

Farmakolojik Egzersiz Testleri ve Uygulama Alanları

İlknur Güneş*, A.Tayyar Akbunar**, Emel Selçoki**

ÖZET. Sol ventrikül myokardının gerek kanlanması ve viabilitesinin, gerekse segmental duvar hareketleri ve global fonksiyonunun değerlendirilmesi amacıyla Nükleer Tıp tekniklerine giderek daha fazla başvurulmaya başlanmıştır. Myokardın perfüzyonunda ve/veya fonksiyonunda eforla meydana çıkan anormalliklerin ortaya konulması amacıyla uygulanan fiziksel egzersiz testlerinin her hastaya uygulanamayışı ya da her hastada maksimum egzersiz seviyesine ulaşamaması nedeniyle, güvenilir bir alternatif olarak farmakolojik egzersiz testlerinin kullanımı yaygın olarak kabul görmektedir. Makalemizde, bu amaçla kullanılan üç ajanın -dipiridamol, dobutamin ve adenozinin- etkilerini ve klinik deneylerin sonuçlarını literatür ışığında irdeledik.

Anahtar Kelimeler. Farmakolojik egzersiz

Pharmacological Exercise Tests and Applications

SUMMARY. The stress tests are applied to reveal stress-dependent myocardial perfusion and function abnormalities. Because of the limitations of physical exercise testing, the use of pharmacological exercise agents in routine applications is increasing. In this article, the effects of the most employed pharmacological stress agents, dipyridamole, dobutamine and adenosine, and results of clinical trials are discussed.

Key Words. Pharmacological exercise

Nükleer Kardiyoloji'de en sık uygulanan testler myokard perfüzyon sintigrafisi (MPS), ilk geçiş ve multi-gated radyonüklid anjiyokardiyografi (MUGA) ve enfarkt görüntüleme çalışmalarıdır. Ayrıca myokard dokusunda oksijen, glukoz ya da protein metabolizmalarını gösteren daha gelişmiş tekniklerin kullanıldığı PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) metodları da vardır. MPS koroner arter hastalığı (KAH) tanısında gittikçe artan önem kazanan non-invaziv bir testdir. MUGA ise myokardial duvar hareketleri, ejeksiyon fraksiyonu ve kalp odacıklarının büyüklüğü hakkında bilgi verir. Her iki test de egzersiz ile kombine edildiklerinde KAH da oldukça yüksek sensitivite göstermektedirler. Sol ventrikül fonksiyonlarında egzersizle ortaya çıkarılan segmental ya da global bozukluklar ve myokard perfüzyon yetersizliği KAH'nın erken bulgularıdır. Bu nedenle egzersizle fonksiyonel rezerv kapasitenin ve koroner arterlerdeki rezervuar kanlanmanın belirlenmesi oldukça büyük önem taşımaktadır¹⁻⁶.

Tablo: I- Fiziksel egzersiz yapılmasını kısıtlayan durumlar

Genel	- Kronik sistemik hastalık - Anksiyete/emosyonel durum - Kooperasyon bozukluğu - Hipertansiyon - Halsizlik - İleri yaş
Spesifik	- Periferik vasküler hastalıklar - Serebrovasküler hastalıklar - Nörolojik bozukluklar - Pulmoner hastalıklar - Renal hastalıklar - Artrit - Ortopedik problemler - Aort anevrizması - Yeni gelişmiş myokard enfarktüsü - Major vasküler cerrahi uygulaması

Kardiyolojik Nükleer Tıp testlerinin maksimal seviyedeki egzersiz ile birlikte uygulanması gerekir. Submaksimal egzersiz ile testlerin sensitivitesi istenilen düzeye çıkamaz. Fiziksel egzersizin her hastada uygulanamaması ya da maksimal düzeyde egzersiz seviyesine ulaşamaması karşılaşılan

* Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nükleer Tıp ABD

** Araş. Gör.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nükleer Tıp ABD

Geliş Tarihi: 30.9.1993

Kabul Tarihi: 15.6.1994

başlıca problemlerdir. Bunun yanında ileri yaş, ortopedik problemler, periferik vasküler hastalıklar, nörolojik bozukluklar gibi nedenlerle de her hastaya egzersiz yapılması mümkün olmaz. Tablo-I'de bu nedenler gösterilmiştir. Egzersiz yapamayan hastaların non-invaziv tanı yöntemlerinden yararlanabilmesi için farmakolojik egzersiz testleri geliştirilmiştir. Günümüzde farmakolojik egzersiz amacıyla en sık uygulanan ajan dipiridamol (Dp) dur. Bunu yeni uygulamaya konulan adenozin (Ad) ve tedavi amacıyla da kullanılan dobutamin (Db) izlemektedir. Ayrıca atrial ve özefajial pacing, ellerin buz içinde tutulması, izoprenalin, nitrogliserin dopamin ile de egzersiz etkileri oluşturabileceğine dair az sayıda çalışmalar vardır^{7,8}.

Dipiridamol (Dp)

Dp endojen adenozin miktarında yükselmeye neden olarak koroner arter vazodilatasyonu sağlar. Bu indirekt etkisini adenozin deaminaz enzimini inhibe ederek gösterir. Dp'ün ayrıca potent koroner arter vazodilatasyon etkisi vardır ve bu etkiyi selektif olarak gösterir^{2,4,6,9,10}. Normal koroner arterlerde kan akımında 3-5 kat artışa neden olur, bu maksimal vasküler cevaptır ve koronerlerdeki akım rezervini gösterir. Dp ile uygulanan MPS'de myokarddaki radyonüklid lokalizasyonunda egzersize oranla belirgin artma saptanmıştır^{6,9,11-13}. Dipiridamol oral veya IV infüzyon şeklinde uygulanabilir. Oral doz olarak 300-375 mg Dp kullanılır ve 45 dakika sonra maksimum seviyede kardiyak etki gösterir^{2,4,10,14}. IV uygulamada ise 0.42-0.56 mg/kg/doz 4 dakika ve daha uzun sürede gidecek şekilde uygulanır^{10,11,15-17}. Bazı araştırmacılar 0.14 mg/kg/dak gidecek şekilde 4 dakikalık infüzyon önerirler^{4,6,18,19}. Uygulama esnasında Dp'ün sistemik ve kardiyak yan etkileri görülebilir (Tablo II). Yan etkiler IV uygulama esna-

da teofilin kullanan hastalar Dp testi için uygun adaylar değildir^{4,6,10,11,14,16,18}. Walker ve ark. Dp ile yaptıkları MPS sonuçlarını egzersiz EKG ile kombine ederek % 100 sensitivite elde etmişlerdir². Leppo ve ark. egzersize alternatif olarak IV Dp-MPS nin akut myokard enfarktüsü sonrasında güvenle uygulanabileceğini ve ciddi bir komplikasyon görmediklerini bildirmişlerdir¹⁹. Gerek bu çalışmada ve gerekse 516 hastayı içeren seçilmemiş geniş bir grupta yapılan bir başka çalışmada, MI sonrası koroner hastalarının prognozunu tahmin etmede Dp-MPS'nin (TI-201 ile) değeri ortaya konulmuştur²¹. Buna göre anormal Dp-MPS'den 4 saat sonra redistribüsyon izlenmesi, ileride gelişecek ölüm, enfarktüs ve unstabil anjina gibi olayların önceden tahmininde en önemli kriterdir. Nonkardiyak vasküler cerrahi uygulanan hastalarda da Dp-MPS ile aynı prognostik sonuçlar elde edilmiştir²².

Adenozin (Ad)

Nükleer tıpta adenozinin farmakolojik egzersiz maksadıyla kullanılması, ilk defa Strauss ve Pitt'in bir adenozin analogu ile yaptığı çalışmaları takiben başlamıştır²³. Adenozin hepatik venler ve renal arterler dışında tüm vasküler yapılarda vazodilatasyon sağlayan vazodilatör bir nükleotiddir. Vasküler düz kas hücrelerinde hücre içine Ca⁺⁺ akışını inhibe ederek ve adenilat siklazı aktive ederek etkisini gösterir^{1,4,24,25}. Ad'in kardiyak etkileri; 1-sinoatrial ve atrioventriküler düğüm aktivitesini inhibe etmesi, 2-atrial kontraktiletiyi azaltması, 3-myokardda katekolaminlerin stimülatör etkilerini azaltması, 4-ventriküler otomatizasyonu deprese etmesidir^{26,27}. Plazmadaki yarı ömrü 10-30 saniye arasındadır ve eritrositler+endotelial hücreler içindeki adenozin deaminaz tarafından hızla metabolize edilir^{26,27}. IV yavaş infüzyon şeklinde uygulanan Ad dozu 35-140 µmg/kg/dak olarak belirlenmiştir^{1,13,24,25,27-30}. Bu doz ile koroner kan akımında 4.4 kat artış sağlandığı ve infüzyonun başlangıcından 2 dakika sonra maksimal etki görüldüğü, infüzyonun durdurulmasından 2,5 dakika sonra etkisinin kaybolduğu saptanmıştır^{24,30,31}. MPS'de ortalama myokardiyal Talyum-201 tutulum oranı Ad ile egzersize göre 1,3 kat fazla bulunmuştur²⁹.

Verani ve ark. 3 damar hastalığı olan olgularda Ad ile yapılan MPS sensitivitesini % 100 olarak bildirmişlerdir¹. Ad'in yan etkileri hemen hemen Dp ile aynı olmasına karşın daha kısa sürelidir (Tablo II). Ad'in önemli bir avantajı olarak infüzyonun kesilmesi ile birlikte 1-2 dakika içinde yan etkilerinin ortadan kalkması gösterilmektedir. Infüzyon miktarının azaltılması ile de yan etkilerinin kısmen önlenildiği rapor edilmiştir^{1,24,25,31}.

Tablo: II- FET'de kullanılan ajanların yan etkileri

Dipiridamol	Adenozin	Dobutamin
Hipotansiyon (%5)	Göğüs ağrısı	Göğüs ağrısı (%34)
Taşikardi	Taşikardi (%48)	Dispne
Sıcak basması (%30)	Hipotansiyon (%15)	Aritmi (%15)
Baş ağrısı (%15)	İskemi, ST-T deę. (%12)	Hipotansiyon
Göğüs ağrısı (%20)	Dispne	Bulantı
İskemi ST-T deę. (%10)	Bulantı kusma	ST-T değişikliği
Bulantı (%5)	Baş ağrısı	Tremor
Karın ağrısı (%5)	Sıcak basması	Atrial prematür
Solunum sıkıntısı (%5)	Atrial fibrilasyon	kontraksiyonlar
	Ventriküler ekstrasistol	Atrial fibrilasyon
	Atrioventriküler blok (%10)	
Genel oran* % 50-60	% 24-83	% 18

* Yan etki görüme olasılığı

sında daha sık ve daha ciddi olarak ortaya çıkar. Ciddi yan etkiler görüldüğünde antidot olarak IV aminofilin uygulanır. Aminofilin Dp ile reseptör seviyesinde rekabete girer, bu nedenle aminofilin ya

Iskandrian ve Pitt Ad ile elde edilen koroner hipereminin Dp'den daha fazla oluşunu ve etki süresinin kısalığını avantaj olarak bildirmişler ve tek damarı tutan KAH'da egzersiz ve Dp'e göre daha sensitif bulmuşlardır^{4,9}. Ad'in etkileri kafein, aminofilin, alkaliksantin, metilksantin gibi A₂ reseptör antagonistleri tarafından inhibe edilir^{26,28}. Bu ajanlar Dp ile Ad'in hücre içine geçişini engellediğinden farmakolojik stres testlerinden en az 12 saat önce kesilmiş olmalıdır^{1,24,28}.

Dobutamin (Db)

Db; beta 1, beta 2 ve alfa 2 adrenoreseptörler üzerine potent stimulator etki gösterir. Kalp hızı üzerine relatif olarak düşük etki gösterdiği dozlarda güçlü inotropik özellikler gösteren bir ajandır. Kardiyak kan akımı ve miyokardiyal kontraktileti artırırken, KAH'da iskemi ve bölgesel miyokardiyal disfonksiyonu indükler. Etkisi çabuk sona erer. Aritmojenik etkisi diğer katekolaminlere oranla daha düşüktür³²⁻³⁷. Db infüzyonu esnasında miyokardiyal oksijen ihtiyacının artmasına sekonder olarak koroner kan akımı artar. KAH'lı olgularda ise miyokard perfüzyonundaki heterojenite daha da belirginleşir. Bu özelliğinden yararlanarak Db ile MPS ve MUGA çalışmaları yapılmaktadır. Mason ve ark. Db ile yaptıkları TI-MPS çalışmalarında sensitiviteyi % 94, spesifiteyi % 87 ve doğruluk oranını % 92 olarak bulmuşlardır. Stres EKG ile karşılaştırmalı olarak yapılan bu çalışmada elde edilen sonuçlar KAH'nın teşhisinde stres-EKG ye göre belirgin şekilde üstün ve güvenilir bulunmuştur³⁵. Türkiye'de, Günalp ve ark.nın yaptığı Db-MPS çalışmasında da sensitivite % 94 ve spesifite % 88 olarak bildirilmiştir. Koroner anjiyografi ile korele edilen bu çalışmada, eşzamanlı olarak yapılan Dobutamin EKG'de sensitivite % 61, spesifite % 55'te kalırken, Db Ekokardiografi ile bu değerler sırasıyla % 83 ve % 88 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre doğruluk oranı Db SPECT ile % 92, Db Ekokardiografi ile % 85 ve Db EKG ile % 59 olarak ortaya konulmuştur³⁸. Db'in miyokardiyal kontraktileti artırma ve bölgesel miyokardiyal disfonksiyonu indüklemeye özelliğinden ise fonksiyonel görüntülemelerde (MUGA ve ekokardiografi) yararlanılmaktadır. Bahl ve ark. KAH'lı olgularda Db-MUGA çalışmalarında, Db ile hastaların % 93'ünde ejeksiyon fraksiyonunda anormal cevap (EF'de azalma), % 80'inde bölgesel duvar hareketlerinde anormallikler geliştiğini göstermişler ve koroner arter hastalığını göstermede % 93 sensitivite, % 96 doğruluk saptamışlardır³⁹. Freeman ve ark. ise Db-MUGA ile sensitiviteyi % 89, spesifiteyi % 93 olarak bildirmişlerdir³⁷. Son yıllarda yapılan pek çok karşılaştırmalı çalışma, Db ekokardiografinin miyokard viabilitesini ortaya koyabileceğini, aynı

zamanda MI sonrası hastaların prognozunun ve vasküler cerrahi, koroner anjiyografi gibi girişimlerde meydana gelebilecek kardiyak komplikasyonların önceden tahmininde güvenle kullanılabilirliğini göstermiştir^{40,41,42}.

Db infüzyonu esnasında ciddi yan etkiler görülmemesine rağmen, dispne, göğüs ağrısı, atriyal prematüre kontraksiyonlar ve ventriküler taşikardi vakaları rapor edilmiştir (Tablo II). Ancak bu etkiler geçici olup, genellikle yüksek dozlara erişildiğinde görülmektedir^{32,34,43,44,49}.

Farmakolojik Egzersiz Testlerinin (FET) Seçimi

FET Nükleer Kardiyoloji'de gittikçe artan oranda uygulanmaktadır. Bu testlerin güvenilir, tolere edilebilir ve non-invaziv olmaları nedeniyle özellikle egzersiz yapamayan hastalarda KAH tanısı yönünden yeni boyutlar açılmıştır. FET'nin zamanla daha popüler olacağı şüphesizdir ve klinisyenlerin bu testlerin tanıdaki yerinden haberdar edilmeleri gerekmektedir. Özellikle FET ile miyokarda egzersizle sağlanan kan akımından bir kaç kat daha fazla kan akımı sağlanması sensitivitesini daha yüksek kılmaktadır. Egzersize oranla daha az ve çok ciddi olmayan yan etkiler görülmesi ve bu etkilerin kolayca ortadan kaldırılabilmesi tercih nedenlerindedir. Akut miyokard enfarktüsü sonrasında bile prognozu belirleme amacıyla rahatlıkla kullanılabilirler. Hangi hasta için hangi testin kullanılacağına karar verilirken en önemli kriterlerden biri hastanın kliniğidir. Örneğin astmatik şikayetleri, romatizma ya da solunum yetmezliği olan olgular için en ideal ajan Db dir. Db'nin aritmik ve astmatik yan etki oluşturma riski diğerlerine göre daha azdır. Komplet blok, ventriküler anevrizma, ventriküler aritmi veya yeni başlamış angina durumlarında Ad daha güvenilirdir. Dp ve Ad koroner kan akımındaki heterojenite üzerine etkili olup MPS çalışmalarında tercih edilmelidir. Db daha çok miyokardiyal fonksiyon bozukluklarını indüklediğinden fonksiyonel bilgi sağlayan testlerde (MUGA, ekokardiografi gibi) tercih edilmelidir. Ad bir takım avantajları olmasına rağmen maliyetinin yüksekliği nedeniyle en az kullanılan ajandır. IV Dp fiyatı oral Dp'e göre oldukça pahalıdır ve bu nedenle özellikle ülkemizde oral kullanımı daha sıktır. Oral Dp uzun süreli etkisi nedeniyle uzun zaman gerektiren görüntüleme metodlarının uygulanmasını mümkün kılması ve egzersiz ile kombine edilebilmesi nedeniyle tercih edilmektedir. Bu üç ajandan en fazla koroner hiperemi sağlayan Ad'dir, ancak etkisi oldukça kısa sürelidir. Ad ile yan etkiler daha sık görülmesine karşın emniyet sınırlarının geniş olması ve etkilerin kısa sürmesi nedeniyle testin sonlandırılmasını gerektirmez.

FET ajanının seçiminde kolay elde edilebilir olması, klinik olarak etkilerinin iyi bilinmesi, fiyatının uygunluğu, yeterli düzeyde koroner kan akımı artışı sağlanması ve hastanın klinik durumu gibi faktörler göz önünde tutulmalıdır. Sonuç olarak, rutin çalışmalara hızla girmiş olan FET oldukça güvenilir ve uygulaması kolay noninvaziv bir testtir. Koroner arter hastalığının erken tanısında sağladığı klinik bilgi nedeniyle de önemi gittikçe artmaktadır.

Dr. A. Tayyar AKBUNAR
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp ABD
Tel: 4428307
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Verani MS, Mahmarian JJ: Myocardial Perfusion Scintigraphy During Maximal Coronary Artery Vasodilation with Adenosine. *Am J Cardiol* 67:120-170, 1991
2. Walker PR, James MA, Wilde RPH, Wood CH, Rees JR: Dipyridamole Combined with Exercise for Thallium 201 Myocardial Imaging. *Br Heart J* 55:321-329, 1986
3. Cerqueira MD, Harp GD, Ritchie JL: Evaluation of Myocardial Perfusion and Function by Single Photon Emission Computed Tomography. *Semin Nucl Med* XVII(3):200-213, 1987
4. Iskandrian AS: Single Photon Emission Computed Tomographic Thallium Imaging with Adenosine, Dipyridamole and Exercise. *Am Heart J* 122:279-285, 1991
5. Mahmarian JJ, Verani MS: Exercise Thallium 201 Perfusion Scintigraphy in the Assessment of Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 67:20-110, 1991
6. Taylor A, Datz FL: *Clinical Practice of Nuclear Medicine*. 1st ed. Churchill Livingstone, New York, 1991, pp 72-75 and 85-92
7. Verani MS, Zacca NM, DeBauche TL, Miller RR, Chahine RA: Comparison of Cold Pressor and Exercise Radionuclide Angio-cardiography in Coronary Artery Disease. *J Nucl Med* 23:770-776, 1982
8. Iliceto S, D'Ambrosio G, Sorino M et al.: Comparison of Post-exercise and Transesophageal Pacing Two-dimensional Echocardiography for Detection of Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 57:547-553, 1986
9. Bertram Pitt: Vasodilator Myocardial Imaging. *Circulation*. 82:308-309, 1990
10. Bee SG, Heo J, Iskandrian AS: Dipyridamole Thallium Imaging. *Am J Cardiol* 67:18D-26D, 1991
11. Botwinick E, Dae MW: Dipyridamole Scintigraphy. *Semin Nucl Med* XXI (3):242-265, 1991
12. Hamilton GW, Narahar KA, Yee H et al.: Myocardial Imaging with Thallium 201; Effect of Cardiac Drugs on Myocardial Images and Absolute Tissue Distribution. *J Nucl Med* 19:10-16, 1978
13. Frans JT, Wackers MD: Adenosine or Dipyridamole: Which is Preferred for Myocardial Perfusion Imaging? *J Am Coll Cardiol* 17(6):295-296, 1991
14. Beer SG, Heo J, Kong B, Lyons E, Iskandrian AS: Use of Oral Dipyridamole SPECT Tl-201 Imaging in Detection of Coronary Artery Disease. *Am Heart J* 118(5):1022-1027, 1989
15. Hladik WB, Saha GB, Study KT: *Essentials of Nuclear Medicine Science*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1987, p 117
16. Casale PN, Guiney TE, Strauss W, Boucher CA: Simultaneous Low Level Treadmill Exercise and IV Dipyridamole Thallium Imaging. *Am J Cardiol* 62:799-802, 1988
17. Brown BG, Josephson MA, Peterson RB, Pierce CD, Wang M: Intra-venous Dipyridamole Combined with Isometric Handgrip for Nearmaximal Acute Increase in Coronary Flow in Patients with Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 48:1077-1084, 1981
18. Taillefer R, Lette J, Phoneuf DC, Leveille J, Lemire F: Thallium-201 Myocardial Imaging During Pharmacologic Coronary Vasodilatation: Comparison of Oral and Intravenous Administration of Dipyridamole. *J Am Coll Cardiol* 8:76-83, 1986
19. Leppo JA, O'Brien J, Rothendler JA, Fitchell JD, Lee VW: Dipyridamole-Thallium 201 Scintigraphy in the Prediction of Future Cardiac Events After Acute Myocardial Infarction. *New Eng J Med* 310:1014-1018, 1984
20. Ranhosky A, Kempthorne-Rawson J: The Safety of Intravenous Dipyridamole Thallium Myocardial Perfusion Imaging. *Circulation* 81:1205-1209, 1990
21. Hendel RC, Laid JJ, Leppo JA: Prognostic Value of Dipyridamole Thallium Scintigraphy for Evaluation of Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 15:109-116, 1990
22. Boucher CA, Brewster DC, Darling RC et al: Determination of cardiac risk by dipyridamole Thallium Imaging Before Peripheral Vascular Surgery. *N Engl J Med* 312:389-394, 1985
23. Strauss HW, Pitt B: Noninvasive detection of subcritical coronary artery narrowing with a coronary Vasodilator and Myocardial Perfusion Imaging. *Am J Cardiol* 39:403-409, 1977
24. Verani MS: Adenosine Thallium 201 Myocardial Perfusion Scintigraphy. *Am Heart J* 122:269-278, 1991
25. Verani MS: Pharmacological Stress with Adenosine for Myocardial Perfusion Imaging. *Semin Nucl Med* XXI(3):266-272, 1991
26. Belardinelli L, Linden J, Berne RM: The Cardiac Effects of Adenosine. *Progress in Cardiovascular Dis.* XXXII(1):73-97, 1989
27. Pantely GA, Bristow DJ: Adenosine. Renewed interest in an old drug. *Circulation* 82:1854-1856, 1990
28. Verani MS, Mahmarian JJ, Hixson JB, Boyce TM, Staudacher RA: Diagnosis of Coronary Artery Disease by Controlled Coronary Vasodilatation with Adenosine and Thallium 201 Scintigraphy in Patients Unable to Exercise. *Circulation* 82:80-87, 1990
29. Siffing PA, Gupta NC, Mohiuddin SM: Myocardial Uptake and Clearance of Thallium 201 in Healthy Subjects: Comparison of Adenosine-induced Hyperemia and Exercise Stress. *Radiol* 173:769-774, 1989
30. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson D: Effects of Adenosine on Human coronary Arterial Circulation. *Circulation* 82:1595-1606, 1990
31. Wackers FT: Adenosine-Thallium Imaging: Faster and Better? (Editorial comment) *J Am Coll Cardiol* 16(6):1384-1386, 1990
32. Mannering D, Cribbs T, Leech G et al: The Dobutamine Stress Test as an Alternative to Exercise Testing After acute Myocardial Infarction. *Br Heart J* 59:521-526, 1988
33. Ruffolo RR: Review: The Pharmacology of Dobutamine. *Am J Med Sci* 294:244-248, 1987

34. Sawada SG, Segar DS, Ryan T: Echocardiographic Detection of Coronary Artery Disease During Dobutamine Infusion. *Circulation* 83:1605-1614, 1991
35. Mason JR, Palac RT, Freeman ML: Thallium Scintigraphy During Dobutamine Infusion: Non-exercise-dependent Screening Test for Coronary Disease. *Am Heart J* 107:481-485, 1984
36. Meyer SL, Curry GC, Donsky MS, Twieg DB, Parkey RW, Willerson JT: Influence of Dobutamine on Hemodynamics and Coronary Blood Flow in Patients with and without Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 38:103-108, 1976
37. Freeman ML, Palac R, Mason J, Barnes WE et al: A Comparison of Dobutamine Infusion and Supine Bicycle Exercise for Radionuclide Cardiac Stress Testing. *Clin Nucl Med* 9:251-255, 1984
38. Günalp B, Dokumacı B, Uyan C, Vardareli E et al.: Value of Dobutamine Technetium-99m-Sestamibi SPECT and Echocardiography in the Detection of Coronary Artery Disease Compared with Coronary Angiography. *J Nucl Med* 34:889-894, 1993
39. Bahl WK, Vason RS, Malhotra A, Wasir HS: A Comparison of Dobutamine Infusion and Exercise During Radionuclide Ventriculography in the Evaluation of Coronary Arterial Disease. *Int J Cardiol* 35:49-55, 1992
40. Mazeika PK, Nadazdin A, Oakley CM: Prognostic Value of Dobutamine Echocardiography in Patients with High Pretest Likelihood of coronary artery Disease. *Am J Cardiol* 71:33-39, 1993
41. Eichelberger JP, Swarcz KQ, Black ER et al: Predictive Value of Dobutamine Stress Echocardiogr. Before Vascular Surgery (Ab). *Circulation* 86 (4):1-789, 1992
42. Lau YK, Czemin J, Chen MY et al: Dobutamine Echo Assessment of Myocardial Viability in Coronary Artery Disease: Comparison to PET Scanning (Ab). *Circulation* 86 (4):1-787, 1992
43. Cohen JL, Greene TO, Ottenweller J, Binenbaum SZ, Wilchfort SD et al: Dobutamine Digital Echocardiography for Detecting Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 67:1311-1318, 1991
44. Marcus RH, Raw K, Patel J, Mitha A, Sareli P: Comparison of Intravenous Amrinon and Dobutamine in Congestive Heart Failure due to Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 66:1107-1112, 1990