ,  $K=0,583$ ,  $K=0,610$ , atitinkamai,  $p < 0,001$ ). DKE tikslumas yra didesnis diagnozuojant dauginę VAL nei vienos VAL (75% vs. 10%, atitinkamai,  $p < 0,001$ ). DKE tikslumas 2016 metais buvo 21,2% ( $K=0,189$ ), 2017 metais – 50% ( $K=0,333$ ), 2018 metais – 83,3% ( $K=0,810$ ) ( $p < 0,001$ ).

Apibendrinimas: Statistiškai reikšmingas ryšys nustatytas tarp blogos vaizdo kokybės ir pacientų su didesniu KMI ar pacientų, kurie turi PV. Pacientai, kurie prieš DKE tyrimą vartojo beta adrenoblokatorius dažniau nepasiekė submaksimalaus ŠSD. DKE tiksliau diagnozavo dauginę VAL nei vienos VAL bei geriau diagnozavo apsukinės arterijos stenozes nei priekinės tarpkilvelinės arterijos ar dešinės vainikinės arterijos stenozes. DKE tikslumas gerėjo laikotarpyje tarp 2016 ir 2018 metų.

**Raktiniai žodžiai:** dobutamino krūvio echokardiografija, vainikinių arterijų liga, vainikinių arterijų angiografija

## Įvadas

Dobutamino krūvio echokardiografija (DKE) yra plačiai taikomas metodas diagnozuoti vainikinių arterijų ligą (VAL). Tyrimas yra paremtas 2 D echokardiografiniu vaizdiniu tyrimu bei mažomis ir didelėmis dobutamino dozėmis [1]. DKE diagnostikos principas yra praeinantis regioninės kairiojo skilvelio (KS) sienelės kontrakcijos pablogėjimas. Pasiiekus submaksimalų ŠSD, didėja miokardo deguonies poreikis, vystosi subendokardo išemija ir sukliamas laikinas regioninės kontrakcijos pablogėjimas – sienelės hipokinezė, akinezė ar dikinezė, esant VAL [2].

Dobutamino krūvio echokardiografija pasižymi dideliu jautrumu ir specifiskumu, atitinkamai 79-83% ir 82-86% [3]. DKE turi didžiausią diagnostinę ir prognozinę vertę pacientams, kuriems veloergometrija (VEM) yra neinformatyvi, ribinė ar negalima [4]. VEM ar DKE tyrimas turėtų būti visada atliekamas pacientams su stabilia VAL prieš atliekant vainikinių arterijų angiografiją (VAA). VAA yra tiksliausias metodas diagnozuoti VAL, tačiau tai yra invazyvus ir brangus tyrimas [5]. Atlikus meta-analizę iš 55 tyrimų su 3714 pacientų buvo palygintas VEM, DKE, dipiridamolio ir adenozino echokardiografijos jautrumas, atitinkamai 83%, 81%, 72%, 79%, ir specifiskumas – 84%, 84%, 95% ir 91%. DKE savo jautrumu pralenkia VEM, (atitinkamai 83% ir 50%), nes gali įvertinti visą KS miokardo funkciją, išemines zonas ir išemijos mastą [2, 6]. Vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija (SPECT) pasižymi didesniu jautrumu, ypač diagnozuojant vienos VAL ir esant kairiojo skilvelio (KS) sienelės kontrakcijos sutrikimų ramybėje, lyginant su DKE. Tačiau bendras DKE ir SPECT tyrimų diagnostinis ir prognostinis tikslumas yra panašus, todėl DKE tyrimui turėtų būti teikiama

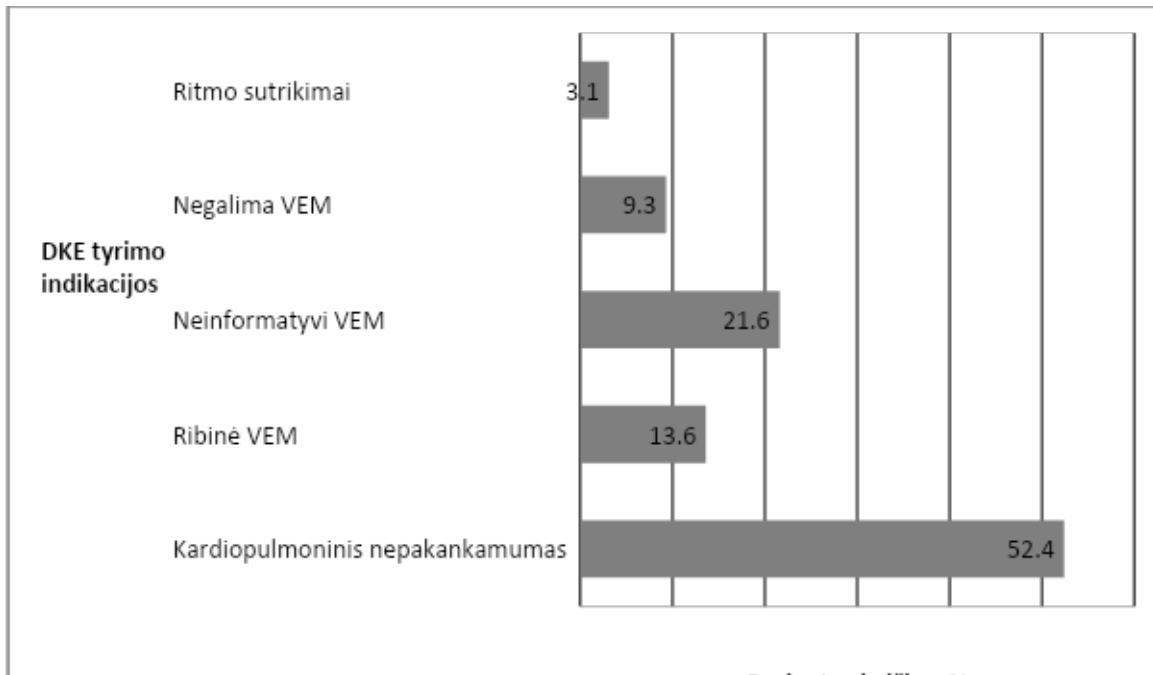
pirmenybė dėl mažesnės tyrimo kainos, geresnio prieinamumo ir nesančios radiacinės apšvitos [2, 4, 7]. Šio tyrimo tikslas – įvertinti DKE tyrimo ypatybes ir jį ribojančius veiksnius, tikslumą diagnozuojant VAL ir jį palyginti 2016-2018 metų laikotarpiu.

## Tyrimo medžiaga ir metodai

Buvo atliktas retrospektyvinis tyrimas, į kurį buvo įtraukti pacientai su VAL simptomai iš LSMUL KK Kardiologijos klinikos nuo 2017 m. liepos mėn. iki 2019 m. vasario mėnesio. Į tyrimą buvo įtraukti 389 pacientai ir buvo renkami jų ligos istorijų duomenys: gretutinės ligos, kūno masės indeksas (KMI), VEM, DKE ir VAA tyrimų duomenys. Statistinė analizė buvo atlikta naudojant standartinį statistinį paketą SPSS 23.0. Rezultatai buvo lyginami naudojant Mann-Whitney ir  $\chi^2$  testus. Rezultatai statistiškai reikšmingi, kai  $p < 0,05$ .

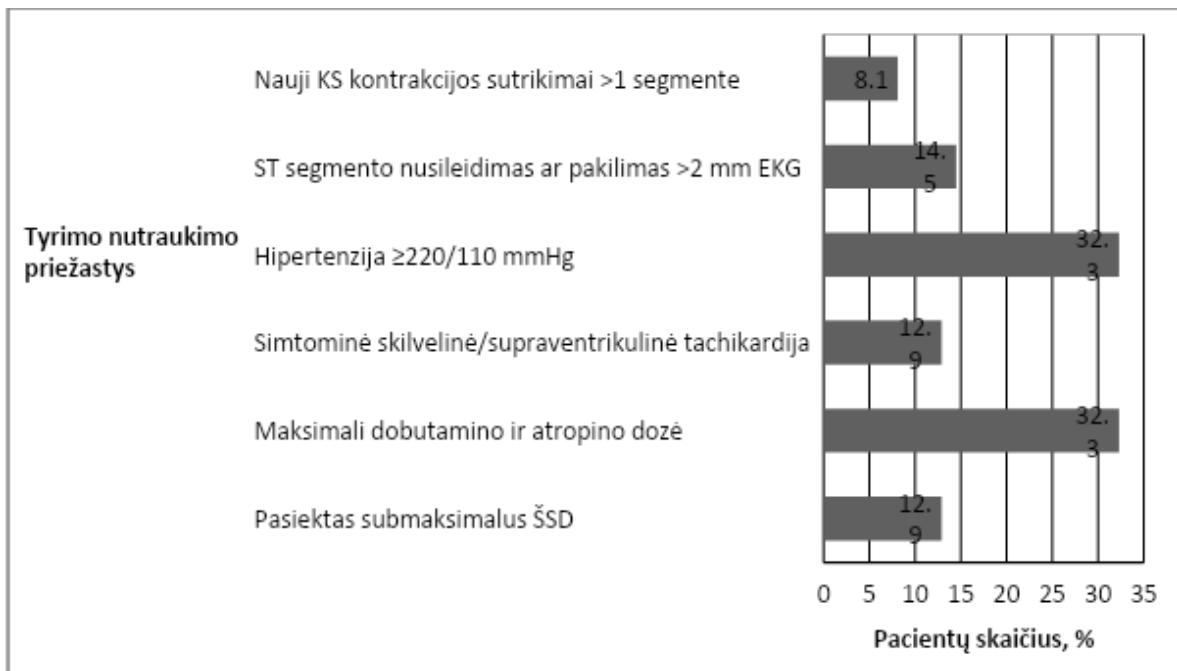
## Rezultatai

Tyrimo dalyvavo 389 pacientai: 37% buvo vyrai, o 63% – moterys. Vidutinis tiriamųjų amžius  $67,1 \pm 10,3$  metai. Tarp lyčių amžius reikšmingai nesiskyrė ( $p=0,33$ ). Didesnį nei  $25 \text{ kg/m}^2$  KMI turėjo 62,2%: 36,5% – turėjo viršsvorį, 17,2% – I laipsnio nutukimą, 5,7% – II laipsnio nutukimą, 2,8% – III laipsnio nutukimą. Iš ligos istorijų paaiškėjo, kad 10,3% pacientų sirgo prieširdžių virpėjimu (PV). Bloga vaizdo kokybė buvo gauta 9,5% tiriamųjų. Pacientams, kurie turėjo padidėjusį KMI (pacientai su  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  10,3% vs. pacientai  $< 30 \text{ kg/m}^2$  3,3%) ar sirgo PV pacientai (su PV 27,5% vs. be PV vs. 7,4%), statistiškai reikšmingai buvo blogesnė DKE vaizdo kokybė lyginant su pacientais, kurie nesirgo PV ir turėjo normalų KMI ( $p < 0,001$ ). Prieš DKE tyrimą 38,6% tiriamųjų buvo atlikta VEM. Indikacijos atlikti DKE pateiktos 1 pav.



1 pav. Indikacijos atlikti DKE

DKE tyrimas buvo atliktas 87,7% pacientų ir 12,3% tyrimas buvo nutrauktas. Tyrimo nutraukimo priežastys pateiktos 2 pav. Submaksimalus ŠSD nebuvo pasiektas 14,4% tiriamųjų. Beta adrenoblokatorių vartojimas prieš DKE statistiškai reikšmingai nulėmė nepasiektą submaksimalų ŠSD (p 0,004). Atropinas skirtas 13,9% pacientų.



2 pav. DKE tyrimo nutraukimo priežastys

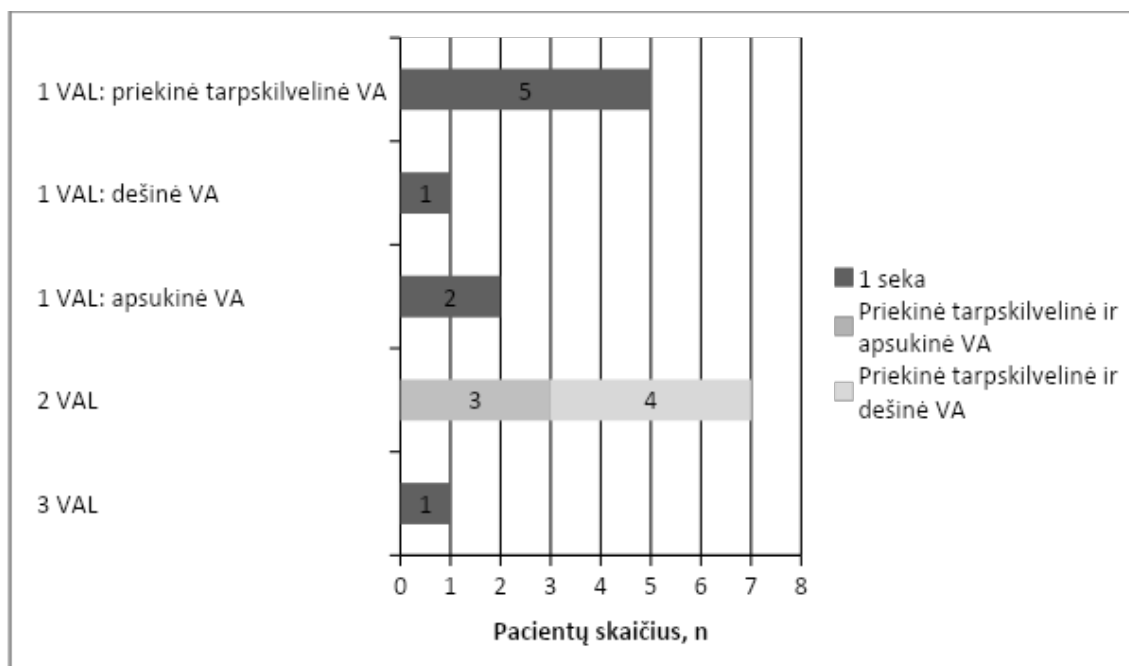
Atlikus DKE nustatyta 13,9% pataloginių rezultatų, 70,7% nepatologinių ir 15,4% neinformatyvių rezultatų. VAA atlikta 31,4% pacientų. DKE klaidingai teigiami rezultatai gauti 9, klaidingai neigiami – 16 tiriamųjų. Jų charakteristikos pateiktos 1, 2, 3 lentelėse ir 3 pav.

	Klaidingai neigiami	Teisingai teigiami	P reikšmė
Tiriamųjų skaičius, n	16	48	
Vyrai, n (%)	8 (50)	27 (56,25)	0,663
Moterys, n (%)	8 (50)	21 (43,75)	0,663
Amžius, metais	66,9±10,6	70,9±9,2	0,157
KMI, kg/m <sup>2</sup>	27,3±6,5	30,8±5,1	0,633
PV, n (%)	4 (25)	11 (22,9)	0,864
MI, n (%)	6 (37,5)	12 (25)	0,335
Pasiektas submaksimalus ŠSD, n (%)	16 (100)	44 (91,7)	0,787
Bloga vaizdo kokybė, n(%)	4 (25)	8 (16,7)	0,459

1 lentelė. Klaidingai neigiamų rezultatų ir teisingai teigiamų rezultatų grupių palyginimas. (reikšmė ± standartinis nuokrypis)

	Tiriamųjų skaičius, n (%)
1 VAL	8 (50)
2 VAL	7 (43,8)
3 VAL	1 (6,25)
Stenozės ≥50%	3 (18,75)
Stenozės ≥70%	13 (81,25)

2 lentelė. Klaidingai neigiamų rezultatų grupės VAA duomenys.

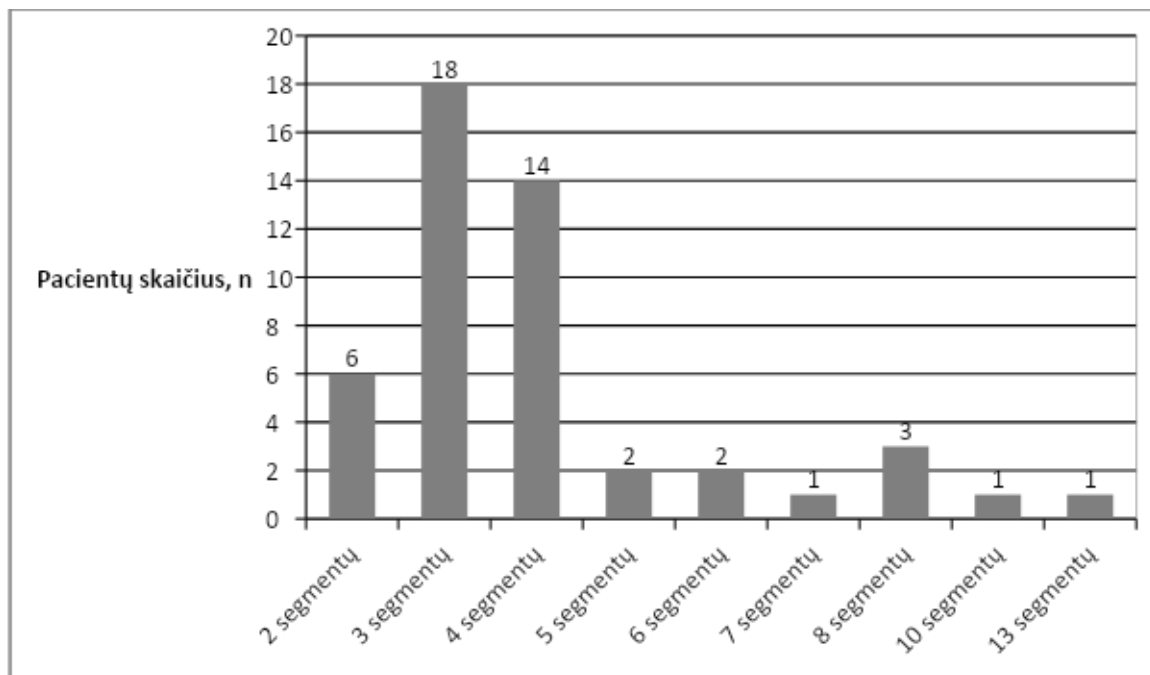


3 pav. Klaidingai neigiamų rezultatų grupės VAA metu rastos kraujagyslių stenozės

	Tiriamųjų skaičius, n (%)
1 VAL	6 (66,67)
2 VAL	2 (22,22)
3 VAL	1 (11,11)
2 segmentai	1 (11,11)
3 segmentai	2 (22,22)
4 segmentai	3 (33,34)
5 segmentai	1 (11,11)
6 segmentai	2 (22,22)

3 lentelė. Klaidingai teigiamų rezultatų grupės, DKE metu nustatytos galimos VA stenozės ir segmentų skaičius, kuriuose buvo matomi kontrakcijos sutrikimai.

Teisingai teigiamas rezultatas gautas 48 (12,3%) tiriamiesiems. KS kontrakcijos sutrikimai ramybės echokardiografijoje buvo stebėti 57,4% pacientų. Teigiamas DKE rezultatas nustatytas 5,6% tiriamųjų dėl krūtinės skausmo, 3,7% - dėl ST segmento depresijos, 1,9% - hemodinamiškai reikšmingo AKS pakilimo, 88,8% - dėl naujai atsiradusių ar pablogėjusių buvusių KS sienelės kontrakcijos sutrikimų. Hipokinetiškos sienelės tyrimo metu buvo rastos 83,3% tiriamųjų, sienelės akinezė stebėta 14,6% ir diskinezė 2,1% tiriamųjų. Segmentų skaičius, kuriuose buvo matomi nauji ar pablogėję sienelės kontrakcijos sutrikimai pateikti 4 pav.



4 pav. Segmentų skaičius, kuriuose atsirado nauji ar pablogėjo esami kontrakcijos sutrikimai teisingai teigiamų DKE tyrimo grupėje. DKE tyrimo rezultatų atitikimas su VAA buvo vidutinis diagnozuojant priekinės tarpškilvelinės šakos ir dešinės vainikinės arterijos stenozes bei žymus diagnozuojant apskutinės arterijos pažeidimus ( $\kappa=0,474$ ,  $\kappa=0,583$ ,  $\kappa=0,610$ , atitinkamai,  $p < 0,001$ ). DKE tikslumas yra didesnis diagnozuojant dauginę VAL nei vienos VAL (75% vs. 10%, atitinkamai,  $p < 0,001$ ). DKE tikslumas 2016-2018 metų laikotarpiu pateiktas 4 lentelėje.

	2016 metai	2017 metai	2018 metai
DKE tikslumas, %	21,2	50	83,3
Atitikimas, kappa (K)	0,189	0,333	0,810

4 lentelė. DKE tikslumas 2016-2018 metų laikotarpiu.  $P < 0,001$ .

### Aptarimas

Pagrindinis šio tyrimo tikslas buvo palyginti DKE tikslumą su VAA. Tyrimo metu buvo nustatytas DKE specifiškumas ir jautrumas, atitinkamai yra 82% ir 80,9%. DKE tyrimo metu buvo tiksliau diagnozuotos 2 ar 3 VAL nei 1 VAL. Taip pat pastebėta, kad tiksliau diagnozuotas apsinė arterijos pažeidimas nei priekinės tarpkilvelinės ar dešinės vainikinės arterijos. Gautus rezultatus iš dalies patvirtina ir kiti tyrimai. Pagal atliktą meta-analizę DKE jautrumas diagnozuoti VAL yra 85%, o specifiškumas – 77% [8]. Kitos klinikinės studijos nustatė, kad DKE jautrumas diagnozuoti 1 VAL yra mažesnis (40-70%), negu dauginės VAL (80-85%). Tačiau rezultatai, kuri konkreti arterija yra pažeista išsiskiria – DKE tiksliau diagnozuoja priekinės tarpkilvelinės arterijos stenozes nei apsinė ar dešinės VA. Mažesnis dešinės ir apsinė VA stenozių diagnostinis tikslumas yra siejamas su šių arterijų atsišakojimų didesniu variantų skaičiumi [9, 10]. Tyrime 19,1% buvo gautas klaidingai teigiamas rezultatas. Kitų tyrėjų duomenimis šis skaičius yra 22-22,5%. Klaidingai teigiamo rezultato priežastys dažniausiai siejamos su neišeminiais kontrakcijos sutrikimais ir nenormaliu miokardo atsaku į krūvį. Dažnai KS regioninės ar globalios kontrakcijos sutrikimai atsiranda dėl hipertenzinio atsako į stresą, o nenormalus tarpkilvelinės pertvaros judesys siejamas su kariosios hiso pluošto kojytės blokada ar po širdies operacijos [1, 8, 9]. Klaidingai teigiamoje

grupėje tyrimo metu ne vienam pacientui nebuvo atsiradusi hemodinamiškai reikšminga hipertenzija.

Klaidingai neigiamas rezultatas dažniau gaunamas, kai nepasiekiamas submaksimalus ŠSD, ypač prieš tyrimą nenutraukus beta adrenoblokatorių. Taip pat pagal kitus tyrimus, klaidingai neigiamas rezultatas labiau būdingas pacientams, kurie serga 1 VAL ar esant apsinė arterijos stenozei [1]. Tyrimo metu buvo nustatyta, kad pacientai, kurie prieš tyrimą nenutraukė beta adrenoblokatorių, reikšmingai rečiau pasiekė submaksimalų ŠSD nei pacientai, kurie nevartojo šių vaistų iki DKE. 50% klaidingai neigiamų pacientų buvo nediagnozuota 1 VAL, kai tuo metu 3 VAL – nediagnozuota 6,25% tiriamųjų, apsinė VA stenozė buvo nediagnozuota 2 tiriamiesiems kaip 1 VAL ir 3 tiriamiesiems 2 VAL grupėje.

DKE yra laikomas saugiu tyrimo metodu, tačiau pasitaiko rimtų komplikacijų. Ankstesni tyrimai nustatytė, kad DKE metu nepageidaujami reiškiniai atsiranda iki 10 proc. visų tiriamųjų. Gyvybei grėsmingų komplikacijų tokių kaip mirtis, miokardo infarktas, širdies plyšimas, asistolija, skilvelinė tachikardija ir skilvelių virpėjimas, dažnis svyruoja nuo 0,002% iki 0,18% [7, 11]. Atliktame tyrime, pacientams nebuvo iškilę gyvybei grėsmingų komplikacijų, o nepageidaujamų reiškinų atsirado 5,4% tiriamųjų. Nors sunkios komplikacijos dažnai būna nuspėjamos ir neprognozuojamos, tačiau

jų išvengti galima tinkamai atrenkant didelės rizikos pacientus [7, 11].

### Apibendrinimas

Statistiškai reikšmingas ryšys nustatytas tarp blogos vaizdo kokybės ir pacientų su didesniu KMI ar pacientų, kurie turi PV. Pacientai, kurie prieš DKE tyrimą vartojo beta adrenoblokatorius dažniau nepasiekė submaksimalaus ŠSD. DKE tiksliau diagnozavo dauginę VAL nei vienos VAL bei geriau diagnozavo apsučkinės arterijos stenozes nei priekinės tarpškilvelinės arterijos ar dešinės vainikinės arterijos stenozes. DKE tikslumas gerėjo laikotarpyje tarp 2016 ir 2018 metų.

### Šaltiniai

1. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;7(9):1021–1041.
2. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al; European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr.* 2008;9(4):415–437.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949–3003.
4. Rosa Sicari1, Petros Nihoyannopoulos, Arturo Evangelista, Jaroslav Kasprzak, Patrizio Lancellotti et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement – Executive Summary. 2009; 30, 278-289
5. Tonino PAL, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leeser MA, Ver Lee PN et al. Angiographic Versus Functional Severity of Coronary Artery Stenoses in the FAME study. 2010; 55(25):2816-21
6. Alan M Garber, MD, PhD, Mark A Hlatky, MD, Panithaya Chareonthaitawee, MD, J. Wells Askew, MD. Stress testing for diagnosis of obstructive coronary heart disease. 2019
7. Gilles Montalesco, Udo Sechtem, Stephan Achenbach, Felicita Andreotti, Chris Arden, Andrzej Budaj, Raffaele Bugiardini, Filippo Crea et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. 2013; 34, 2949-3003
8. Lauren Gray Gilstrap, R Sacha Bhatia, Rory B weiner, David M Dudzinski. Dobutamine stress echocardiography: a review and update. 2014; 5:69-81
9. Alaa Roushdy, Yomna Abou el Seoud, Mohamed Abd Elrahman, Basem Wadeaa, Adel Eletriby, Zainab Abd el Salam. The additional utility of two- dimensional strain in detection of coronary artery disease presence and localization in patients undergoing dobutamine stress echocardiogram. *Ecocardiography.* 2017; 34:1010-1019.
10. Catherine Szymanski, Luc Pierard and Patrizio Lancellotti. Imaging techniques in coronary atherosclerotic disease: dobutamine stress echocardiography – evidence and



- perspectives. *J Cardiovasc Med.* 2011, 12:543-553
11. Marcel L. Geleijnse, Boudewijn J. Krenning, Attila Nemes, Bas M. van Dalen, Osama I.I. Soliman, et al. Incidence, Pathophysiology, and Treatment of Complications During Dobutamine-Atropine Stress Echocardiography. *Circulation.* 2010; 121:1756-1767
  12. Emelia J. Benjamin, Alvaro Alonso, Marcio S. Bittencourt, W.Callaway, P. Carson et al. American Heart Association Statistical Update Disease and Stroke Statistics. *Circulation.* 2019; 139:e13:56-e528
  13. Zbigniew Tadeusz Gasior, Bartosz Lasota, Beata Zaborska, Katarzyna Mizia-Stec, Piotr Gosciniak, Marta Marcinkiewicz-Siemion et al. Prospective multicenter Polish Stress Echocardiography Registry (PolStress-Echopr) – the role in clinical practise. 2019; 28 (11):1555-1560