UNIVERZITA KARLOVA

Lékařská fakulta v Hradci Králové

Myokardiální postižení při zátěžové echokardiografii: porovnání dobutaminové, dipyridamolové a dynamické zátěže

Karel Mědílek

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program: Vnitřní nemoci

Hradec Králové

2024

Disertační práce byla vypracována v rámci prezenčního studia doktorského studijního programu Vnitřní nemoci na I. interní kardio-angiologické klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Karel Mědílek, FRCP
I. interní kardioangiologická klinika
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Školitel: doc. MUDr. Josef Šťásek, Ph.D.
I. interní kardio-angiologická klinika
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Lékařská fakulta Hradec Králové, Univerzita Karlova

Oponenti: prof. MUDr. Tomáš Paleček, Ph.D.
II. interní klinika kardiologie a angiologie
Všeobecní fakultní nemocnice v Praze
1.lékařská fakulta, Univerzita Karlova

prof. MUDr. Petr Kala, Ph.D.
Interní kardiologická klinika
Fakultní nemocnice Brno
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

Tato práce byla podpořena institucionální podporou Ministerstva zdravotnictví České republiky pro rozvoj výzkumu č. 00179906, výzkumným grantem Studentské vědecké činnosti č. 260396 a programem PROGRES Q 40/03 Univerzity Karlovy.

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR Vnitřní lékařství v Hradci Králové, Fakultní nemocnice, pavilon č. 23, dne 9.4.2024.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Vnitřní nemoci
Garant studijního programu

Obsah

1. Souhrn 3
2. Summary 4
3. Úvod do problematiky 5
4. Cíle disertační práce 22
5. Materiál a metodika 22
6. Výsledky 24
7. Diskuse 31
8. Závěry 35
9. Použitá literatura 36
10. Přehled publikační činnosti autora 48

1.Souhrn

Zátěžová echokardiografie hraje důležitou roli ve vyšetřování pacientů s bolestmi na hrudi suspektními z angíny pectoris. Dipyridamol se jeví jako bezpečnější stresor než dobutamin, dynamická zátěž je pak doporučována jako metoda první volby. Předchozí práce studující myokardiální poškození při použití různých stresorů při zátěžové echokardiografii mají konfliktní závěry. Jedním z důvodů může být výrazná heterogenita zařazovacích kritérií včetně pacientů s průkazem ischemie při vyšetření.

Cílem studie bylo prokázat, zda běžně používané formy zátěže způsobují myokardiální poškození měřené supersenzitivním troponinem T (hsTnT) na přesně definovém souboru pacientů s negativním nálezem na zátěžové echokardiografii a zda existuje staticky významný rozdíl v odpovědi hsTnT na zátěž mezi jednotlivými metodami.

Provedli jsme analýzu 135 konsekutivních pacientů podstupujících zátěžovou echokardiografii v echolaboratoři I. interní kardio-angiologické kliniky FN Hradec Králové z důvodu podezření na ischemickou chorobu srdeční (ICHS) s negativním nálezem. Do skupiny dobutaminové (DSE), dynamické (ExSE) a dipyridamolové (DIP) bylo zařazeno 46, 46 a 43 pacientů. Vyřazovacími kritérii byly známá ICHS, klidové regionální poruchy/systolická dysfunkce levé komory (EF≤50%), více než mírná hypertrofie levé komory (septum/zadní stěna ≥13 mm), diabetes nebo prediabetes (glykémie na lačno>5.6 mmol/L), bazální hodnota hsTnT ≥14 ng/L, bazální krevní tlak ≥160/100mmHg, vrcholový tlak v plicnici ≥45mmHg při vstupní echokardiografii, odhadovaná clearence kreatininu <1ml/s/1.73 m2 a více než málo až středně významná chlopenní vada. HsTnT byl měřen před započetím a ve 180 minutě po skončení testu.

Všichni pacienti měli nízkou předtestovou pravděpodobnost ICHS. V DSE skupině došlo k nárůstu hsTnT, který byl menší v ExSE skupině, u DIP se hladina hsTnT při zátěži nezměnila [9.4 (1.5–58.6), 1.1 (-0.9–15.7), -0.1 (-1.4–2.1) ng/L, p<0.001] U DSE skupiny byla pozorována závislost změny hsTnT na maximální dávce dobutaminu (r=0.30, p= 0.045), délce testu (r=0.43, p=0.003) a podání atropinu (p<0.001). U ExSE byl pozorován vyšší nárůst hsTnT u žen (p=0.012) a starší populace >65 let (r=0.32, p=0.03), nebyl pozorován vztah nárůstu hsTnT k podání atropinu (p=0.786) nebo délce testu (r=0.10, p=0.530).

Výsledky naší práce potvrzují, existuje významný rozdíl v myokardiálním poškození při zátěžové echokardiografii mezi použitou metodou vyšetření, které je největší při DSE.

2.Summary

Stress echocardiography plays important role in investigation of the patients with chest pain. Dipyridamole is reported to be safer than dobutamine stressor, dynamic stress is recommended as the first-choice method. Previous studies on myocardial injury in stress echocardiography report conflicting results. One of the reasons may be significant heterogenicity in a selection criterion including proof of ischaemia during stress echocardiography.

The aim of the study was to determine whether the commonly used stressors in stress echocardiography cause myocardial injury measured by high sensitivity troponin T (hsTnT) in a selected group of patients with the negative result of the test and whether there is a statistical difference in hsTnT response amongst various stress echocardiography methods.

We analysed 135 consecutive patients who underwent at the echo lab of the 1st Cardio-angiology department of the University Hospital Hradec Kralove elective dobutamine (DSE n=46), dynamic (ExSE n=46) or dipyridamole (DIP n=43) stress echocardiography to rule out ischaemic heart disease (IHD) with negative result of the test. Exclusion criteria included known IHD, baseline regional wall motion abnormalities or left ventricle (LV) systolic dysfunction (EF≤50%), more than mild LV hypertrophy (septum/posterior wall ≥13 mm), diabetes, pre-diabetes (fasting glycemia >5.6 mmol/L), baseline hsTnT level ≥14 ng/L, baseline blood pressure ≥160/100mmHg, peak pulmonary pressure ≥45mmHg at baseline echocardiography, estimated glomerular filtration rate <1mL/s/1.73m2 and more than mild to moderate valvular disease. HsTnT was measured before and at 180 minutes after the test was terminated.

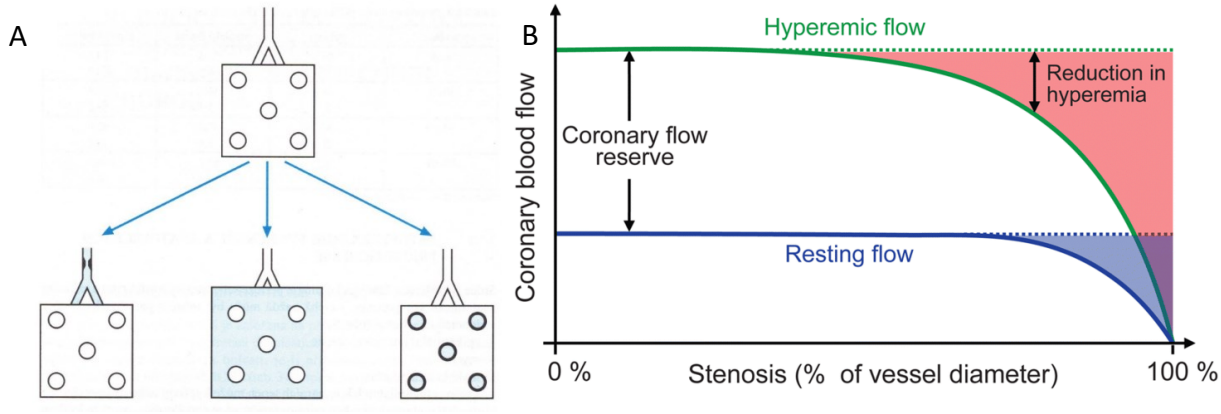
All patients had low pre-test probability of IHD. HsTnT increased in DSE, less so in ExSE, and was unchanged in DIP group [9.4 (1.5–58.6), 1.1 (-0.9–15.7), -0.1 (-1.4–2.1) ng/L respectively, p<0.001]. In DSE, hsTnT change was associated with peak dobutamine dose (r=0.30, p= 0.045), test length (r=0.43, p=0.003) and atropine use (p<0.001). In ExSE, hsTnT rise was more likely in females (p=0.012) and in patients >65 years (r=0.32, p=0.03), no association was found between hsTnT rise and atropine use (p=0.786) or test length (r=0.10, p=0.530).

Results of our study shows that there is a significant difference in myocardial injury in the patients undergoing ExSE, DIP or DSE. In the latter the injury is the largest.

3.Úvod do problematiky

Patofyziologie ischemie

Hlavním cílem zátěžové echokardiografie, podobně jako je tomu u jiných zátěžových zobrazovacích metod, je průkaz nebo vyloučení ischemie myokardu. Společným patofyziologickým mechanismem, který způsobuje myokardiální ischemii, je porucha koronární perfuze, tj. snížení koronární průtokové rezervy (CFR). Ta je definována jako schopnost koronárních arteriol dilatovat při zvýšených metabolických požadavcích myokardu. Za normálních okolností dochází při maximální vazodilataci až ke čtyřnásobnému navýšení průtoku koronárním řečištěm. (1) Porucha koronární perfuze může být přítomna v klidu, pak se jedná o kritickou ischémii myokardu, ale častěji při zátěži, kdy dochází ke zvýšenému požadavku na dodávku kyslíku pro myokard. Snížená koronární rezerva může mít podklad ve třech různých anatomických substrátech. (obr. 1A)



Obr. 1. A. Patofyziologický substrát ischemie: epikardiální koronární arterie, myokard (uprostřed), arterioly a kapiláry myokardu (vpravo). (2) B. Křivka průtoku epikardiální koronární tepnou při vzrůstající tíži její stenózy, experimentálně zjištěná za klidových podmínek („resting flow“) a při maximální post ischemické vazodilataci („hyperemic flow“). Upraveno podle Goulda a spol. (3)

Přítomnost fixní stenózy epikardiální koronární arterie s její vzrůstající tíží CFR snižuje. Stenóza do 40% k redukci CFR nevede, stenóza v rozmezí 40%-70% redukuje CFR, nicméně není dosaženo kritické hranice potřebné k provokaci ischemie při zátěži. Stenóza >70% je schopna při zátěži obvykle vyvolat takový pokles CFR, který způsobí ischemii. Konečně kritická koronární stenóza >90% zcela eliminuje možnost zvýšení koronárního průtoku a vede k ischemii při minimální námaze nebo i v klidu (obr. 1B)
Patofyziologický mechanismus poruchy CFR u dynamické epikardiální koronární stenózy je podobný. Často ji vídáme při přítomnosti excentrického koronárního aterosklerotického plátu, který způsobuje zvýšený tonus cévní stěny, vedoucí k lokálnímu vazospasmu. Při koronarografickém vyšetření (KG) obvykle pozorujeme tubulární stenózu reagující na intrakoronární podání nitroglycerinu. Klinicky významná ischemie doprovázená symptomy anginy pectoris (AP) se pak objevuje i při málo nebo středně významné stenóze koronární tepny. (4) Spazmus koronární tepny na základě lokální hyperreaktivity hladkého svalu vede i při normálním endoluminálním nálezu při KG k variantní AP. (5) Koronární spazmus s následnou ischemií je nejspíše jedním z mechanizmů vzniku tzv. Takotsubo kardiomyopatie. (6) Zde je spouštěcím mechanismem obvykle emoční stresová situace, která vede k navýšení hladiny adrenalinu a noradrenalinu, jejichž hladiny jsou v akutní fázi Takotsubo kardiomyopatie zvýšené, a to jak v cirkulaci, tak i v myokardu. (7) Pacienti udávají ataku

prolongované AP jako u infarktu myokardu (IM), přítomny jsou i elevace ST úseku na EKG. Příčinnou souvislost mezi vznikem Takotsubo kardiomyopatie a katecholaminovou náloží prokázala studie na zvířecím modelu. Infuze adrenalinu vedla k přechodné dyskineze hrotu levé komory (LK) a hyperkineze její baze, fenoménům, které jsou typicky u Takotsubo kardiomyopatie pozorovány. (8)

Ischemie při hypertrofii LK a normálním nálezu na epikardiálních koronárních tepnách je způsobena nepoměrem mezi příčnou plochou koronární mikrocirkulace a masou myokardu, kompresí intramurálních koronárních cév při zvýšené extravaskulární rezistenci a zvýšeným požadavkem na dodávku kyslíku hypertrofickým myokardem. (2) AP je také častým symptomem u nemocných s hypertrofickou kardiomyopatií. Naproti tomu ischemie při onemocnění malých cév je způsobena endoteliální dysfunkcí a omezenou vasodilatační schopností arteriol při hyperplazii tunica media, jež vede k hyperreaktivitě cév a k zmenšení jejich průsvitu.(2,9) V recentně publikované metaanalýze pacientů s neobstruktivní koronární aterosklerózou byla zjištěna prevalence vazospastické anginy pectoris ve 40% a onemocnění malých cév v 41%. Prevalence syndromu X, který je v širším kontextu definován jako přítomnost typické anginy pectoris, neobstruktivního nálezu na epikardiálním koronárním řečišti (stenóza <50%) ± průkaz ischemie, je obvykle udávána mezi 20-30%. Výrazně převládají ženy, až v 75%. (10,11) Vyšší prevalence syndromu X u žen je připisována kolísavé hladině estrogenu jak v produktivním, tak menopauzálním věku. (9,12)

Ischemie se šíří v myokardu směrem od endokardu k myokardu. Subepikardiální myokard je postižen až v pozdější fázi vzniku ischemie. To lze dobře dokumentovat na porovnání rozsahu jizvy po poskontrastním zobrazení při magnetické rezonanci-při netransmurálním IM pozorujeme postižení subendokardiálního myokardu, u dokonaného transmurálního IM je postižena celá šíře stěny myokardu.

Myokardiální kontrakce je v rámci celého srdečního cyklu energeticky nejnáročnější, potřebovává až 60% energie, 20% energie je utilizováno na „metabolickou recovery“. (13) Prioritou myocytu je zajištění jeho energetického zotavení, které zabrání jeho ireverzibilnímu poškození. Proto při sníženém koronárním průtoku myocyt minimalizuje spotřebu energie potřebnou ke kontrakci ve snaze zachovat celulární integritu. Konečným následkem je porucha kontrakce myokardu. (14)

Deformace (strain) myokardu je komplexní fenomén, který zahrnuje radiální ztlušťování, longitudinální a cirkumferenciální kontrakci. Všechny tyto jevy jsou koordinovány v čase. Existuje významná heterogenita v kontrakci mezi bazálními a apikálními segmenty levé komory. Longitudinální kontrakce je nejvýznamnější v oblasti baze. Největší podíl na ztlušťování stěny LK má však kontrakce radiální, která se také nejvíce podílí na deformaci hrotu. (15,16) Redukce subendokardiálního koronárního průtoku o 20% sníží ztluštění myokardu o 15 až 20%, 50% redukce CFR sníží ztluštění myokardu o 40%, což je již hodnotitelné vizuálně, a pokud je CFR redukován o >80%, dochází k akineze až dyskineze myokardu.(17) Podle experimentální práce na zvířecím modelu se subendokardiální 1/3 myokardu podílí na jeho ztlušťování při kontrakci 58%, střední vrstva 25% a epikardiální 1/3 myokardu 17%. Tento rozdíl je markantnější v bazálních a středních segmentech LK. (15) Protože subendokardiální vrstva myokardu se podílí významnější měrou na jeho ztlušťování než vrstva subepikardiální, vede již subendokardiální porucha perfuze k lokální poruše kinetiky, zachytitelné při vizuálním hodnocení zátěžové echokardiografie (SE).

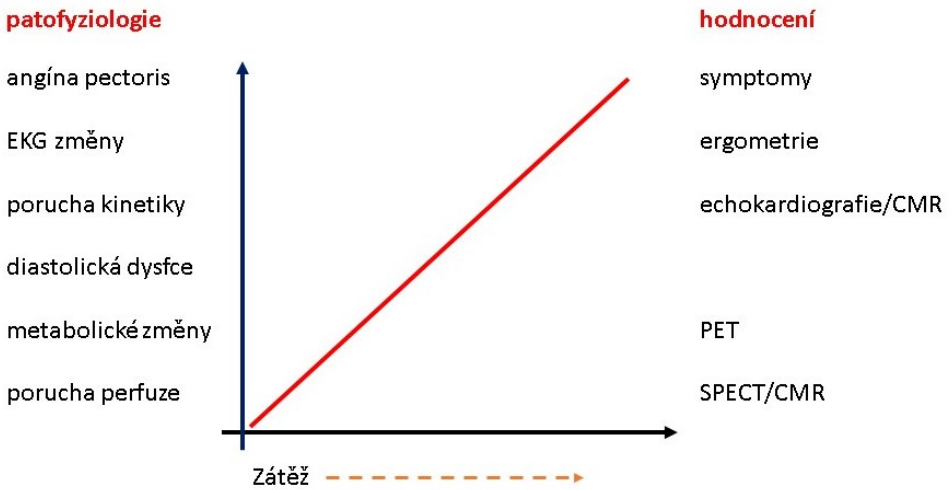
Nesoulad mezi dodávkou/nároky myokardu na kyslík a porucha perfuze myokardu jsou dva základní patofyziologické mechanizmy, které jsou v klinické zátěžové echokardiografii používány k vyvolání ischemie. Je zřejmé, že ischemie myokardu může mít různou patofyziologii a obstruktivní epikardiální koronární nemoc je jenom jednou z možných příčin. Pozitivní SE s negativním nebo neobstruktivním koronarografickým nálezem tedy nemusí značit falešně negativní výsledek SE, ale může být výrazem popsaných patofyziologických

změn a/nebo poškození koronárních cév pod rozlišovací schopností invazivního vyšetření nebo CT koronarografie (CTAg). (18) Těmto pacientům je nutné věnovat zvýšenou pozornost. Oproti dříve rozšířenému názoru nízké rizikovosti této skupiny se v poslední době ukázalo, že tito pacienti mají v dlouhodobém sledování 1,3–1,5x vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod než pacienti bez ischemické choroby srdeční (ICHS). (19,20)

Projevy ischemie myokardu a jejich hodnocení při SE

Ischemie myokardu se projevuje znaky a symptomy, které můžeme použít k jejímu hodnocení a kvantifikaci. Vede k typickým změnám funkce myokardu, které se v čase vyvíjejí (tzv. ischemická kaskáda, obr. 2)

MCE (myokardiální kontrastní echokardiografie)
Hlavní využití transpulmonální kontrastní echokardiografie je ve zlepšení endokardiální delineace, umožňující lepší vizuální hodnocení lokálních poruch kinetiky a zlepšení inter i



Obr. 2. Ischemická kaskáda. (21)

intraindividuální variability. (22,23) Partikule transpulmonální kontrastní látky mají velikost erytrocytu a dostávají se tak volně při aplikaci do periferního žilního systému přes síť plicních kapilár do levého srdce. Tím dochází k distribuci do všech tepen včetně tepen koronárních. Mikrobubliny kontrastní látky při interferenci s ultrazvukovým paprskem nerezonují lineárně, ale v harmonické frekvenci, která je poté filtrována a snímána ultrazvukovou sondou. Výsledný obraz má vysoký kontrast mezi dutinou levé komory a stěnou myokardu (LVO).
U pacientů s neischemickým/viabilním myokardem je jeho perfuze, tj. sycení myokardu transpulmonálním kontrastem, homogenní. Po použití vysoce energetické rázové ultrazvukové vlny dochází k rozbití kontrastu v zobrazovaném poli myokardu. Při zachovalém průtoku koronárními tepnami dochází během 5 srdečních cyklů k reperfuzi myokardu, který se opět homogenně nasytí.V regionu, kde k sycení dochází s delší prodlevou nebo nedochází vůbec, je omezený koronární průtok. Pokud je tento fenomén pozorován v klidu, pak se jedná o region neviabilního myokardu nebo myokardu zásobeném kriticky zúženou epikardiální koronární tepnou.
Jak bylo uvedeno dříve, při zátěži dochází za normálních okolností k násobnému navýšení koronárního průtoku. K reperfuzi kontrastní látky v myokardu tak dochází za 1-2s po aplikaci vysokoenergetické rázové vlny. Nový defekt perfuze, který nebyl přítomen na klidovém vyšetření, tak značí porušenou CFR, tj. ischemii. (24) Softwarová řešení pro kvantifikaci

perfuzních defektů, která byla vyvíjena, se bohužel nedostala do rutinní klinické praxe, a tak je standardně hodnocení regionálních poruch perfuze nadále prováděno vizuálně. Pro spolehlivé hodnocení je nutno udržení vyrovnané koncentrace kontrastu v cirkulaci. V případě jediného registrovaného transpulmonálního kontrastu u nás (SONOVUE) se používá speciální rotační pumpa, která umožňuje, kontinuální aplikaci látky a zároveň eliminaci sedimentace mikrobublin v injekční stříkačce. V současné době není pumpa komerčně dostupná a nemáme ji ani na našem pracovišti. Podle naší zkušenosti je bolusové použití SONOVUE při MCE technicky možné, vyžaduje však vyšší bolusovou dávku než při LVO a optimální načasování aplikace vysokoenergetické ultrazvukové vlny.
Obtížná dostupnost rotační pumpy není jedinou limitací MCE. Přestože existuje rozsáhlá evidence, že MCE zvyšuje senzitivitu zátěžové echokardiografie, většina těchto publikací pochází z několika málo světových center. (25–27) Metoda vyžaduje dostatečnou zkušenost s optimalizací obrazu a detailní znalost zobrazovacích artefaktů vedoucích k falešné interpretaci. Další limitací je fakt, že žádná z dostupných transpulmonálních kontrastních látek nemá v současné době schválenou indikaci k MCE, přestože se iniciální obavy o bezpečnost MCE u pacientů s kritickým koronárním poškozením, pravo-levým intrakardiálním zkratem, plicní hypertenzí nebo v akutních stavech nepotvrdily. (28) V našich podmínkách brání většímu rozšíření i v indikaci LVO cena (70 EUR/5 ml) a fakt, že na rozdíl od ostatních kontrastních látek není SONOVUE v režimu přímé úhrady pojišťovnami. Paradoxní skutečností zůstává, že v posledních doporučeních pro kontrastní echokardiografii je MCE uváděno v třídě I.A, tj. mělo by být použito vždy, když má pracoviště dostupné technické vybavení a klinickou zkušenost. (24) Důvodem je jednoznačně prokázaná aditivní prognostická informace a zvýšená senzitivita SE k izolovanému hodnocení lokálních poruch kinetiky.

CFR (koronární průtoková rezerva)

Myokardiální extravaskulární rezistence je vyšší při kontrakci myokardu, tj. větší v systole než v diastole. Maximum průtoku koronárním řečištěm je proto v diastole. Jeho hodnocení je možné přímo zobrazením diastolické průtokové vlny v koronární tepně pomocí PW dopplerovského zobrazení. Na křivce diastolického toku lze měřit řadu parametrů, nejpraktičtější je ale měření vrcholové rychlosti. Poměr maximální diastolické rychlosti v koronární tepně při zátěži a v klidu udává CFR. Vychází se z principu popsaného na obr. 1B. Udaný model, kdy s progresí tíže stenózy epikardiální koronární tepny dochází predikovatelně k redukci koronárního průtoku, je však v praxi modifikován řadou přídatných faktorů. Mezi ně patří (29):

1. přítomnost epikardiálního kolaterálního řečiště
2. přítomnost/tíže poškození mikrovaskulárního řečiště
3. hypertrofie levé komory
4. přítomnost neviabilního myokardu tkáně ve sledovaném povodí
5. možná hyperreaktivita koronární cévy se sklonem k jejímu spazmu
6. současná anti-ischemická medikace
7. hodnota TK, přítomnost anemie nebo hypoxemie

Výsledná CFR tedy nemusí zcela odpovídat tíži epikardiální koronární stenózy, ale vyjadřuje spíše globální riziko ischemického poškození v daném regionu. Za normální je považována hodnota CFR>2.5 (velmi nízké riziko kardiovaskulární příhody), za hraniční mezi 2-2.5, jako jednoznačně patologická hodnota je udáváno CFR<2. Při vyloučení významné epikardiální koronární nemoci hodnota CFR<2 potvrzuje přítomnost mikrovaskulárního poškození. (31) V reálné praxi je pro hodnocení CFR dobře zobrazitelná RIA, vizualizace ACD a RCx je obtížná. (32) Intenzita signálu může být zesílena oproti nativnímu zobrazení použitím malého

množství transpulmonální kontrastní látky. Jednodušší, ale nepraktická, je vizualizace RIA při jícnové echokardiografii. (33)
Měření CFR je zatíženo řadou limitací. Maximální rychlost při pulsním dopplerovském měření je závislá na úhlu, který svírá dopplerovský paprsek s tokem v koronární cévě. Nicméně pro účely CFR se hodnotí poměr maximální a klidové rychlosti, který není ovlivněn. Maximální průtoková rychlost je závislá kromě zvýšení absolutního toku také na průsvitu cévy, jenž se zvětšuje při všech typech zátěže. Pro hodnocení CFR je nejčastěji využíván vazodilatační stres, kdy je tento efekt největší. Hodnocení CFR při dynamické zátěži (limitací jsou translační pohyby srdce při hyperventilaci) nebo dobutaminové zátěži (vysoká TF) je v praxi technicky obtížné a neprovádí se. CFR není schopno odlišit poruchu průtoku při epikardiálním a mikrovaskulárním postižení, nebo v jejich kombinaci. Vyšetření je v klasické formě kombinováno s hodnocením poruch kinetiky při zátěži, což zvyšuje technickou náročnost zátěžového testu. Přes všechny uvedené limitace CFR výrazně zvyšuje senzitivitu zátěžové echokardiografie a zlepšuje predikci rizika kardiovaskulárních příhod oproti samotnému hodnocení lokálních poruch kinetiky. (31,34–36)

Porucha diastolické funkce levé komory

ExSE je vhodným nástrojem k hodnocení globální diastolické funkce LK u pacientů s námahovou dušností, u kterých základní vyšetření nezjistila kardiální ani extrakardiální příčinu. Zavedení tkáňové dopplerovské echokardiografie (TDI) a odvozených deformačních analýz (strain/strain rate) do klinické praxe umožnilo hodnocení deformace stěny myokardu LK na globální, ale i segmentální úrovni. (37–39) Technika je závislá na incidenčním úhlu dopplerovského paprsku, který je příznivý v bazálních, ale nepříznivý v apikálních segmentech LK. Novější metodou je „speckle tracking“, která využívá nehomogenního 2D obrazu myokardu levé komory, tvořeného malými „speckles“ o různých odstínech šedi. Jejich relativní pohyb mezi sebou lze zobrazit; v systole se pohybují k sobě, studovaný segment se zkracuje a vykazuje tak negativní strain. Měření není úhlově závislé a deformaci lze hodnotit v longitudinálním, radiálním nebo cirkumferenciálním směru. Speckle tracking se ukázal (nejen) při SE jako lépe reprodukcibilní než TDI, který byl v klinické praxi prakticky opuštěn. (40) Nejvíce se rozšířil longitudinální strain, a to jak regionální, tak především globální, vzniklý průměrem hodnot strainu všech segmentů, pro svoji vysokou reprodukcibilitu. Přínosný pro diagnostiku ICHS se ukázal zvláště vrcholový systolický strain. Klidový i zátěžový vrcholový longitudinální regionální i globální strain (GLS) jsou u obturující koronární aterosklerózy sníženy. (41–43). Největší přidanou hodnotu v diagnostice ICHS jeví snížená klidová hodnota GLS<-15 (-17)%, která má i prognostický význam. (44,45) Existují data, která podporují roli strainu (peak strain, postsystolické ztlušťování) u SE jako markeru s přídavnou hodnotou při hodnocení kontraktility LK při zátěži. (46) Podobná data byla recentně publikována i pro 3D GLS. (47) GLS také klesá na vrcholu zátěže u pacientů s mikrovaskulárním postižením, tyto změny jsou však malé a klinicky málo použitelné. (48)
I speckle tracking má svá omezení, která zabraňují většímu rozšíření do rutinní klinické praxe při SE. Patří mezi ně variabilita absolutních hodnot GLS mezi výrobci echokardiografických přístrojů, obtížně predikovatelný vliv změny TK při zátěži na hodnoty strainu, znehodnocení obrazu pro hodnocení strainu při použití transpulnálního kontrastu a nedostatečná opakovací frekvence zobrazení při vysokých TF při dobutaminové/dynamické zátěži. (49). Konečně se ukazuje, že strain LK nepřináší zlepšení přesnosti SE oproti konvenčnímu hodnocení lokálních poruch kinetiky. (50)

Porucha systolické funkce levé komory

Hodnocení regionálních poruch kinetiky při zátěži tvoří páteř hodnocení zátěžové echokardiografie v klinické praxi. Normální odpovědí myokardu na zvyšující se zátěž je:

- systolické ztlušťování myokardu,
- pohyb endokardu směrem do dutiny levé komory,
- zmenšení dutiny levé komory

Hodnocení kinetiky je semikvantitativní. Při hodnocení se využívají všechny tři uvedené znaky. Ztlušťování myokardu je nejdůležitější známkou zachovalé kontraktilní rezervy myokardu. Redukce velikosti dutiny levé komory má kromě zvýšené exkurze myokardu příčinu i v obvyklém snížení preloadu a afterloadu LK při SE. (51) Pohyb endokardu může být ovlivněn tahovými silami nepostižených segmentů nebo modifikován charakterem kontrakce, např. při poruše nitrokomorového vedení a u pacientů po kardiochirurgických zákrocích, kdy dochází k poruše mezikomorového „couplingu“. Typickým problémem je hodnocení kineticky septa u pacientů s blokem levého Tawarova raménka (LBBB).

Odpověď myokardu na zátěž může mít několik variant. (tab. 1) Pokud je odpověď normální, ztlušťování v klidu je zachovalé a při zátěži se zvětšuje (hyperkineza). U myokardu bez předchozího koronárního inzultu se při ischemii ztlušťování myokardu snižuje (hypokineza až akineza). Ischemie také může vést k opoždění kontrakce (tardokineza) a až k fenoménu, kdy kontrakce v ischemickém segmentu nastává po vrcholu kontrakce (uzávěru aortální chlopně), tzv. „postsystolic shortening“. Tento jev je zobrazitelný pomocí strainu, ale při hodnocení izolovaného echokardiografického obrazu v systole také vizuálně. (52) Obraz těžké ischemie (postižení kmene, onemocnění tří cév) bývá doprovázen dilatací levé komory, pozorovatelné zvláště u ExSE. (51)

Reakce myokardu v systole	tloušťka	pohyb endokardu do dutiny LK
hyperkineza	zvýšení >50%	zvýšený >10 mm
hypokineza	zvýšení <40%	<5 mm
akineza	vymizení reakce	0-2 mm (<10%)
dyskineza	bez reakce/ztenčení	systolické vydouvání
aneuryzma	bez reakce/ztenčení	diastolická deformace

*Tab. 1. Semikvantitativní hodnocení odpovědi myokardu na zátěž. Upraveno pod*le (50,53)

U myokardu, který vykazuje bazálně poruchu kinetiky, se může jednat o omráčený myokard, reagující kontinuálním zlepšováním ztlušťování myokardu při zátěži, nebo o myokard hibernovaný, kdy po iniciálním zlepšení kontraktility při malé zátěži dochází při navyšování zátěže k ischémii, tj. opětovnému snížení kontraktility. V obou případech se jedná o myokard viabilní. Neviabilní myokard zůstává akinetický v průběhu celé zátěže nebo se stává dyskinetickým.

Tíže poruchy ztlušťování myokardu může být ovlivněna řadou dříve zmíněných faktorů, ale také přítomností antiischemické léčby. Nejvíce je odpověď mitigována β–blokátory, méně nitráty a blokátory kalciového kanálu, efekt se liší druhem použité zátěže. (54,55) Výsledkem může být falešně negativní nález SE. Je proto snahou v diagnostice ICHS vyšetřovat pacienty s vysazenou antiischemickou medikací, a to zvláště β–blokátory. Dalším zdrojem falešné negativity může být špatná vyšetřitelnost, zvláště při poruchách kinetiky malého rozsahu, nebo přítomnost těžké hypertrofie, která při přítomnosti difuzní fibrózy např. u hypertrofické kardiomyopatie snižuje reakci myokardu na zátěž. Častěji je falešná negativita SE pozorována v povodí RCx, nejspíše z důvodu, že myokard je v této oblasti relativně nejtenčí. (56) Falešně

pozitivní nález při SE se může objevit v přítomnosti neobstruktivního nálezu na koronárních tepnách a těžkého mikrovaskulárního postižení (SVD), pak se nejedná o falešnou pozitivitu v pravém slova smyslu. Příčinou může být také spazmus koronární tepny a excesivní nárůst nebo pokles krevního tlaku při zátěži. SE může být obtížně interpretovatelná v oblasti bazálního segmentu spodní stěny a spodního septa, kde se uplatňuje tah mitrální a aortálního anulu, který může zabraňovat rekruitmentu myokardu v této oblasti při zátěži. (50,57,58) Obtížnější je hodnocení lokální poruchy kinetiky v terénu dilatační kardiomyopatie a při přítomnosti klidové poruchy/abnormální kinetiky myokardu nebo špatné vyšetřitelnosti. K tomu přistupuje možný faktor lidské chyby jak při odečtu SE nebo anatomického nálezu na koronárních tepnách. (50,53,59)
V posledních letech došlo k zlepšení kvality obrazu 3D TTE a objevily se práce na malých souborech pacientů, které se věnovaly 3D SE. Výhodou může být zkrácení vyšetření oproti klasické 2D SE při možnosti postprocesního „croppingu“ 3D datasetu tj. získání jakéhokoliv řezu myokardem v dlouhé, ale i v krátkých osách. V kombinaci s podáním transpulmonálního kontrastu 3D SE umožnuje ostřejší zobrazení endokardiální hranice. Časová a prostorová rozlišitelnost oproti klasické 2D echokardiografii je však nadále omezená, i když jsou některá recentní data povzbudivá. (60) Evidence o prognostickém přínosu 3D SE také chybí, proto se 3D SE zatím nerozšířila. (61). V klinické praxi lze dobře využít 3D zobrazení k možnosti získání apikálních 2D projekcí bez nutnosti manuální rotace sondou.

EKG změny

EKG změny při ischemii myokardu tvoří vrchol ischemické kaskády. V SE je monitorace EKG mandatorní pro správnou akvizici a gatování obrazové dokumentace, k čemuž dostačuje jeden EKG svod v ultrazvukovém přístroji. Na řadě pracovišť se však při SE hodnotí paralelně i 12 svodové EKG. Za patologické jsou považovány horizontální nebo descendentní deprese ST úseku >1mV trvající minimálně 80 ms za bodem J a nově vzniklé elevace ST úseku. Za možný projev ischemie jsou považovány ascendentní deprese ≥2 mm 80 ms od bodu J. Nepříznivým faktorem je pokles TK na vrcholu dynamické zátěže. (62,63)

Symptomy

Typickým symptomem stabilní obstruktivní ICHS je AP, která byla poprvé popsána v r. 1772. (64) Podle charakteru se bolest na hrudi suspektní z AP dle WHO dělí na 3 kategorie: (65)

- typickou AP, která splňuje všechna kritéria, tj.
  - tlaková/svíravá bolest na hrudi/v krku/rukách/zádech s/bez propagace,
  - horší se fyzickou zátěží nebo při psychickém vypětí,
  - ustupuje v klidu nebo po podání nitroglycerinu,
- atypickou AP, která splňuje dvě kritéria,
- neanginózní bolest, která splňuje jedno nebo žádné kritérium.

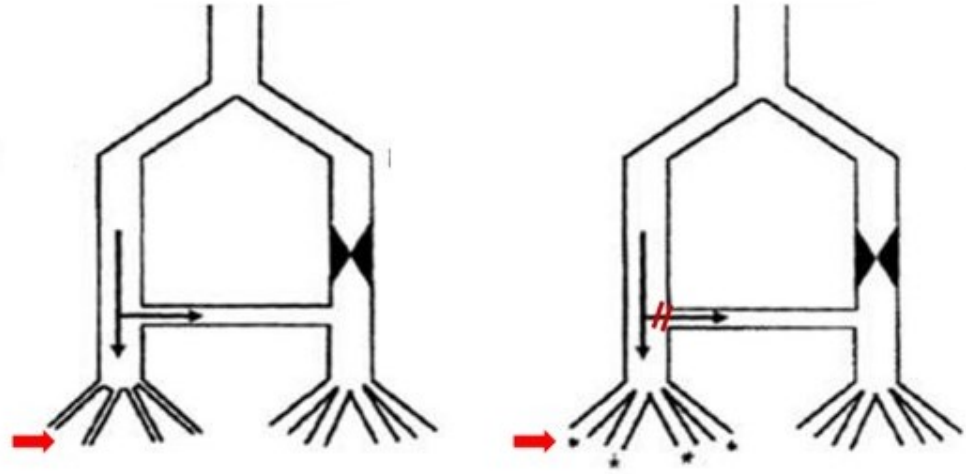
Vyvolání klinické bolesti na hrudi při SE spolu s vyvoláním ischemie je průkazem, že pacientovy obtíže jsou zapříčiněny obstruktivní ICHS. Reprodukce AP bez vyvolání ischemie, zvláště u žen nebo pacientů s diabetem/arteriální hypertenzí, vyvolává podezření na onemocnění malých tepen. Jen 43% žen s bolestmi na hrudi suspektními z AP má obstruktivní aterosklerózu (koronární stenóza>50%) a 34% nemá detekovatelné žádné koronární postižení na KG vyšetření. Pacientky s bolestmi na hrudi a negativním KG nálezem však mají 3x vyšší kardiovaskulární riziko a pacientky s neobstruktivní koronární aterosklerózou 7x vyšší riziko kardiovaskulárních příhod v následujících 5 letech oproti zdravé populaci. (20) Příčinou je nejspíše ischemie při SVD. (66)

Zvýšení nároku myokardu na kyslík a redukce koronárního průtoku

K průkazu ischemie u obstruktivní koronární ateroskleróz je využíváno dvou mechanismů: zvýšeného nároku myokardu na kyslík, který nemůže být z důvodu fixované stenózy v dostatečné míře myokardu při zvýšeném nároku dodán a abnormální koronární vasodilatace při metabolickém nebo farmakologickém stimulu. Oba mechanismy se v různé míře doplňují dle výběru stresoru.

Za klidových podmínek je spotřeba kyslíku myokardem určena masou myokardu, TF, TK a stupněm kontrakce. Poslední tři faktory se při dynamické zátěži významně zvyšují. Dochází k vyššímu nárůstu TK a TF, tj. dvojproduktu než při použití farmakologické zátěže, nepoměr mezi zvýšenou poptávkou a dodávkou kyslíku je největší.(44) TF se zvyšuje 2-3x, TK o 50% a kontraktilita 3-4x. Koronární průtok narůstá 3-4x, ale vzhledem ke zkracování trvání diastoly s nárůstem TF dochází k disproporcionálnímu poklesu CFR v subendokardiální části myokardu (kde je také vyšší extramurální tenze) oproti toku v epikardiálním řečišti, který částečně probíhá také v systole. (67)

Podání dobutaminu stimuluje chronotropní a inotropní odpověď myokardu. Dobutamin stimuluje β_1, β_2 a α_1 adrenoreceptor. V nižší dávce 5-15ug/kg/min. převažuje pozitivní inotropní efekt, ve vyšší dávce převládá chronotropní efekt, obojí zprostředkované β_1 receptorem. Nízkodávkovaný protokol se využívá k průkazu inotropní rezervy myokardu při hodnocení jeho viability, vysokodávkovaný protokol pak k diagnostice ischemie myokardu. Stimulace α_1 receptoru zvyšuje inotropii myokardu a způsobuje vazokonstrikci koronárních cév, naopak β_2 receptor je zodpovědný za vazodilataci koronárních cév, která je u koronární aterosklerózy mitigovaná. (68). TK se zvyšuje obvykle 1,5-2x, kontraktilita 4-8x, koronární průtok 2-3x. (69)



Obr. 3. Horizontální „steal" fenomen. Viz text.(74)

Dipyridamol způsobuje aktivací adenosinových receptorů vazodilataci jak arteriol, tak i velkých tepen. Byly publikovány práce s použitím adenosinu nebo ragadenosonu jako alternativních vazodilatancií. (70,71) Ischemii myokardu vyvolávají na principu tzv. horizontálního a vertikálního „steal" fenomenu. V přítomnosti významné koronární stenózy dochází fyziologicky k maximální poststenotické dilataci tepny za účelem udržení tlakového spádu, který umožňuje dostatečný koronární průtok za stenózou. Po podání vazodilatační látky dochází k dalšímu poklesu tlaku v poststenotické části tepny a arteriolárním řečišti subendokardu, které může vlivem extrakardiání rezistence kolabovat, což vede k poruše subendokardiální perfuze–vzniká vertikální „steal" fenomén. (72) K vzniku horizontálního

„steal“ fenoménu je nutná přítomnost kolaterálního řečiště. Maximální poststenotická dilatace a pokles intravaskulárního tlaku za postiženou cévou zaručuje tlakový spád, tj. průtok krve kolaterálou z nepostiženého řečiště. Při podání vazodilatancia dochází k vazodilataci nepostižené koronární cévy, ale céva za stenózou již maximální dilataci vykazuje, proto se gradient mezi normálním a poststenotickým řečištěm snižuje až mizí, což vede k poklesu/vymizení toku v kolaterále a ischemii v poststenotickém řečišti. (obr. 3) Nelze vyloučit, že se tento fenomén částečně projevuje i při podání dobutaminu přes jeho efekt na β_2 receptor.(73)
Atropin, který inhibuje muskarinové receptory pro acetylcholin, je schopen augmentovat zvýšení TF a vede ke zkrácení délky DSE. Pokud je podáván časně, nedochází k navýšení nežádoucích účinků a senzitivita testu se zvyšuje. (75–77) Atropin v kombinaci s dipyridamolem také zlepšuje senzitivitu testu v porovnání s ExSE (78), v klinické praxi se však příliš tato kombinace nevyužívá. Dobrou osobní zkušenost odpovídající literárním datům máme s podáním atropinu u ExsE u pacientů, kteří nejsou schopni dosáhnout samotnou fyzickou zátěží cílové tepové frekvence pro omezenou fyzickou kapacitu nebo přítomnost chronotropní inkompetence. (79)
V praxi se často používá kombinace mírné dynamické zátěže ve formě handgripu a DSE. Publikovaná data ukazují, že to vede ke zkrácení testu a zlepšení jeho senzitivity. (80,81) Handgrip používáme na našem pracovišti v kombinaci s DSE rutinně. Naše zkušenost ukazuje, že se reakce TF na handgdrip individuálně liší od velmi malého až po výrazný nárůst TF. Zlepšení senzitivity testu bylo prokázáno i při kombinaci handgripu s DIP. (82) V praxi se však tato kombinace neujala.

Dynamická zátěž (ExSE)

Při ExSE se k vyšetřování používá zátěž na běhátku a na echokardiografickém ergometru. Dynamická zátěž je fyziologická, může být jednoduše kvantifikována a umožňuje hodnotit funkční kapacitu a reprodukci symptomů a jejich korelaci s tíží zátěže. Cílem je dosažení maximální TF (220-věk), i když dosažení pouze 85% maxima nesnižuje senzitivitu testu. (83) Samotná fyzická kapacita bez ohledu na výsledek SE je vysoce prediktivní pro odhad kardiovaskulárního rizika. (84,85) Pacienti s negativním nálezem na submaximálním SE mají horší prognózu než pacienti, kteří dosáhnou maximální zátěže s negativním výsledkem. (86)
Test na běhátku je logisticky obtížnější. Nejrozšířenější je Bruce protokol, kdy dochází k postupnému navyšování zátěže zvyšováním sklonu a rychlosti běhátka v tříminutových intervalech. (62) Během zátěže je sledován TK, EKG a pacientovy symptomy. Provedení echokardiografického vyšetření během zátěže na běhátku je technicky obtížné až nemožné, proto se obvykle provádí akvizice obrazové dokumentace v klidu a těsně po skončení zátěže. Využívá se skutečnosti, že ischemie vzniklá na vrcholu zátěže přetrvává i po skončení zátěže, doba zotavení je však individuální. To je hlavní příčina toho, že senzitivita post-peak zátěžové echokardiografie je oproti hodnocení na vrcholu zátěže nižší. V případě, že se daří získat obrazovou dokumentaci na vrcholu zátěže, je ale senzitiva a specificita vyšetření vyšší než při vrcholové zátěži na ergometru. (87)
Pacienti se po skončení zátěže přesunují na lehátko. Pokud je použitá kontrastní látka, aplikuje se těsně před ukončením zátěže. K získání obrazové dokumentace slouží cca 90s časové okno od ukončení zátěže, kromě kinetických obrazů je v této době možno provést i MCE. (83) Tento přístup vyžaduje intenzivní přípravu na pracovišti s vysokým počtem vyšetření. Je stále rutinně využíván na řadě referenčních pracovišť, jako je např. Royal Brompton Hospital v Londýně. Při klasickém ergometrickém vyšetření je získání kvalitní obrazové dokumentace velmi limitované, ExSE na dedikovaném ergometru s možností úpravy polohy v horizontální rovině a laterálního sklonu je preferenční metodou zobrazení. Pacienti mají levou paži elevovanou pro

rozšíření mezižeberních prostor. Ve většině případů je možné tímto způsobem získat kvalitní apikální i parasternální projekce. Používá se WHO protokol se zvyšováním zátěže po 25W ve 2-3 minutových intervalech a frekvencí šlapání 60/min. K dosažení cílové TF je možné na vrcholu zátěže použít handgrip nebo atropin. (79) Výhodou je možnost kontinuálního zobrazování, akvizice obrazové dokumentace na vrcholu zátěže a možnost hodnocení testu na střední zátěži, což zlepšuje senzitivitu ExSE bez ovlivnění specificity. (88). Provedení testu je pro operatéra technicky náročnější než farmakologický test z důvodů dechových a translačních pohybů při zátěži, které mění polohu srdce v hrudníku a zvyšují nároky na zručnost vyšetřujícího při získávání obrazové dokumentace a zvyšují riziko EKG artefaktů. Místo jednoho srdečního cyklu se doporučuje na vrcholu zátěže použít náběr kontinuální s výběrem reprezentativních smyček pro analýzu ex post. Podle naší zkušenosti dochází po ukončení zátěže na dedikovaném ergometru k zvýšení kontraktility myokardu, nejspíše poklesem periferní cévní rezistence, která zlepšuje vizualiazaci lokálních poruch kinetiky „těsně“ post-peak. Doplňkovou akvizici obrazové dokumentace v post-peak fázi rutinně na našem pracovišti využíváme. Okno pro získání obrazové dokumentace po ukončení zátěže je ve všech případech relativně krátké, zvláště u trénovaných jedinců dochází k relativně prudkému poklesu TF. (87) Je možné ho prodloužit použitím handgripu. Ergonomicky je jednodušší, pokud je vyšetření provedeno z levé strany se sondou v levé ruce. Tento přístup je však u nás doposud málo rozšířen.
Dosažení cílové TF může být při vyšetření na ergometru v semivertikální poloze obtížnější než na běhátku z důvodu časnější únavy nohou, ale pokles TF po ukončení zátěže bývá pomalejší. Při zátěži na ergometru je obvykle dosahováno vyššího TK, dvojprodukt je při obou druzích zátěže podobný. Ischemie se objevuje na nižším stupni zátěže než na běhátku z důvodu vyššího preloadu a TK, faktorů zvyšujících nároky myokardu na kyslík. (89)
ExsE je metodou volby v případě, že je pacient schopen fyzické zátěže. (50,83). V klinické praxi jsou pacienti indikováni k dynamické zátěži obvykle mladší a fyzicky zdatnější pacienti. Mezi nejčastější příčiny nezařazení pacientů k dynamické zátěži patří dekondice, muskuloskeletální obtíže a fragilita pacientů. (90) ExSE není z praktického hlediska vhodné u pacientů se špatně korigovanou hypertenzí a je obecně považováno za technicky nejnáročnější SE metodu.
Indikací k ukončení testu je dosažení cílové TF, pokles TK na vrcholu zátěže, komorové arytmie, nově vzniklá porucha kinetiky nebo dilatace levé komory, ischemické EKG změny nebo hypertenzní reakce (sTK >230 mmHg). Negativní ExSE má vysokou negativní prediktivní hodnotu, riziko kardiovaskulárních příhod v 1-3 letech je 1-3%.(85). Podle největší publikované metaanalýzy zahrnující více než 3000 pacientů je riziko kardiovaskulární příhody při negativním ExSE 0.54%/rok. (91) Senzitivita a specificita vyšetření se udává 83% resp. 84%. (92)

Dobutaminová zátěž (DSE)

Významný inotropní efekt dobutaminu způsobuje za normálních okolností největší nárůst kontraktility myokardu mezi všemi zátěžovými echokardiografickými metodami, což umožňuje kvalitní hodnocení regionálních poruch kinetiky v případě vzniku ischemie, ale může být detrimentální pro vizuální hodnocení malých regionálních poruch při velmi vysokých maximálních TF. Dobutamin se podává ve vzestupné dávce 5,10,20,30 až 40 ug/kg/min. (93) Pokud nelze dosáhnout cílové TF, definované jako 85% (220-věk), pomocí dobutaminu samotného, podává se atropin v bolusech cca 200 ug do celkové dávky 1 mg, zřídka je nutné použít dávky vyšší, max. 1,5-2mg. (94)Atropin je nyní oproti dřívějším doporučením podáván dříve při dávce dobutaminu 30 ug/kg/min., což snižuje výskyt vedlejších účinků dobutaminu a

zkracuje délku testu. (77) Na konci testu bývá často podáván β–blokátor iv. k ukončení farmakologického efektu dobutaminu. Ukončení testu je indikováno v případě dosažení cílové TF, vzniku regionální poruchy kinetiky LK nebo progresivní dilataci LK, která je suspektní z postižení kmene levé koronární tepny, hypotenzi nebo výrazné hypertenzní reakci, vzniku arytmií (Fis, komorové arytmie) nebo netoleranci vyšetření pacientem. (50)
Výhodou dobutaminu jeho krátký poločas 2-3 min. a všeobecná dostupnost antidota (β–blokátoru), který na našem pracovišti ke zkrácení testu na konci vyšetření rutinně podáváme. Senzitivita a specificita vyšetření je podobná jako u SPECT myokardu a ostatních SE metod, podle metaanalýzy z r. 2007 zahrnující více než 7900 pacientů se pohybuje mezi 81-85%, resp. 84-89%. (92,95) Prognostická hodnota DSE je porovnatelná s DIP a SPECT myokardu, tj. prognóza se zhoršuje s rozsahem ischemie.

Dipyridamolová zátěž (DIP)

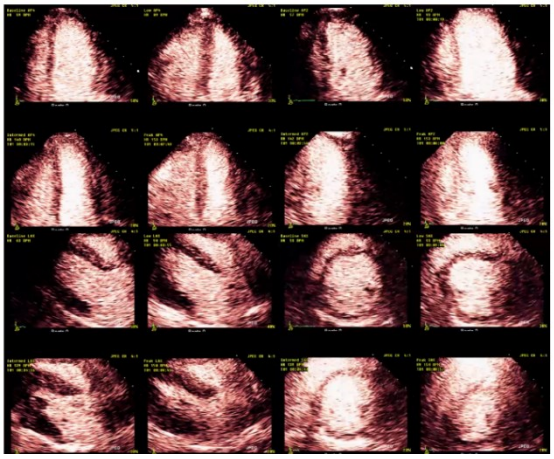
Na rozdíl od DSE, kde se protokol od svého zavedení prakticky nezměnil, se protokol DIP v čase vyvíjel od dávky 0.54 mg/kg po dobu 4 min., přes kombinaci s atropinem, podání 0.54 mg/kg po dobu 4 min. následované další dávkou 0.20mg/kg po 2 min. až po současně doporučovaný vysokodávkovaný 6-ti minutový protokol 0.84 mg/kg. Akvizice obrazové dokumentace probíhá v klidové fázi, po 3 min. infuze (střední zátěž), po ukončení infuze (max. zátěž), před podáním antidota aminofylinu v dávce 120-240 mg cca v 9.-10. minutě a v zotavení. (50) Senzitivita a specificita vysokodávkovaného dipyridamolového protokolu je podobná jako u DSE. (95). Přítomnost ischemie, její rozsah a časování (nízká, střední, max. zátěž) jsou faktory, které ovlivňují celkovou prognózu pacienta. (96)
Před DIP je nutné, aby pacienti 24 hodin před vyšetřením vysadili léky s obsahem teofylinu a abstinovali od produktů obsahujících kofein jako jsou káva, čaj, nápoje s obsahem kofeinu (Kofola, Coca-Cola, energetické nápoje apod.) a potravin s metylxantiny (čokoláda, kakao, banány). Kofein má podobnou molekulární strukturu jako adenosin a má kompetitivní inhibiční efekt na adenosinový receptor, čímž omezuje vasodilatační efekt dipyridamolu. (97)
Kromě diyridamolu je možné použít jako alternativní vazodilatans adenosin, nebo syntetický regadenoson. Adenosin se podává v dávce 140 ug/kg/min. po dobu 6 min. (98) Regadenoson je selektivní agonista A_{2A} adenosinového receptoru, který se podává v bolusové dávce 400ug bez adjustace na váhu. Jeho vasodilatační efekt nastupuje po 20-40s a trvá 2-3 minuty. Poruchy kinetiky jsou však méně vyjádřeny a senzitivita SE je nižší, navíc cena významně vyšší než pro dipyridamol, proto se v klinické praxi zatím regadenoson neujal. (99)

Zátěž pomocí stimulace

Pacienti s implantovaným kardiostimulátorem z indikace intermitentní symptomatické AV blokády vyššího stupně, kteří jsou v režimu „on demand“, mohou při zátěži adekvátně navýšit tepovou frekvenci. V opačném případě lze použít k navýšení tepové frekvence externí programování. V prvním kroku se nejprve obvykle navýší TF na 100-110/min. TF se posléze navyšuje v cca 2-minutových intervalech o 10 tepů/min. až do dosažení cílové tepové frekvence, obvykle se současným podáváním malé až střední dávky dobutaminu. (59) Obrazová dokumentace je získávána v klidu, na vrcholu zátěže a ihned po přerušení stimulace. U pacientů se zachovaným vlastním AV převodem a poruchou dromotropie v oblasti levé síně, kteří mají stimulací síní spouštěnou vlastní komorovou aktivitu, je odečet lokálních poruch kinetiky bez obtíží. Horší situace nastává v případě komorové stimulace, navozující dyssynchronii, kde odečet lokálních poruch kinetiky může být vrcholu zátěže obtížný. Při hodnocení je důležité se soustředit zvláště na hodnocení ztlušťování myokardu. I přes limitace vykazuje zátěžové vyšetření pomocí stimulace uspokojivou senzitivitu a specificitu. (100)

Hodnocení zátěžové echokardiografie

Pro správné hodnocení SE je kromě velmi dobré vizualizace endokardu nezbytnou podmínkou získání projekcí, které zobrazí všechny segmenty ze 17 segmentového modelu LK. Parasternální dlouhá a krátká osa LK, apikální čtyř a dvoudutinová projekce a často i apikální trojdutinová projekce jsou získány a digitálně archivovány před zátěží, na nízké a střední zátěži, na vrcholu zátěže a v zotavení. Je kladen vysoký důraz na to, aby byly projekce na různých stupních zátěže identické. Pro správnou akvizici smyček je také nezbytná kvalitní křivka EKG. Při hodnocení se využívá prohlížení jednotlivých projekcí vedle sebe při všech stupních zátěže ve formátu "quad screen", gatovaného podle EKG. Hodnocení je založené na segmentální analýze obrazové dokumentace všech stupňů zátěže. Kromě základního nastavení v prohlížecím mode se využívá zpomalení smyčky, prohlížení "frame by frame", nebo hodnocení pouze systolické fáze srdečního cyklu. (obr. 4) Normální reakcí na zátěž je ztlušťování všech segmentů, pohyb endokardu do dutiny LK a její zmenšování v průběhu kontrakce. Obvykle používáme v klinické praxi slovní popis lokalizace a tíže poruchy kinetiky, ale je možné použít tzv. wall motion score index (WMSI), kdy je různému stupni poruchy kinetiky každého ze segmentů přiřazena hodnota ze škály 1-4 a součet hodnot je vydělen počtem segmentů. WMSI 1 pak značí normální nález. Přiřazení pozorované poruchy kinetiky povodí koronární tepny



klid 4CH	nízká 4CH	klid 2CH	nízká 2CH
střední 4CH	max. 4CH	střední 2CH	max. 2CH
klid PLAX	nízká PLAX	klid SAX	nízká SAX
střední PLAX	max. PLAX	střední SAX	max. SAX

Obr. 4. „Quad screen" review. Klid, nízká, střední, maximální zátěž v apikální 4 a 2 dutinové projekci (4CH, 2CH) a parasternální dlouhé a krátké ose LK (PLAX, SAX). Archiv autora, zdroj FN Hradec Králové.

nemusí být vzhledem k variabilitě koronárního řečiště přesné a není rutině doporučováno. V některých případech (např. při otázce na lokalizaci ischemie u známého koronárního postižení) je však naopak žádoucí. Kromě hodnocení lokálních poruch kinetiky by měl nález z vyšetření také zahrnovat použitý protokol, užití kontrastu, popis obtíží nemocného během vyšetření (zvláště, zda byly při vyšetření reprodukovány klinické symptomy) a zhodnocení kvality zobrazení během SE. (83)

Subjektivní hodnocení lokálních poruch kinetiky v SE může být zatíženo chybou, zvláště při akvizici ne zcela stejných projekcí na jednotlivých stupních zátěže, horší vizualizaci endokardu i přes použití kontrastu nebo poruše nitrokomorového vedení. Důležitou roli v zajištění vysoké kvality hodnocení SE hraje pravidelné porovnání nálezů s výsledky KG, sledování inter a intraindividuální variablity hodnocení SE a pro zvláště mladší lékaře hodnocení pod vedením lékaře se zkušeností v SE. Je doporučováno, aby lékař začínající se SE měl samostatně provedeno nejméně 1000 transtorakálních vyšetření a 2 roky praxe v echokardiografii. Pro udržení erudice je doporučováno provádění 100, respektive 200 SE/rok.(50)

V poslední době se objevují zprávy o holistickém přístupu k hodnocení SE, tzv. ABCDE protokolu. Při zátěži je hodnocení regionálních poruch kinetiky (A) je doplněno ultrazvukem plic (hodnocení B-linií jako známky městnání) (B), hodnocení kontraktilní rezervy LK poměrem end systolického objemu LK v klidu a při zátěži (C), CFR (D) a rezervy TF (E). Iniciátorem je skupina okolo prof. Picana v Pise, jedná se však o celosvětovou aktivitu. Roční mortalita pacientů ve skupině 3574 pacientů byla v nedávno publikované práci při negativním nálezu ve všech bodech A-E 0.4% vs 2.7% při abnormalitě ve všech bodech zátěžového protokolu a plynule stoupala s počtem abnormálních nálezů. (101) Iniciativa byla v r. 2011 rozšířena (SE 2030) o komplexní protokoly SE v hodnocení diastolické funkce, hypertrofické kardiomyopatie, post-radiační a post-chemoterapeutické kardiomyopatie, Fallotovy tetralogie, post COVID syndromu, mitrální regurgitaci, ostatních chlopenních vad, koronárního spasmu apod. Probíhající studie ve >20 "high volume" echolaboratořích v 10-ti zemích má prokázat, že SE je optimální a versatilní zobrazovací modalita "kdekoliv, kdykoliv a pro každého pacienta". (102)

Postavení zátěžové echokardiografie v doporučeních pro vyšetřování pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční

Doporučení ESC z roku 2013 změnila přístup k vyšetřování pacientů s bolestmi na hrudi susp. z AP a doporučila vyšetřovací postup na základě individuální předtestové pravděpodobnosti (PTP) ICHS podle rizikové stratifikace publikované Gendersem. (103) Ten upravil původní Diamond-Forresterův model, který PTP ICHS výrazně nadhodnocoval. Doporučení z r. 2019 navíc již nedoporučují zátěžovou ergometrii jako metodu ekvivalentní k zátěžovým zobrazovacím metodám/CT koronarografii (CTAg) v diagnostice ICHS z důvodu její velmi nízké senzitivity. Svoji úlohu však nadále hraje v posouzení symptomů a tolerance zátěže a v případě, že zobrazovací metody nejsou dostupné. Dále byla upravena tabulka PTP ICHS na základě zjištění, že výskyt ICHS je v současné populaci o 2/3 nižší, než ukazoval původní model. (104–106). Nový model byl validizován v r. 2021 na kohortě více než 42 tis. pacientů; prevalence obstruktivní ICHS (stenóza koronární tepny> 50%) ve vyšetřované populaci pacientů s bolestmi na hrudi susp. z AP byla pouhých 8.8%. (107)
Vyšetřovací postup je založen na zhodnocení symptomů a fyzikálního nálezu, posouzení komorbidit a kvality života, provedení základních vyšetření jako EKG, laboratoře (lipidogram, glykémie event. HbA_{1C}, zhodnocení funkce ledvin, krevní obraz, event. vyšetření funkce štítné žlázy), klidového echokardiografického vyšetření (vyloučení přítomnosti nedokumentované systolické dysfunkce LK/lokálních poruch kinetiky) a event. RTG plic. (106) Individuální PTP ICHS je určena kombinací tří znaků: charakter obtíží, pohlaví a věk. (tab. 2) Pacienti s PTP

	Typical angina		Atypical angina		Non-Anginal		Dyspnea	
Age \ Sex	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

Tab. 2. Předtestová pravděpodobnost ICHS a význam zobrazovacích metod v její diagnostice. CASC – kalciové skóre, CTA – CT koronarografie. Přítomnost klasických rizikových faktorů (diabetes, kouření, dyslipidemie, pozitivní rodinná amanéza) individuální riziko zvyšují. (110)

≤5% mají velmi nízké riziko obstruktivní ICHS, neměli by být dále vyšetřováni a léčeni dle doporučení primární prevence ICHS. Provedení aditivního testu ve skupině PTP 5-15% má být zváženo dle dostupnosti zobrazovacích vyšetření a přítomnosti rizikových faktorů (diabetes, hyperlipoproteinemie, arteriální hypertenze, kouření), nicméně rutinní vyšetřování u pacientů v této skupině není nutné, neboť riziko úmrtní z kardiovaskulární příčiny je <1% a existuje reálné riziko falešné pozitivity dalšího testování. (108,109). Pacienti s nízkým PTP, bez známé koronární aterosklerózy, s předpokladem vysoké kvality zobrazení (sinusový rytmus, nižší TF, bez výrazné obezity) byli měli být indikování k CTAg („rule–out" test). Pacienti s vyšším rizikem a s předpokladem revaskularizace by měli být preferenčně indikováni k zátěžovému zobrazovacímu vyšetření, které má vysoký benefit pro „rule-in" onemocnění. Pacienti po CTAg s hraničním postižením koronárních tepen (50-70% stenóza) by měli před indikací KG také podstoupit zátěžové zobrazovací vyšetření dle klinického profilu, dostupnosti a lokálních zkušeností. (tab.3).
Pacienti s vysokou PTP, typickými obtížemi nereagujícími na medikamentózní léčbu nebo symptomy při malé zátěži a pacienti s nediagnostickým výsledkem zátěžového zobrazovacího vyšetření jsou vhodnými kandidáty primární indikace KG. Ta je také indikována jako následné vyšetření v případě vysoce rizikového nálezu na zobrazovacím vyšetření vyžadujícím revaskularizaci z prognostického důvodu (≥ 3 segmenty ischemie/16 segmentárního modelu při SE), nebo u pacientů s menším rozsahem ischemie a symptomy nereagujícími na medikamentozní léčbu. KG není indikována jako primární vyšetření pro rizikovou stratifikaci (III, C). (106)

	SE	SPECT	CMR	CTAg	KG
dostupnost	+++	++	+	+	++++
senzitivita	+++	+++	++++	++++	++++
specificita	++++	+++	++	++	++
limitace hodnocení	++	+	+	+	+
iradiace	-	++++	-	++	++++
subj. hodnocení	+	+++	++	++	++
časová náročnost	++	++	+	++++	++
cena	++++	++	++	++++	+

Tab. 3. Porovnání zátěžových zobrazovacích metod, doplněno o CTAg a KG.

Současná doporučení se u nás dostávají do klinické praxe jen pozvolna. Brání tomu relativně omezená dostupnost zátěžových zobrazovacích metod, která se regionálně liší, ale i chybění standardizace protokolů a koncepce výchovy kardiologů se zaměřením na zobrazovací metody, pro které kromě TEE neexistuje, na rozdíl od invazivních metod, funkční licence. V naší práci z r. 2018 bylo sledováno využití zátěžových metod na souboru 184 pacientů indikovaných k elektivní KG z důvodu podezření na ICHS. 84% pacientů mělo střední PTP (definované dle doporučení z r. 2013). Jen necelých 25% z nich mělo provedeno zátěžové vyšetření pro rizikovou stratifikaci, výrazně převažovalo zátěžové elektrokardiografické vyšetření nad ostatními zátěžovými zobrazovacími metodami (91%). 61% pacientů mělo KG negativní (definované jako stenóza epikardiální koronární arterie <50%). Žádný pacient s nízkou PTP

neměl pozitivní nález na KG, ve střední PTP byl pozitivní nález v 38 % a ve skupině s vysokou PTP v 54 %. U pacientů, kteří měli zátěžové EKG s pozitivním nálezem, byla KG pozitivní pouze v 10 % (85% falešná pozitivita u mužů a 95% falešná pozitivita u žen). (111) Nález je podobný k výsledkům studie na téměř 400tis. pacientech z národního kardiovaskulárního registru USA, kde byla obstruktivní koronární ateroskleróza u stejného typu pacientů nalezena v 32%. Definice významné koronární aterosklerózy však byla přísnější –≥50% stenóza kmene L koronární tepny nebo ≥70% stenóza epikardiální koronární tepny o průměru ≥2 mm. (112)

Bezpečnost zátěžové echokardiografie

Mezi kontraindikace zátěžových vyšetření patří předchozí alergická reakce na podávaná farmaka, akutní koronární příhoda nebo nestabilní angina pectoris v nedávné minulosti, akutní/nekontrolované srdeční selhání, přítomnost trombu v levé komoře, recentní a nedávné závažné komorové arytmie nebo rekurentní supraventrikulární tachyarytmie, AV blokáda vyššího stupně, akutní myokarditida (perikarditida), významná aortální stenóza a nekorigovaná arteriální hypertenze (TK >200/110 mmHg). Při podání dobutaminu je kontraindikací také aneuryzma ascendentní aorty a hypertrofická kardiomyopatie s dynamickou obstrukcí výtokového traktu LK, u DIP je to klidová hypotenze, astma bronchiale nebo pokročilá chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc.(50,83)
Většina pacientů udává během infuze dipyridamolu pocity návalu horka a/nebo bolest hlavy, které reflektují systémový vasodilatační efekt léku a rychlé ustupují po podání aminofylinu. Ten může ve vzácných případech způsobit koronární vasokonstrikci, kterou lze ovlivnit podáním nitrátu. (113) Významná hypotenze se objevuje dle literárních dat okolo 2%, významný bronchospasmus v 0.01%. (114) Komorové arytmie, výrazná bradykardie, infarkt myokardu se objevují v 1/1000 případů. V naší praxi jsme se se těmito komplikacemi zatím nesetkali.
Nežádoucí účinky dobutaminu jsou častější než u DIP. (115,116) Výskyt arytmií je u DSE až v 43%, v naprosté většině se však jedná o komorové extrasystoly, závažnější arytmie (komorové/supraventrikulární arytmie, Fis), se vyskytují ve 3%. (117) Jsou přisuzovány farmakologickému efektu dobutaminu. Není rozdíl, zda je podáván dobutamin v postupně se zvyšující dávce v rámci standardního protokolu, nebo vysokodávkovaný protokol 50 ug /kg/min. (75) Reálné riziko komplikací DSE je však výrazně nižší. V metaanalýze z r. 2000 (26.500 pacientů) se byla závažná komplikace po DSE pozorována u 1 z 335 DSE, tj. 0.3%. (118)
Nejčastější nežádoucí reakci na podání dobutaminu je v klinické praxi hypotenze s bradykardií, která se připisuje vasodepresorickému reflexu trigrovaném stimulací levokomorových mechanoreceptorů, tzv. Bezold-Jarischově reflexu. Pokles TK může být též způsoben simulací periferních β2 receptorů. (83,119) V některých případech může být pokles TK způsoben významnou dynamickou obstrukcí výtokového traktu LK při hyperkontraktilitě LK. (120) Oba jevy lze významně ovlivnit časným podáním atropinu. Podle našich zkušeností se vazodepresorický reflex vyskytuje okolo 5% případů. Druhou nejčastější komplikací je vznik Fis, která obvykle terminuje spontánně nebo po podání β–blokátoru, zřídka vyžaduje aplikaci antiarytmika nebo el. kardioverzi. V naší praxi se s Fis u DSE setkáváme cca ve 1-2% případů.
Nejbezpečnějším testem je dle práce Vargy ExSE s rizikem závažných komplikací v 1/6.574, u DIP byly pozorovány v 1/1.219 a u DSE v 1/557 případech. (115)
Všechny metody zátěžové echokardiografie mají v klinické praxi podobnou výpovědní hodnotu, senzitivitu a specificitu. U pacientů, kteří jsou schopni dynamické zátěže, je ExSE je doporučována jako metoda volby. Kromě faktu, že se jedná o fyziologickou zátěž, je hlavním důvodem nízký výskyt nežádoucích účinků oproti farmakologickým testům.(50)

HsTnT jako marker poškození myokardu

Peptid troponin je součástí tropomyosinového komlexu, který má těsnou vazbu k aktinu. U relaxovaného svalu brání troponin vazbě s myosinem, při kontrakci dochází vazbou troponinu s kalciem ke změně jeho tvaru a umožnění navázání myosinu na aktin. Při nekróze myocytu dochází k uvolnění troponinu z myofibril do oběhu narušením jejich integrity a poškozením membrány myocytu. (121) Nicméně na zvířecím modelu došlo ke zvýšení hladiny troponinu po přechodné ischemii i bez průkazu nekrózy myocytu elektronovou mikroskopií. (122) Jedná se pravděpodobně o troponin volně uložený v cytosolu myocytu, který tvoří cca 5-8% jeho celkového objemu. (123–125) V klasickém případě (infarkt myokardu 1 typu) je myokardiální poškození způsobeno dysbalancí mezi požadavkem a dodávkou kyslíku pro myokard při okluzi koronárního řečiště trombózou nasedající na aterosklerotický plát. Myokardiální poškození je však pozorováno při ischemii způsobené embolizací, spazmem nebo disekcí koronární tepny apod. a při celé řadě dalších patologií primárně neischemické etiologie. (tab. 4) (134–136)

snížení koronární perfuze	zvýšení nároku na O2	jiné kardiální příčiny	systémové příčiny
koronární trombóza	tachyarytmie	srdeční selhání	sepse
koronární spazmus	těžká hypertenze	myokarditida	renální insuficience
mikrovaskulární dysfce		kardiomyopatie	mozková příhoda
disekce kor. tepny		Takotsubo syndrom	subarach. krvácení
bradyarytmie		kardiologické výkony*	plicní embolie
hypotenze/šok			infiltrat. onemocnění
respirační selhání			myotoxicita
			hypo/hyperthyreóza
			rhabdomyolýza

Tab.4. Příčiny poškození myokardu.(126)

Existuje několik teorií, jak může dojít k uvolnění troponinu do oběhu i bez nekrózy myocytu. Nejčastěji je zmiňováno tvoření membránových váčků, které jsou schopny transportovat troponin i přes neporušenou myocytární membránu. Dalšími mechanismy jsou zvýšení permeability membrány při navýšení koncentrace volných radikálů, apoptóza, která je příčinou navýšení troponinu zvláště u srdečního selhání a je pravděpodobně navozena zvýšenou β-adrenergní stimulací, uvolnění proteolytických produktů degradace troponinu a přirozená regenerace myocytů, která se pohybuje okolo 1% ročně. (129–133)

Zvýšená hladina hsTn jako prediktor rizika

Zvýšení hladina hsTn je silným nezávislým prediktorem kardiovaskulárního rizika, jehož síla je stejná jako NTproBNP a vyšší než C-reaktivní protein nebo galectin-3. (134) U pacientů s hladinou hsTnT>12,94 ng/L byl výskyt kardiovaskulárního úmrtí ve dvanáctiletém sledování téměř 4x vyšší než u jedinců, u kterých byl hsTnT pod hranicí detekce. (135) Stejní autoři ve studii MESA prokázali u jedinců bez známek kardiovaskulárního onemocnění, že rozvoj a tíže myokardiální fibrózy a masy myokardu hodnocené magnetickou rezonancí měl úzký vztah k hladině hsTnT. Charakter fibrózy byl neischemický, což podporuje tvrzení, že zvýšení hladiny hsTnT nemusí být nezbytně spojené s ischemickým poškozením myokardu. (136)

Hypertrofie LK je rizikovým faktorem srdečního selhání se zachovalou nebo sníženou systolickou funkcí LK. Rozvoj systolické dysfunkce LK je až osminásobně vyšší při při přítomnosti hypertrofie LK a zvýšené hladině hsTnT než u pacientů bez hypertrofie LK s normální hladinou hsTnT.(137)
Pacienti s diabetem tvoří jednu z nejvíce rizikových skupin pro rozvoj klinicky manifestní ICHS. Hyperglykemie má negativní vliv na myokard nejspíše cestou zánětlivých procesů, které indukuje a jež vedou ke zvýšenému oxidativnímu stresu. Výsledkem je mikrovaskulární angiopatie, která má za následek difuzní fibrotické postižení a nekrózu myokardu. Zheng prokázal, že prevalence zvýšené hladiny hsTnT, kterou definoval jako hsTnT vyšší >13,3 ng/L, je signifikantně vyšší u pacientů s diabetem než při normálním nálezu při glukózovém tolerančním testu. Rubin ve své práci sledoval téměř 10 tisíc diabetiků bez manifestní ICHS. Hladina hsTnT >14 ng/L byla téměř 2x častější u pacientů se špatně kontrolovaným diabetem (gly HbA1c ≥ 6.5%) než u skupiny, kde byl diabetes kontrolován dobře (gly HbA1c <5,7%). (138,139) V jiné studii byl výskyt MACE u zdravých pacientů v 6-ti letém sledování 3.7%, při přítomnosti pre-diabetu 6.4% a u diabetu 10.8%. Pacienti s diabetem a zvýšenou hladinou hsTnT měli vysoké riziko srdečního selhání (HR 6.37, 95% CI 4.27-951), ICHS (HR 3.84, 95%CI 2.52-5.84) a úmrtí (HR 4.36, 95% CI 3.14-6.07) oproti pacientům bez diabetu a s normálním hsTnT. (140)

Poškození myokardu při zátěži

Během dynamické zátěže dochází k nárůstu hladiny adrenalinu a noradrenalinu, která exponenciálně koreluje s její tíží. (141) Zvýšení hladiny troponinu bylo pozorováno po extrémní fyzické zátěži, jako např. po maratonském běhu, a to zvláště u méně trénovaných atletů. (142,143) Průkaz zvýšených hladin kardiomarkerů po vysoké fyzické zátěži vedl ke studiu odpovědi TnT u dynamických zátěžových testů a posléze i testů farmakologických. V převážné většině bylo cílem prokázat, že hodnota TnT po zátěži zvýší přesnost hodnocení výsledku zátěžového testu při hypotéze, že zvýšená hladina TnT bude specificky odrážet zátěží navozenou ischemii myokardu.
Je prokázáno, že excesivní zvýšení hladiny katecholaminů může způsobovat myokardiální poškození. Již v r. 1985 Wheatley do izolovaných srdcích krys vyjmutých z jejich těla ihned po navozené srdeční zástavě a stimulovaných na TF 360/min. injikoval katecholamin nebo bikarbonátový roztok s pH 7.4. Prokázal zvýšení laktátdehydyrogenázy v srdci pouze v katecholaminové skupině, a to téměř pětinásobně vyšší při podání dobutaminu vs adrenalinu. (144) Při epilepsii typu grand mall jsou popisovány změny ST úseku na EKG, vznik Takatsubo kardiomyopatie nebo infarkt myokardu. (145) Ve studii Gasparda na 30 pacientech se spatřeným grand mall byly měřeny hladiny cirkulujících katecholaminů, jejichž hladina korelovala s hladinou hsTnT. (146) Patogeneze poškození myokardu katecholaminy je multifaktoriální a společným mechanismem je zvýšení nálože kalcia Ca^{2+} v myocytu. (147).
Při DSE byl v malé práci na 26 pacientech nárůst hsTnT zjištěn u zdravých dobrovolníků, nebyl však pozorován u pacientů se známou ICHS, z nichž 94% však bylo v době DSE na betablokátoru. (148). V jiné menší studii byl nárůst vyšší v DSE oproti ExSE skupině, nebyl ale pozorován vztah k vyvolané ischemii myokardu. (149) Blatt ve studii na 56 pacientech nepozoroval nárůst TnI u pacientů bez nebo s prokázanou ischemií. (150)
V malém italském souboru pacientů nebyla pozorována změna hsTnT a hsTnI u pacientů po DIP bez ohledu na výsledek testu. V podskupině DIP v jiném souboru 100 pacientů nebyl prokázán nárůst hsTnT bez ohledu na skutečnost, zda byla prokázána jizva, ischemie nebo normální nález na zátěžovém SPECT myokardu. Stejné platilo i ve podskupině s dynamickou zátěží. (151,152) Efekt adenosinu na myokard byl sledován ve studii zahrnující 224 pacientů podstupujících zátěžové MR srdce, nárůst hsTnT nebyl pozorován u pacientů s normálním nálezem ani u pacientů s průkazem ischemie myokardu. (153)

4.Cíle disertační práce, testovaná hypotéza

Vstupní charakteristika pacientů zařazených do studií sledujících odpověď hsTnT při zátěžových vyšetřeních byla značně nejednotná. Byli zařazováni pacienti s různými rizikovými profily, zastoupením komorbidit (diabetes, srdeční selhání, známá ICHS), zvýšenou basální hladinou hsTn nebo nejednotným přístupem k vysazení bradykardizující léčby před SE.
Cílem disertační práce bylo porovnat poškození myokardu při nejčastěji používaných typech zátěžové echokardiografie na předem přísně definované skupině pacientů s vyloučením patologií, které mohou hladinu hsTnT ovlivnit. Za objektivní marker poškození myokardu jsme vybrali hladinu hsTnT.
Testovali jsme hypotézu, že u pacientů v nízkém riziku ICHS s negativním nálezem na zátěžové echokardiografii prováděné podle standardních protokolů existuje signifikantní rozdíl v nárůstu hsTnT mezi dynamickou, dobutaminovou a dipyridamolovou zátěží.

5.Materiál a metodika

Do studie bylo zařazeno 135 konsekutivních pacientů, kteří podstoupili zátěžovou echokardiografii z indikace bolesti na hrudi suspektní z AP nebo námahová dušnost jako její ekvivalent s negativním nálezem vyšetření a nesplňovali vylučovací kritéria. Do skupiny DSE a ExSE bylo zařazeno 46 pacientů, do skupiny DIP 43 pacientů. Výběr zátěžové metody byl ponechán na rozhodnutí vyšetřovacího týmu. Pacienti byli zařazováni konsekutivně dle čekací listiny. Přihlíženo bylo k dostupnosti typu zátěžové metody v daný den vyšetření (z logistických důvodů bylo preferováno všechny pacienty v jeden den vyšetřovat jednou zátěžovou metodou) a klinické charakteristice pacienta jako fyzická zdatnost a pravděpodobnost dosažení tepové frekvence/dokončení testu při ExSE. Ze studie byly vyloučeni pacienti s klinickými a echokardiografickými kritérii při vstupním vyšetření a při zátěžové echokardiografii, které by mohly potenciálně ovlivnit hladinu hsTnT nebo diagnostickou výtěžnost zátěžové echokardiografie:

- předchozí akutní koronární syndrom a/nebo revaskularizace,
- známá koronární ateroskleróza se stenózou epikardiální koronární arterie >50%,
- lokální poruchy kinetiky na vstupním echokardiografickém vyšetření,
- systolická dysfunkce LK (EF≤50%),
- diabetes v anamnéze nebo prediabetes, definovaný jako glykemie na lačno> 5.6 mmol/l z odběru krve odebraného před započetím zátěžového testu,
- zvýšená hladina hsTnT (≥14 ng/L) ze vzorku krve odebraného před započetím zátěžového testu,
- hemolytický index ve vzorku 0. nebo 180 min. po ukončení testu >120
- více než mírná hypertrofie LK definovaná jako tloušťka septa nebo zadní stěny ≥13 mm při vstupní echokardiografii,
- nekontrolovaná arteriální hypertenze před započetím testu (TK ≥160/100 mmHg),
- plicní hypertenze (odhadovaný systolický tlak v plicnici na vstupním echokardiografickém vyšetření ≥45mmHg),
- klinicky relevantní renální insuficience (eGFR <1mL/s/1.73m2),
- střední a významná chlopenní vada,
- užívání amiodaronu nebo digoxinu,
- pacienti, o kterých se objevily nežádoucí účinky dobutaminu v průběhu vyšetření (hypotenze, klinicky relevantní arytmie – SVT, fibrilace síní),
- pacienti, kteří netolerovali podání dipyridamolu,
- pacienti, kteří během DSE nebo ExSE nedosáhli cílové TF (TF >85% maximální

predikované tepové frekvence definované jako 220–věk v letech),
- známá alergie na některé z podávaných léčiv a Sonovue,
- věk pod 18 let,
- těhotenství.

Všichni pacienti měli ve zvacím dopise k zátěžovému vyšetření podrobnou instrukci o jeho průběhu ve formě informačního letáku. (viz příloha) V případě, že užívali bradykardizující léčbu (β-blokátor, dihydropyridinový kalciový blokátor) byli instruováni ji postupně vysadit 48 hodin před vyšetřením bez ohledu na typ zátěžové echokardiografie. Pacienti lačnili po dobu 4 hodin, ale mohli pít čistou tekutinu až do vyšetření k vyloučení hypovolémie. Pacienti indikováni k vasodilatační SE neužívali aminofylin a bylo jim navíc doporučeno, aby 24 hodin před vyšetřením nepožívali potraviny s obsahem kofeinu a metylxantinu. Demografické údaje a klinická charakteristika pacientů byla získána odebráním anamnézy před započetím testu. PTP ICHS byla určena dle platných doporučení. (106) Všichni pacienti podstoupili zátěžové echokardiografické vyšetření podle standardního protokolu. (50,59)
Při DSE byla podávána infuze dobutaminu v počáteční dávce 10ug/kg/min., zvyšované ve 3. minutových intervalech na 20, 30 and 40 ug/kg/min. dle potřeby. Dynamický handgrip byl standardně aplikován od dávky 30 ug/kg/min. Pokud nebylo dosaženo cílové tepové frekvence, byl podáván atropin v bolusových dávkách 100-200ug do max. dávky 1000ug. Po dosažení cílové TF a získání obrazové dokumentace při maximální zátěži byl při nepřítomnosti hypotenze (systolický TK <110 mmHg) k ukončení testu podáván intravenózní β-blokátor metoprolol (Betaloc©) v bolusech 1 mg do max. dávky 5 mg. Pro ExSE byl využíván echokardiografický ergometr (eBike EL© firmy GE), zátěž byla zvyšována o 25W ve 2 minutových intervalech dle protokolu WHO. Dynamický handgrip a intravenózní atropin v bolusech 200ug do max. dávky 1000ug mohly být použity, pokud nebylo dosaženo cílové tepové frekvence samotnou dynamickou zátěží. U DIP byl podáván dipyridamol (Perstantin©) v dávce 0.84mg/kg po dobu 6 minut. V 10-té minutě byl efekt dipyridamolu ukončen i.v. podáním bolu aminofylinu (Syntofylin©) v dávce 120-240 mg.
Délka testu byla určena jako časový interval mezi započetím a ukončením infuze (u DSE) resp. začátkem a ukončením dynamické zátěže (u ExSE). V případě horší kvality echokardiografického vyšetření, definovaného jako nespolehlivé zobrazení endokardu >1 segmentu ze 17 segmentového modelu LK, byla podávána transpulmonální kontrastní látka ke zlepšení delinealizace endokardu LK (bolus Sonovue© 0.3-0.6ml) za použití nastavení nízkého (0.3) nebo velmi nízkého (0.10-0.12) mechanického indexu. Ve všech případech zátěže byla archivována digitální smyčka z apikální čtyřdutinové, dvoudutinové a trojdutinové projekce a parasternální krátké a dlouhé osy před začátkem zátěže, na nízkém, středním stupni, na vrcholu zátěže a v zotavení. K vyšetření byl použit přístroj IE 33© Philips nebo Vivid 9© General Electrics, vybavené zátěžovým dynamickým protokolem. Obrazová dokumentace byla hodnocena po skončení vyšetření ve formě „quad screen“ v echokardiografickém přístroji nebo off-line (Intellispace Cardiovascular©, Philips) ve stejném módu. Do studie byli zařazeni jen pacienti, kteří měli negativní nález na SE; pacienti se segmentální hypokinezou, vymizením hyperkinezy nebo s tardokinezou v jednom a více segmentů LK při zátěži nebo v zotavení byli ze studie vyloučeni. Všechna zátěžová vyšetření byla hodnocena lékařem s akreditací v SE Britské echokardiografické společnosti.
Odběr krevního vzorku k analýze hsTnT byl proveden před začátkem zátěžového testu a ve 180 +/- 10min. po jeho skončení. Vzorky plazmy a séra byly uloženy při -70 ℃ a analyzovány elektroluminiscentní imunoanalýzou (Cobas 8000©, Troponin T hs STAT kit, Roche) pracovníkem, který neměl informaci o typu provedeného SE. Pacienti, u kterých překročil hemolytický index hodnotu 120 ve vzorku před SE nebo ve (60,120) 180 min. po jeho skončení, byli ze studie vyřazeni.

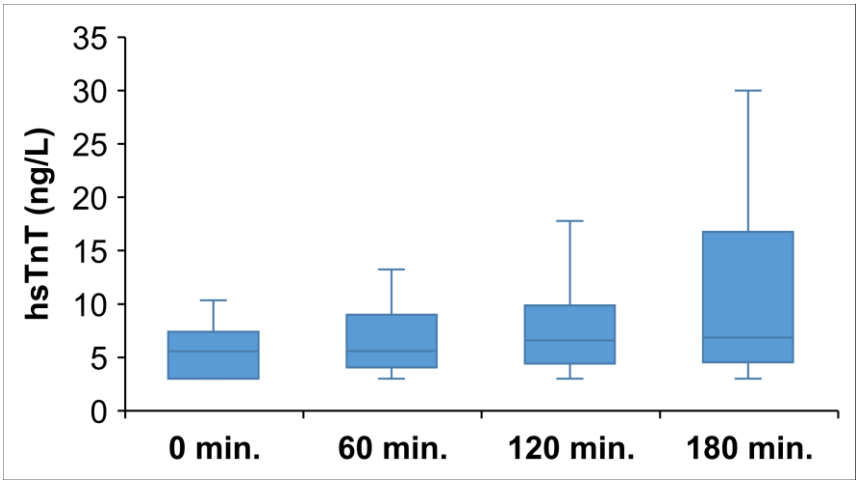
Statistická analýza

Kvantitativní data jsou vyjádřena jako medián a interkvartilové rozpětí, pro data kvalitativní byla použita absolutní a relativní četnost kategorií. Statistická významnost rozdílů mezi skupinami pacientů byla hodnocena pro kategoriální data Pearsonovým nebo Fisherovým testem, pro data spojitá pak Mann-Whitneyovým U testem nebo Kruskal-Wallisovým testem. Pro analýzu míry vztahu dvou spojitých proměnných byl použit Spearmanův korelační koeficient a jeho statistická významnost. Za statisticky významné bylo považováno $p \leq 0.05$. Distribuce spojitých proměnných ve skupinách pacientů je graficky znázorněna pomocí krabicového grafu, zobrazeny jsou nejmenší a největší hodnoty (bez odlehlých hodnot), tj. hodnoty >1,5 větší nebo menší než 75-tý a 25-tý percentil. Stejně jsou definovány odlehlé hodnoty změny hsTnT mezi vzorkem před testem a ve 180 min. Analýza byla provedena s použitím SPSS software (IBM SPSS Statistics for Windows, verze 25.0. Armonk, NY: IBM Corp, vydání 2007) a software R verze 4.0.3 (www.r-project.org).

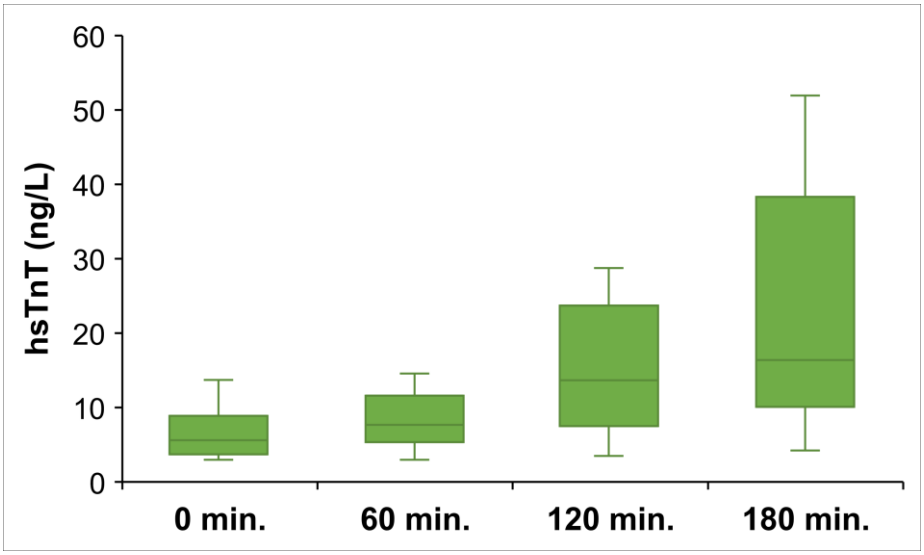
6.Výsledky

Pilotní studie

Vlastní studii předcházela pilotní fáze, jejímž cílem bylo optimalizovat studijní protokol. Do pilotní studie bylo zařazeno 26 pacientů v DSE a v ExSE skupině s normálním nálezem při zátěžovém vyšetření stejných vstupních charakteristik, jako měla sledovaná skupina v konečné analýze (mimo vyloučení prediabetu). Odběr krevního vzorku byl prováděn ze žilní linky zavedené před vyšetřením, v 60., 120. a 180. min od ukončení testu po odstátí 10 ml krve. Soubory se výrazněji nelišily v podání transpulmonálního kontrastu, pohlaví, eGFR a PTP ICHS. Pacienti v DSE skupině byli starší, měli častěji diabetes a arteriální hypertenzi. Všichni pacienti dosáhli cílové TF, test byl diagnostický a kvalita zobrazení umožnila jeho vyhodnocení. U pacientů docházelo k progresivnímu nárůstu hsTnT v průběhu času s nejvyšší hodnotou ve 180 min. od skončení testu jak v ExSE (6.58±4.37 ng/L v 0. min. vs 9.01±4.37 ng/L ve 180 min.) tak v DSE skupině (10.20±5.48 ng/L v 0 min. vs 35.21±35.89 ng/L ve 180 min.). (obr. 5,6) Překvapivým zjištěním bylo, že nárůst hsTnT byl v DSE skupině nižší, pokud nebyl podáván atropin (hsTnT ve 180 min. 19,20±8,01 ng/L).



Obr. 5. Vývoj hodnot hsTnT v čase (ExSE)



Obr. 6. Vývoj hodnot hsTnT v čase (DSE).

V této fázi studie jsme zjistili, že:

1. odpověď hsTnT se progresivně zvyšuje s dobou od ukončení testu,
2. odpověď se jeví vyšší v DSE než v ExSE skupině,
3. atropin může potencovat hsTnT odpověď.

Pro další hodnocení jsme se na základě těchto výsledků i z hlediska finančních úspor rozhodli pro měření hsTnT pouze před testem a ve 180 min. po skončení testu, což bylo i výhodnější z hlediska managementu pacientů. Dále se při retrospektivní analýze vzorků ukázalo, že se zvyšujícím se časem od ukončení testu rostla pravděpodobnost hemolýzy vzorků. Poměrně vysoký počet pacientů musel být z hodnocení souboru z tohoto důvodu vyřazen a hemolýza odebraného vzorku krve byla dodatečně zařazena jako vyřazovací kritérium. Jako příčinu jsme identifikovali parciální trombózu žilní linky, z které byl krevní vzorek odebírán. V dalším průběhu jsme tedy vstupní vzorek před vyšetřením odebírali po zavedení žilní linky, která bylo po ukončení testu odstraněna a odběr ve 180 min. byl prováděn odběrem ze žíly z jiného místa.

Hodnocení celé studované populace

Pacienti v ExsE (n=46), DSE (n=46) a DIP (n=43) skupinách měli porovnatelné základní charakteristiky. Vyšší eGFR (p=0.017), častější pozitivní rodina anamnéza ICHS (p=0.048) a použití transpulmonálního kontrastu (p=0.004) bylo pozorováno v DIP skupině. PTP obstruktivní ICHS bylo nízké ve všech skupinách. (tab. 5).
Bazální hsTnT se ve skupinách nelišil [DSE 5.1 (3.0–13.0), ExSE 5.4 (3.0–9.5), DIP 5.5 (3.6–9.2) ng/l, p=0.575]. Maximální hodnoty hsTnT v 180 min. byly nejvyšší ve skupině DSE [DSE 16.0 (4.2-154.4), ExSE 7.5 (3.0-136.2), DIP 5.7 (3.0-20.8), p<0.001] a to přesto, že dosažený dvojprodukt jako marker tíže zátěže kardiovaskulárního aparátu byl nejvyšší v ExSE skupině ((p<0,001). Počet hodnot hsTnT v 180 min. nad cut off 14 ng/L byl také nejvyšší v DSE skupině [DSE 54,3%, ExsE 23,9%, DIP 4,7%, p<0.001]. Pacienti s velmi vysokou hladinou hsTnT ve 180 min. pocházeli v 89% z DSE skupiny. (tab.6, obr. 7) Byl potvrzen nárůst hsTnT ve 180 min. po DSE i ExSE, který byl však statisticky významně vyšší ve skupině DSE [ΔhsTnT 9.4 (1.5–58.6) ng/L a 1,1 (-0.9–15.7 ng/L, p<0.001], ve skupině DIP nedošlo k nárůstu hsTnT [ΔhsTnT -0.1 (-1.4–2.1) ng/L, p<0.001, obr. 8]. Nebyl pozorován vztah mezi počtem rizikových faktorů a bazální hodnotou hsTnT nebo ΔhsTnT v DSE (r=-0.021, p=0.888), ExSE (r=-0.169, p=0.263) a DIP skupinách (0.287, p=0.062). (obr. 9) V DIP skupině změna

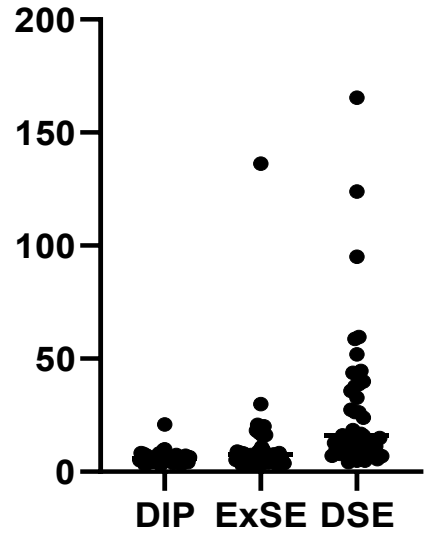
hsTnT negativně korelovala s hladinou kreatininu (r=-0.43, p=0.004). Ve skupině ExSE byl nárůst hsTnT vyšší u ženského pohlaví (p=0.012) a rostl s věkem (r=0.32, p=0.030), odpověď hsTnT také negativně korelovala s hodnotou kreatininu (r=-0.32, p=0.028), nebyl však pozorován vztah mezi max. hodnotou hsTnT a podáním atropinu (p=0.786) nebo délkou testu (r=0.10, p=0.530). (tab. 7) HsTnT poklesl v 17%, narostl o ≤2 ng/L v 43% a ve 20% byla hodnota ve 180 min. ≥14ng/l.
Naproti tomu ve skupině DSE došlo k poklesu hsTnT pouze u jednoho pacienta (2%) a hodnota ve 180 min. ≥14ng/l byla pozorována ve většině případů (54%). Změna hsTnT byla mírně závislá na maximální dávce dobutaminu (r=0.30, p=0.045), délce testu (r=0.43, p=0.003) a podání atropinu (p<0.001). Použití atropinu mělo vztah k délce testu [s atropinem 12.5 (8.0–15.0) min. vs bez atropinu 9.5 (7.0–14.0) min., p=0.012]. Délka testu a použití atropinu, ale ne jeho dávka (r=0.36, p=0.310) byly jediné faktory, které byly asociovány s nárůstem hsTnT v DSE skupině. (tab.7) Nebyl signifikantní rozdíl v max. dávce (rychlostí infuze) dobutaminu ve skupině bez a s podáním atropinu (33.1 ug/kg/min vs 36.7 ug/kg/min., p=0.115).

Tab. 5. Bazální charakteristika konečného souboru

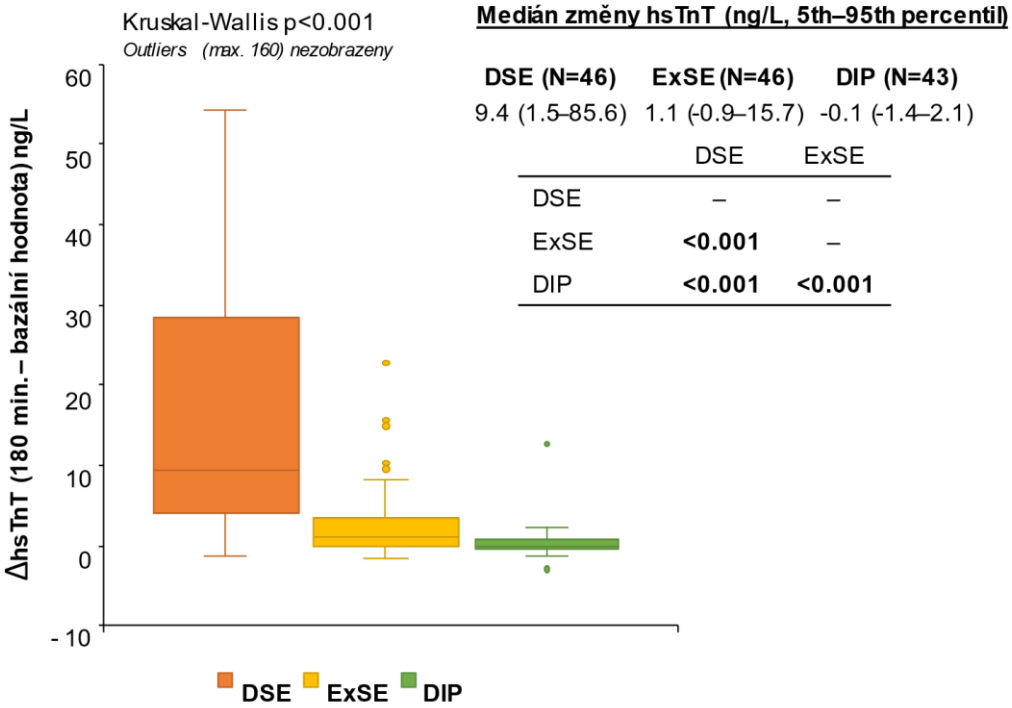
		DSE (N = 46)	ExSE (N = 46)	DIP (N = 43)	p (DSE vs. ExSE vs. DIP)	p (DSE vs. ExSE)	p (DSE vs. DIP)	p (DIP vs. ExSE)
pohlaví	ženy, n (%)	30 (65.2%)	32 (69.6%)	22 (51.2%)	0.177			
	muži, n (%)	16 (34.8%)	14 (30.4%)	21 (48.8%)				
věk	medián (5th–95th percentil)	60 (37–74)	57 (36–75)	60 (39–71)	0.429			
ženy		63 (36-79)	57 (36-75)	62 (45-73)	0.572			
muži		58 (37-74)	49 (36-75)	58 (39-70)	0.691			
kouření	n (%)	11 (23.9%)	8 (17.4%)	6 (14.0%)	0.468			
RA ICHS	n (%)	9 (19.6%)	11 (23.9%)	18 (41.9%)	**0.048**	0.613	**0.022**	0.071
hypercholesterolemie	n (%)	26 (56.5%)	25 (54.3%)	25 (58.1%)	0.936			
arteriální hypertenze	n (%)	23 (50.0%)	22 (47.8%)	25 (58.1%)	0.594			
hsTnT (bazální)	medián (5th–95th percentil)	5.1 (3.0–13.0)	5.4 (3.0–9.5)	5.5 (3.6–9.2)	0.575			
	ženy	4.3 (4.0-11.8)	5.6 (3.0-10.0)	5,3 (3.2-8.1)	0.330			
	muži	6.4 (3.0-13.7)	4.7 (3.0-9.0)	5.8 (3.7-9.6)	0.500			
PTP ICHS (%)	medián (5th–95th percentil)	10.0 (2.0–24.0)	11.0 (1.0–44.0)	11.0 (2.0–32.0)	0.575			
eGFR (ml/s/1,73 m2)	medián (5th–95th percentil)	1.4 (1.1–1.9)	1.4 (1.1–1.7)	1.5 (1.2–1.7)	**0.017**	0.283	0.132	**0.003**
délka testu (min.)	medián (5th–95th percentil)	10.0 (7.0–15.0)	9.0 (6.0–16.0)	10.0 (6.0–10.0)	0.256			
atropin podání	n (%)	10 (21.7%)	9 (19.6%)	0 (0.0%)	0.797			
	medián (5th–95th percentil)	500 (200–800)	300 (300–1 000)	–	0.899			
Sonovue četnost	n (%)	31 (67.4%)	37 (80.4%)	41 (95.3%)	**0.004**	0.154	**0.001**	**0.033**
dávka)ml)	medián (5th–95th percentil)	1.6 (0.9–2.5)	1.5 (0.9–2.5)	2.0 (1.3–2.8)	**< 0.001**	0.324	**0.007**	**<0.001**
max. systolický TK při zátěži (mmHg)	medián (5th–95th percentil)	161 (128–193)	195.5 (162–225)	140 (114–175)	**< 0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
mezikomorové septum (mm)	medián (5th-95th percentil)	10 (7.5-12.5)	10 (8-12.5)	11 (9-12.5)	0.052			
TF (/min., max.)	medián (5th–95th percentil)	142.5 (130–157)	150 (131–169)	104 (79–122)	**< 0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
dvojprodukt (max. TF x max. sTK)	medián (5th–95th percentil)	22 815 (16 482–28 014)	29 766.5 (23 976–34 080)	14 850 (10 062–18 981)	**< 0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**

	nízké ΔhsTnT[1]	střední ΔhsTnT	vysoké ΔhsTnT[2]
DSE	0	30	16
ExSE	0	44	2
DIP	0	43	0

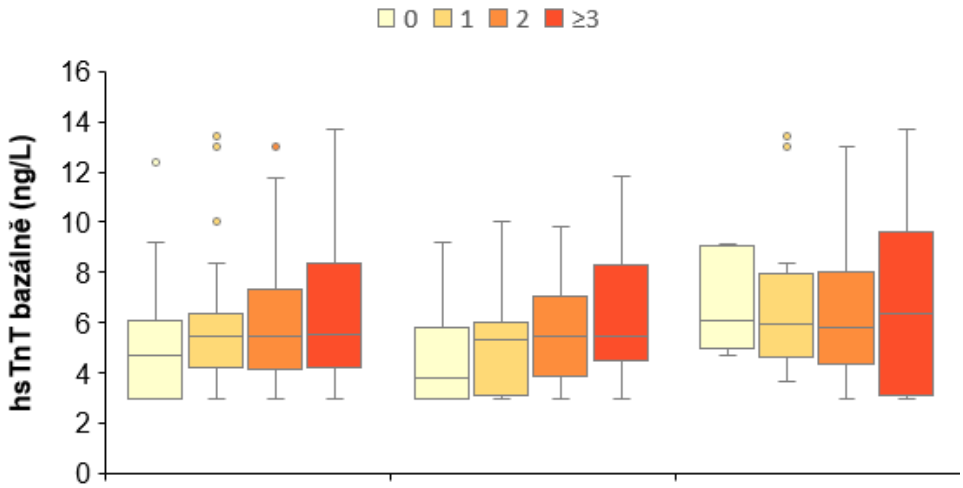
Tab. 6. Rozdělení nárůstu hsTnT v jednotlivých skupinách
*[1]ΔhsTnT <25-tý percentil - 1.5 * IQR, [2]ΔhsTnT >75-tý percentil + 1.5 * IQR („outliers“)*



Obr. 7. Absolutní hodnoty hsTnT (ng/L) ve 180 min. od ukončení testu.



Obr. 8. Nárůst hsTnT (0 – 180 min.) v jednotlivých skupinách.



Obr. 9. Vztah počtu rizikových faktorů a bazální hodnoty hsTnT.
Rizikové faktory: hypercholesterolemie, hypertenze, kouření, pozitivní RA ICHS.

		DSE		ExSE		DIP	
		korelace/medián (5-95 percentil)	**p**	**korelace/medián (5-95 percentil)**	**p**	**korelace/medián (5-95 percentil)**	**p**
věk		r= -0.18	0.229	r=0.32	**0.030**	r= -0.02	0.889
pohlaví	**ženy**	5.3 (1.5–85.6)	0.249	2.1 (-0.6–22.7)	**0.012**	0.1 (-0.8–2.3)	0.123
	muži	13.4 (-1.4–160.3)		0.4 (-1.1–2.6)		-0.2 (-1.4–1.6)	
PTP (%)		r= -0.10	0.531	r=0.05	0.722	r=0.06	0.701
kouření	**ne**	9.7 (0.4–120.2)	0.990	1.6 (-0.4–22.7)	0.072	-0.1 (-2.8–2.3)	0.726
	ano	9.1 (1.9–35.6)		0.0 (-1.6–9.7)		-0.1 (-0.6–1.6)	
RA ICHS	**ne**	9.7 (0.4–85.6)	0.901	1.5 (-1.1–22.7)	0.877	-0.2 (-0.9–2.1)	0.115
	ano	7.8 (1.9–120.2)		0.5 (-0.4–14.9)		0.1 (-2.8–12.7)	
hypercholesterolémie	**ne**	19.5 (1.1–140.3)	0.425	1.1 (-0.7–10.3)	0.766	-0.1 (-0.9–0.9)	0.356
	ano	8.2 (1.5–54.2)		0.6 (-0.9–22.7)		0.1 (-2.8–2.3)	
hypertenze	**ne**	4.9 (1.9–120.2)	0.750	0.7 (-1.1–14.9)	0.878	-0.1 (-2.8–0.9)	0.252
	ano	9.9 (1.5–54.2)		1.3 (-0.6–15.7)		0.1 (-1.4–2.3)	
zátěž (waty)		–	–	r= -0.26	0.078	–	–
délka testu (min.)		r=0.43	**0.003**	r=0.10	0.530	–	–
atropin podání	**ne**	5.3 (0.4–45.3)	**0.001**	1.1 (-1.1–15.7)	0.782	–	–
	ano	40.1 (3.7–160.3)		0.6 (-0.9–22.7)		–	
atropin (dávka)		r=0.36	0.310	r= -0.09	0.819	–	–
Sonovue	**ne**	9.7 (1.9–160.3)	0.897	2.4 (0.0–15.7)	0.228	-0.1 (-0.8–0.6)	0.729
	ano	9.1 (0.4–85.6)		0.7 (-1.1–22.7)		-0.1 (-1.4–2.1)	
Sonovue (ml)		r= -0.06	0.739	r= -0.09	0.604	r= -0.04	0.817
systolický TK (max)		r=0.09	0.556	r=0.08	0.584	r=0.17	0.264
max. TF/min.		r=0.09	0.563	r= -0.24	0.104	r=0.18	0.241
kreatinin (µmol/l)		r=0.14	0.366	r= -0.32	**0.028**	r= -0.43	**0.004**
eGFR (ml/min/1,73 m²)		r=0.10	0.514	r= -0.18	0.243	r=0.26	0.092

Tabulka 7. Vztah mezi nárůstem hsTnT (bazální–180 min.) a bazálními/procedurálními charakteristikami souboru

7.Diskuze

Studie porovnávala poškození myokardu pomocí hsTnT při dynamické, dobutaminové a dipyridamolové zátěžové echokardiografií s negativním nálezem provedené podle standardních doporučovaných protokolů v selektované populaci s nízkou PTP ICHS a vyloučením patologií, o kterých je známo, že mohou ovlivnit hladinu hsTn. Studie probíhala ve dvou fázích, které na sebe navazovaly. Prokázala nejvyšší odpověď hsTnT u DSE, u ExSE je nárůst hsTnT minimální a u DIP nedochází k poškození myokardu měřitelném zvolenou metodou.

Hlavní závěry

HsTnT je selektivní marker poškození myokardu, vysoce senzitivní, ale málo specifický. Neodráží jen akutní ischemické, ale jakékoliv poškození myokardu. (128) V praxi je nejčastějším typem neischemického myokardiálního poškození zánět, t.j. myokarditida. U pacientů s chronickou ICHS reflektuje hladina hsTnT její rozsah, u pacientů s hypertrofií LK predikuje rozvoj srdečního selhání. (137,154) Zvýšená hladina hsTnT je markerem vulnerabilního aterosklerotického plátu, nejspíše mechanizmem repetitivní periferní koronární mikroembolizace. Oemrawising ve své studii prokázal, že objem ateromového plátu a přítomnost plátu s tenkou "slupkou" na IVUS koreluje s hladinou hsTnT. (155) U diabetiků koreluje hsTnT s hladinou HbA1c. (138) Zvýšená hladina troponinu je také silným prediktivním markerem (spíše než faktorem) kardiovaskulárního rizika i ve všeobecné populaci, a to jak u diabetiků nezávisle na ostatních rizikových faktorech, tak i nediabetiků, kde násobně zvyšuje 10-leté kardiovaskulární riziko ≥20% (HR 3.98, 95% CI 1.72-9.24). (156–159) Z důvodů vyloučení výše uvedených patologií na výsledky pozorování jsme proto nastavili ve studii velmi přísná vyřazovací kritéria. Naše studie prokazuje, že nárůst hsTnT při DSE (a ExsE) je nezávislý na přítomnosti strukturálního onemocnění srdce nebo onemocnění, u kterých je často hladina hsTnT zvýšená.

Závěry naší studie jsou podobné výsledkům starší studie Samaha, který zařadil 33 ExsE a 15 DSE pacientů. Nárůst hsTnT měřený 4-6 hodin po skončení testu byl v DSE skupině 4x vyšší než u ExSE [9.7 (4.5–27.2) vs 2.3 (1.0–4.9) ng/L]. 23% pacientů však mělo elevovaný hsTnT ≥14ng/l bazálně; tito pacienti byli z našeho sledování vyřazeni. (149) Nicméně stejný autor ve své metaanalýze 11 studií hodnotící odezvu troponinu po zátěžové echokardiografii uzavírá, že nárůst hsTn po dynamické/farmakologické zátěži je nekonzistentně malý do 2 ng/L jak u hsTnT, tak i hsTnI a dodává, že nekoreluje se zátěží indukovanou ischemií. Pozastavuje se také nad rozdílem ve výsledku studií hodnotících hsTnT a hsTnI, který vysvětluje diurnální variací hodnot hsTnT, vykazujících nejvyšší hodnoty v noci a v časných ranních hodinách a pokles v průběhu dne, což nebylo pozorováno u hsTnI. (160,161) V naší studii probíhalo vyšetřování v dopoledních a časných odpoledních hodinách.

Existují práce, které uvádějí, že bazální hladina hsTnT zvyšuje predikci ischemie při zátěžovém vyšetření. V publikaci z r. 2017 zahrnující 71 pacientů, kteří podstoupili zátěžový SPECT myokardu, autoři pozorovali defekt perfuze 37% z nich. Bazální hsTnT byla ve skupině pacientů s pozitivním nálezem vyšší než ve skupině s normálním nálezem (7,5 vs 5 ng/L, p=0,023). Při ischemii byl pozorován nárůst hsTnT o 11% (1 ng/L). (162) Výsledky jsou v souladu s dřívější prací Sabatiniho, který také pozoroval vyšší bazální hsTn ve skupině s významnou dynamickou zátěží indukovanou ischemií oproti pacientům s normálním nálezem [7 pg/ml (IQR 4.3-11.5) vs 4.2pg/ml (IQR 2.8-7.3)]. HsTnT se při zátěži nezměnil u pacientů bez ischemie, u pacientů s ischemií došlo k nárůstu o 24-40% (1.4-2.1pg/ml). (163) Přestože tyto studie nebyly v metaanalýze zahrnuty, v souhlase s jejími závěry jsou pro klinickou praxi absolutní změny hodnot hsTn velmi malé. V jednotlivých studiích však byli zařazování pacienti s různými základními charakteristikami (diabetes, srdeční selhání, známá ICHS,

zvýšená hladina basálního troponinu, pacienti s pozitivním/negativním výsledkem zátěžového vyšetření apod.), což může být pravděpodobná příčina rozdílů jejich výsledků. V naší studii (pacienti s indukovanou ischemií a vyloučeni) byl medián nárůstu hsTnT v ExSE 1.1 ng/L, tedy podobný jako v práci Sabatiniho, ale v DSE skupině násobně vyšší (9.4 ng/L). Z toho lze usuzovat, že event. falešně negativní nálezy vyšetření v DSE nemohly ovlivnit celkový výsledek naší studie, jejíž výsledky potvrzují nedávnou práci Orsiniho. V ní byly vylučovacími kritérii bazální hsTnT>50 ng/L, dilatovaná nebo hypertrofická kardiomyopatie, akutní koronární syndrom, systolická dysfunkce LK (EF LK ≤ 35%), významná chlopenní vada, arytmie a eGFR <60 ml/min./1.73m^2. Soubor byl tedy výběrovými kritérii podobný našemu. DIP byl prováděn pomocí dříve používaného protokolu pomalu podávaného bolusu 0.56 mg/kg dipyridamolu během 4 min, následovaného po 2 min. sníženou dávkou 0.28 mg/kg během 2 min. U DSE byla použita nižší počáteční dávka dobutaminu 5 ug/kg/min., jinak byl design studie podobný naší práci. Nárůst hsTnT byl v ExSE z 15.9±11.9 ng/L na 19.5±13.6 ng/l; p<0.0001, v DSE z 20.6±20.8 ng/L na 37.8± 31.1 ng/L(p=0.001) a v DIP z 17.7±19.1 ng/L na 24.4±35.7 ng/L (p=NS). Ve všech skupinách byla vysoká basální hladiny hsTnT, jedná se tedy o mnohem rizikovější populaci než v naší studii. Na rozdíl od výsledků naší studie došlo k nesignifikantnímu nárůstu hsTnT v DIP větvi. V 1/3 pacientů byl zátěžový test pozitivní, nárůst hsTnT byl pozorován u negativních i pozitivních nálezů, avšak podrobnější analýza hodnotící odpověď hsTnT v podskupinách jednotlivých typů zátěže s negativním a pozitivním nálezem nebyla provedena. Lze jen spekulovat, jaký by byl výsledek u pacientů v DIP skupině s negativním výsledkem testu. (164)
Zjištění nejvyšších hodnot systolického krevního tlaku a v ExSE, následované DSE a nejnižší v DIP v našem sledování odpovídá výsledkům Beleslina. Ten také pozoroval v přímém porovnání všech tří metod nejnižší výskyt nežádoucích účinků u DIP (1%), následované ExSE (3%) a DSE (11%). (44) Žádná z publikovaných studií, ani ta naše, však neprokazují, že vyšší nárůst hsTnT koreluje s frekvencí nežádoucích účinů jednotlivých stresorů. Pacienti s nežádoucími účinky farmak byli z naší studie vyloučeni.

Odpověď hsTnT v jednotlivých skupinách

Během dynamické zátěže dochází k nárůstu hladiny adrenalinu a noradrenalinu, který exponenciálně koreluje s její tíží. (141) Kosowski studoval maratonské běžce, ihned po skončení maratonu došlo k prudkému nárůstu hsTnI, který byl nižší u vysoce trénovaných jedinců. (142) Saad ve studii na 105 zdravých dobrovolnících, kteří podstoupili ergometrické vyšetření s negativním nálezem, pozoroval nárůst hsTnT, který byl v 25% případů >50%. Odběr krevních vzorků byl prováděn opakovaně v prvních pěti hodinách po skončení testu. Ve 12% byl hsTnT po ukončení zátěže >14ng/L, tito pacienti byli starší, měli větší absolutní zátěž a vyšší bazální hladiny hsTnT (v 33% byl bazální hsTnT >14 ng/). (165) V naší studii byli pacienti s takto vysokou hladinou basálního hsTnT z pozorování vyloučeni, což je možné vysvětlení nižšího nárůstu hsTnT a chybění vztahu mezi tíží/délkou zátěže a odezvu hsTnT u ExSE v našem souboru. V naší studii jsme také pozorovali narůstající hsTnT odpověď s věkem, a to ve skupině žen; skupině, kde maximální dynamické zátěž mohla představovat excesivní zatížení z důvodu nižší fyzické zdatnosti.
U DSE se používá suprafarmakologická dávka dobutaminu až 40ug/kg/min. U zvířecího modelu byl podáván adrenalin s cílem navýšení systolického TK a plnícího tlaku LK. Došlo k navýšení hladiny troponinu, které bylo signifikantně potlačeno, pokud byl krysám před podáním katecholaminu podán β-blokátor. Histopatologický obraz myokardu neodpovídal nekróze, ale apoptóze myocytů. (166) V naší práci byl nárůst hsTnT mnohem vyšší v DSE než v ExSE skupině, přestože v ExSE byly maximální hodnoty TK a tedy pravděpodobně i plnícího tlaku LK vyšší. V jiné podobné práci Yang měřil hladinu troponinu u krys po navozené fibrilaci

komor, následované infuzí adrenalinu. Pokud byl před fibrilací komor podán β-blokátor propranolol, hladina troponinu byla významně nižší. (167) Denzita β-adrenergních receptorů je v myokardu LK nejvyšší v oblasti apexu, který je nejcitlivější k dráždění katecholaminy. (168) Tranzientní dysfunkce mikrocirkulace apexu LK a zvýšená stimulace adrenoreceptorů spolu s pozorovanou dynamickou obstrukcí LVOT jsou pravděpodobně zodpovědné za poškození myokardu u vzácně popisované (do roku 2019 publikováno 17 případů) dobutaminem indukované kardiomyopatie, která má obraz podobný Takostubo kardiomyopatii. (169,170) Ta má podobný obraz jako akutní koronární syndrom včetně humorální odezvy v uvolnění troponinu, ale hladina degradačních produktů katecholaminů je výrazně vyšší, než bývá pozorováno u akutního koronárního syndromu. (171) Byly také popsány případy falešně pozitivního DSE při dynamické obstrukci LVOT navozené dobutaminem. (172,173) Z výše uvedeného lze usuzovat na to, že vysoká hladina hsTnT pozorovaná v naší studii v DSE skupině je způsobena přímým β-adrenergním efektem dobutaminu na myocyt. Nárůst hsTnT koreluje s délkou testu tj. kumulativní dávkou dobutaminu, v souhlase se závěry Siriwardeny v práci na 16 pacientech podstupujících DSE. (174)
Zatímco ExSE a DSE primárně zvyšují nárok myokardu na kyslík, dipyridamol vede horizontálním a vertikálním "steal" fenoménem k sníženému průtoku v subendokardiální oblasti s následnou sekundární hypoxií. Ve studii Lippiho nebyl pozorován žádný nárůst hsTnT u DIP, odběr pozátěžového vzorku byl však proveden již za 1 hod. po ukončení testu, což je ve světle našich výsledků pilotní studie velmi časně a mohlo výsledek významně ovlivnit. (175) Nicméně studie Carvellina z Parmy na 32 pacientech (s použitím vysokodávkovaného dipyridamolu jako v naší studii) neprokázala nárůst troponinu ani po 12 hod. od skončení testu.(151) Příčinou nezvýšení hladiny hsTn při DIP může být absence adrenergní stimulace s následným zvýšením „wall stress" hodnoceném BNP, jehož navýšení u DIP na rozdíl od ExSE chybí. (176)

Dobutaminová zátěž a efekt atropinu

Atropin navyšuje chronotropní efekt dobutaminu. Do DSE protokolu byl zaveden již před více než 25 lety s cílem zvýšení počtu pacientů, u kterých je dosažena max. TF, což bylo následně potvrzeno. Mírně se zvýšila senzitivita, ale klesla specificita DSE, diagnostická přesnost se proto nezměnila, frekvence komplikací DSE se nezměnila. (177,178) Ve studii pacientů starších 70 let byl dokonce výskyt NÚ při časném podání atropinu při DSE snížen. (179) Ani přidání atropinu do DIP protokolu nezměnilo výskyt NÚ. (180) Na druhou stranu je na zvířecím modelu prokázáno, že vagová stimulace nebo podání acetylcholinu má příznivý efekt na ischemický „preconditioning" a rozsah infarktu myokardu. (181,182)
Ve studii jsme pozorovali závislost mezi nárůstem hsTnT a podáním atropinu v DSE (p=0.001). Je možné uvažovat, že další navýšení chronotropní zátěže/nároku myokardu na kyslík po podání atropinu mohlo vést k prohloubení myokardiálního poškození. Proti tomu však svědčí několik pozorování:

- maximální dosažená TF se u DSE nelišila ve skupině s a bez podání atropinu (p= 0.708),
- v ExSE skupině vztah mezi nárůstem hsTnT a podáním atropinu nebyl pozorován (p=0.782),
- nebyla zjištěna významná závislost nárůstu hsTnT a podané dávky atropinu v DSE (r=0.36, p=0.31) ani ExSE skupině (r=0.09, p=0.82).

Za důležité považujeme, že byl u DSE pozorován mírný vztah nárůstu hsTnT a délky testu (r=0.43, p=0.001), který opět nebyl přítomen u ExSE (r=0.10, p=0.530). Atropin byl u DSE podáván v době, kdy už pacienti prováděli handgrip s cílem navýšení TF, při dávce dobutaminu

30ug/kg/min., respektive většinou 40 ug/kg/min. Pacienti v DSE skupině měli při podání atropinu delší test (p=0.012), Pouze u jednoho pacienta, kterému byl podán atropin, byla dálka testu <10 min. Z těchto nálezů usuzujeme, že vlastní podání atropinu nevedlo k vyššímu nárůstu hsTnT v DSE skupině, ale jen koincidovalo s delším trváním testu při použitém protokolu, tedy vyšší podanou dávkou dobutaminu.

Limitace studie

Naše studie není randomizovaná, ale v naprosté většině případů byli pacienti zařazováni nahodile, tj. podle čekací listiny a zátěžové metody, která byla v den vyšetření prováděna. Zároveň ale bylo přihlíženo ke klinickým charakteristikám pacientů (schopnost dynamické zátěže při muskuloskeletálních obtížích apod.) a kontraindikacím jednotlivých metod (astma bronchiale u DIP, paroxysmální Fis u DSE apod.). Design studie však reflektuje běžnou klinickou praxi.
Bazální charakteristika všech skupin byla stejná. Výjimkou je nesignifikantně vyšší zastoupení žen, menší tloušťka mezikomorového septa (medián 11 vs 10mm, p=0.052) a lehce nižší eGFR (medián rozdílu 0,1 ml/s/1,73 m2, p=0.017) v DSE a ExSE skupinách oproti DIP. Takto malé odchylky ale nemohly významnější měrou výsledek sledování ovlivnit, navíc byla tendence k vyšší odpovědi hsTnT v DSE skupině u mužů, nikoliv u žen. Byla pozorována vyšší četnost rodinné anamnézy ICHS (p=0.048) a podání (p=0.004) resp. podané dávce (p<0.001) transpulmonálního kontrastu v DIP skupině. (tab.8) V minulosti panovaly obavy, že podání transpulmonálního kontrastu může vést k relativní hypoxii myokardu a podání Sonovue bylo kontraindikováno u akutního koronárního syndromu a při hemodynamické nestabilitě pacienta. Později se ukázalo, že event. nežádoucí účinky ve smyslu výskytu arytmií byly pozorovány kazuisticky pouze při současném podání dobutaminu, ale nikoliv DIP nebo ExSE, a varování bylo v tomto smyslu upraveno. (183) Nejvyšší dávka a četnost podání Sonovue byla v našem souboru v DIP skupině, kde nárůst hsTnT pozorován nebyl, vliv podání Sonovue na nárůst hsTnT je proto málo pravděpodobný.
Limitací může být i chybění jednoznačného průkazu nepřítomnosti obstruktivní ICHS v našem souboru s průměrným věkem okolo 60 let a přítomností rizikových faktorů (kouření, hyperlipoproteinemie, hypertenze). V našich podmínkách toto nebylo možné – CTAg nebyla v době zařazování pacientů do studie v nemocnici k dispozici a KG u pacientů s nízkou PTP ICHS a negativním nálezem na zátěžovém vyšetření by byla eticky obtížně obhajitelná. Navíc distribuce event. falešně negativních nálezů ve skupinách byla velmi pravděpodobně ve světle stejné senzitivity a specificity všech metod SE okolo 85% v jednotlivých skupinách vyrovnaná. Pacienti s rizikovými faktory SVD byli ze souboru buď vyloučeni (diabetes, pre-diabetes), nebo byl výskyt rizikových faktorů SVD (hypertenze, hyperlipoproteinemie) v jednotlivých skupinách zastoupen rovnoměrně. Přesto nelze zcela vyloučit nerovnoměrné rozložení SVD u pacientů našeho souboru. Tito pacienti s negativním SE mohli mít vyšší odpověď hsTnT než pacienti bez mikrovaskulárního poškození. Nicméně, nepozorovali jsme vztah nárůstu hsTnT k akumulaci rizikových faktorů SVD. Studie, které by hodnotily odpověď hsTn při SE u SVD, nebyly publikovány. Kalkulovaná PTP ICHS byla ve všech skupinách nízká a srovnatelná (p=0.575), ale rozptyl horních hodnot se lišil. Nejnižší rozptyl byl však pozorován ve skupině DSE, kde došlo k největšímu nárůstu hsTnT. Tato skupina měla také největší rozptyl basální hodnoty hsTnT. Obojí by mohlo implikovat určitou nerovnoměrnost v rizikovosti jednotlivých vyšetřovaných skupin. Dynamická obstrukce LVOT (pozorovaná u DSE v cca 20%), která může potenciálně indukovat ischemii myokardu, nebyla ve studii systematicky sledována. U většiny pacientů v DSE větvi byl použit transpulmonální kontrast, což znemožňuje spolehlivé odečtení gradientu v LVOT pomocí kontinuálního dopplerovského vyšetření (křivka je nečitelná). Ve studii jsme použili kratší DSE protokol s počáteční dávkou dobutaminu 10

ug/kg/min., oproti běžně doporučovanému protokolu se vstupní dávkou dobutaminu 5ug/kg/min. Jelikož nárůst hsTnT koreloval s délkou testu, při použití standardního protokolu by nárůst hsTnT byl pravděpodobně ještě vyší. Konečně je náš soubor svým rozsahem pouze menší až střední velikosti, ale porovnatelný s dříve publikovanými studiemi. (151–153)

8. Závěry

Tématem disertační práce je hodnocení a porovnání poškození myokardu při dynamické a farmakologické zátěžové echokardiografii pomocí hsTnT. Pro závěrečnou analýzu jsme měli k dispozici data od vysoce selektovaných 135 pacientů s nízku PTP ICHS. Prokázali jsme signifikantní nárůst hsTnTv ExsE, ale mnohem výraznější v DSE skupině, v DIP skupině nedošlo k žádné změně hsTnT v porovnání s bazální hodnotou. Podobně se chovaly absolutní hodnoty hsTnT ve 180. min. od skončení SE., které byly výrazně vyšší v DSE než v ExSE skupině. V souhlase s literárními daty se na základě našich nálezů domníváme, hsTnT odpověď je výsledkem přímého působení dobutaminu na myocyt vedoucím k uvolnění cytosolové frakce hsTnT do oběhu bez poškození membránové integrity. U DSE jsme pozorovali závislost zvýšení hsTnT na maximální dávce dobutaminu a délce testu, kterou jsme neprokázali u ExsE. Logickým závěrem je doporučení k implementaci metod, které vedou ke zkrácení délky DSE. Jednou z možností je rutinní použití handgripu během vyšetření. V současné době probíhá na našem pracovišti studie porovnávající délku DSE v závislosti na použití různých typů handgripu (statický vs dynamický). Hlavním sledovaným parametrem je délka infuze dobutaminu a čas do dosažení cílové TF.

Nemusí být koincidencí, že četnost nežádoucích účinků u SE dle publikovaných observačních dat a námi pozorovaný nárůst hladiny hsTnT mají stejný průběh, tj. nejnižší u DIP a nejvyšší u DSE. Design naší studie neumožňuje příčinný vztah potvrdit, pacienti s nežádoucímu účinky při SE byli ze sledování vyřazeni. Průkaz vztahu mezi nárůstem hsTnT a výskytem nežádoucích účinků SE by vyžadoval vzhledem k absolutně nízkému výskytu nežádoucích účinků u SE rozsáhlou multicentrickou studii.

Přestože v DSE skupině byl obecně pozorován nejvyšší nárůst hsTnT, i v rámci této skupiny se nárůst hsTnT lišil. Bude zajímavé sledovat, zda se rozdíl v odpovědi promítne do výskytu kardiovaskulární morbidity (revaskularizace, infarkt myokardu) v 5-ti letém sledování, které plánujeme provést.

Naše výsledky také nepřímo podporují současná doporučení, které preferují dynamickou zátěž jako fyziologickou bezpečnou SE metodu, rovnocennou zátěžovému CMR a SPECT myokardu. Její výhodou je nízká cena vyšetření a vstupních nákladů, krátká doba vyšetření, pohybující se obvykle okolo 20 minut. a nulová radiační zátěž. Počet provedených SE vyšetření na našem pracovišti od spuštění programu přesáhl 2000. Ve světle výsledků naší práce dochází k vyššímu zastoupení ExSE, masivnějšímu rozšíření však vadí obecně nízká fyzická zdatnost pacientů, přítomnost komorbidit a pandemie obezity, znemožňující provedení nebo omezující kvalitu ExsE.

8. Použitá literatura

1. Hoffman JI. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. Circulation. 1984;70(2):153–9.
2. Marcus ML. The coronary circulation in health and diseaase. 1983. New York: McGraw Hill;
3. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. The American Journal of Cardiology. 1974;34(1):48–55.
4. Maseri A. Role of coronary artery spasm in symptomatic and silent myocardial ischemia. Journal of the American College of Cardiology. 1987;9(2):249–62.
5. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris I. A variant form of angina pectoris. The American Journal of Medicine. 1959;27(3):375–88.
6. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. Circulation. 2017;135(24):2426–41.
7. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral Features of Myocardial Stunning Due to Sudden Emotional Stress. N Engl J Med. 2005;352(6):539–48.
8. Paur H, Wright PT, Sikkel MB, Tranter MH, Mansfield C, O'Gara P, et al. High Levels of Circulating Epinephrine Trigger Apical Cardiodepression in a β_2 -Adrenergic Receptor/G_i –Dependent Manner: A New Model of Takotsubo Cardiomyopathy. Circulation. 2012;126(6):697–706.
9. Arthur HM, Campbell P, Harvey PJ, McGillion M, Oh P, Woodburn E, et al. Women, Cardiac Syndrome X, and Microvascular Heart Disease. Canadian Journal of Cardiology. 2012;28(2):S42–9.
10. Mileva N, Nagumo S, Mizukami T, Sonck J, Berry C, Gallinoro E, et al. Prevalence of Coronary Microvascular Disease and Coronary Vasospasm in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. JAHA. 2022;11(7):e023207.
11. Agrawal S, Mehta PK, Bairey Merz CN. Cardiac Syndrome X. Heart Failure Clinics. 2016;12(1):141–56.
12. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CNB. Women and Ischemic Heart Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54(17):1561–75.
13. De Castro S, Faletra F, Di Angelantonio E, Conca C, Marcantonio A, Francone M, et al. Tomographic Left Ventricular Volumetric Emptying Analysis by Real-Time 3-Dimensional Echocardiography: Influence of Left Ventricular Dysfunction With and Without Electrical Dyssynchrony. Circ: Cardiovascular Imaging. 2008;1(1):41–9.
14. Ross J. Assessment of ischemic regional myocardial dysfunction and its reversibility. Circulation. 1986;74(6):1186–90.
15. Myers JH, Stirling MC, Choy M, Buda AJ, Gallagher KP. Direct measurement of inner and outer wall thickening dynamics with epicardial echocardiography. Circulation. 1986;74(1):164–72.
16. Reant P, Labrousse L, Lafitte S, Bordachar P, Pillois X, Tariosse L, et al. Experimental Validation of Circumferential, Longitudinal, and Radial 2-Dimensional Strain During Dobutamine Stress Echocardiography in Ischemic Conditions. Journal of the American College of Cardiology. 2008;51(2):149–57.
17. Kaul S. Echocardiography in coronary artery disease. Current Problems in Cardiology. 1990;15(5):238–98.
18. Topol EJ, Nissen SE. Our Preoccupation With Coronary Luminology: The Dissociation Between Clinical and Angiographic Findings in Ischemic Heart Disease. Circulation. 1995;92(8):2333–42.

19. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. European Heart Journal. 2012;33(6):734–44.
20. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, et al. Adverse Cardiovascular Outcomes in Women With Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Report From the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. Arch Intern Med. 2009;169(9):843.
21. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: Temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. The American Journal of Cardiology. 1987;59(7):C23–30.
22. Galema T, Geleijnse M, Yap S, Vandomburg R, Biagini E, Vletter W, et al. Assessment of left ventricular ejection fraction after myocardial infarction using contrast echocardiography. European Journal of Echocardiography. 2007;S1525216707000704.
23. Galema TW, van de Ven ART, Soliman OII, van Domburg RT, Vletter WB, van Dalen BM, et al. Contrast Echocardiography Improves Interobserver Agreement for Wall Motion Score Index and Correlation with Ejection Fraction: Impact of Contrast-Enhancement on Reproducibility of Wall Motion and Ventricular Function. Echocardiography. 2011;28(5):575–81.
24. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, et al. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2017;18(11):1205–1205af.
25. Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, Agati L, Tiemann K, Shivalkar B, et al. Comparison of Sulfur Hexafluoride Microbubble (SonoVue)-Enhanced Myocardial Contrast Echocardiography With Gated Single-Photon Emission Computed Tomography for Detection of Significant Coronary Artery Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(15):1353–61.
26. Gaibazzi N, Reverberi C, Squeri A, De Iaco G, Ardissino D, Gherli T. Contrast Stress Echocardiography for the Diagnosis of Coronary Artery Disease in Patients With Chest Pain but Without Acute Coronary Syndrome: Incremental Value of Myocardial Perfusion. Journal of the American Society of Echocardiography. 2009;22(4):404–10.
27. Gaibazzi N, Reverberi C, Lorenzoni V, Molinaro S, Porter TR. Prognostic Value of High-Dose Dipyridamole Stress Myocardial Contrast Perfusion Echocardiography. Circulation. 2012;126(10):1217–24.
28. Muskula PR, Main ML. Safety With Echocardiographic Contrast Agents. Circ: Cardiovascular Imaging. 2017;10(4):e005459.
29. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, et al. Does Visual Interpretation of the Coronary Arteriogram Predict the Physiologic Importance of a Coronary Stenosis? N Engl J Med. 1984;310(13):819–24.
30. Ono S, Nohara R, Kambara H, Okuda K, Kawai C. Regional myocardial perfusion and glucose metabolism in experimental left bundle branch block. Circulation. 1992;85(3):1125–31.
31. Sicari R, Rigo F, Cortigiani L, Gherardi S, Galderisi M, Picano E. Additive Prognostic Value of Coronary Flow Reserve in Patients With Chest Pain Syndrome and Normal or Near-Normal Coronary Arteries. The American Journal of Cardiology. 2009;103(5):626–31.
32. Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. Cardiovasc Ultrasound. 2005;3(1):8.

33. Iliceto S, Marangelli V, Memmola C, Rizzon P. Transesophageal Doppler echocardiography evaluation of coronary blood flow velocity in baseline conditions and during dipyridamole-induced coronary vasodilation. Circulation. 1991;83(1):61–9.
34. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Bovenzi F, Molinaro S, Picano E, et al. Coronary Flow Reserve During Dipyridamole Stress Echocardiography Predicts Mortality. JACC: Cardiovascular Imaging. 2012;5(11):1079–85.
35. Gaibazzi N, Rigo F, Lorenzoni V, Molinaro S, Bartolomucci F, Reverberi C, et al. Comparative Prediction of Cardiac Events by Wall Motion, Wall Motion Plus Coronary Flow Reserve, or Myocardial Perfusion Analysis. JACC: Cardiovascular Imaging. 2013;6(1):1–12.
36. Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, Rahman H, Foley M, Nowbar AN, et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. European Heart Journal. 2022;43(16):1582–93.
37. Mishra M. A comparison of wall motion analysis and systolic left ventricular long axis function during dobutamine stress echocardiography. European Heart Journal. 2002;23(7):579–85.
38. Mondillo S, Galderisi M, Ballo P, Marino PN. Left Ventricular Systolic Longitudinal Function: Comparison Among Simple M-Mode, Pulsed, and M-Mode Color Tissue Doppler of Mitral Annulus in Healthy Individuals. Journal of the American Society of Echocardiography. 2006;19(9):1085–91.
39. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, et al. Strain-Rate Imaging During Dobutamine Stress Echocardiography Provides Objective Evidence of Inducible Ischemia. Circulation. 2003;107(16):2120–6.
40. Yamada A, Luis SA, Sathianathan D, Khandheria BK, Cafaro J, Hamilton-Craig CR, et al. Reproducibility of Regional and Global Longitudinal Strains Derived from Two-Dimensional Speckle-Tracking and Doppler Tissue Imaging between Expert and Novice Readers during Quantitative Dobutamine Stress Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 2014;27(8):880–7.
41. Aggeli C, Lagoudakou S, Felekos I, Panagopoulou V, Kastellanos S, Toutouzas K, et al. Two-dimensional speckle tracking for the assessment of coronary artery disease during dobutamine stress echo: clinical tool or merely research method. Cardiovasc Ultrasound. 2015;13(1):43.
42. Billehaug Norum I, Ruddox V, Edvardsen T, Otterstad JE. Diagnostic accuracy of left ventricular longitudinal function by speckle tracking echocardiography to predict significant coronary artery stenosis. A systematic review. BMC Med Imaging. 2015;15(1):25.
43. Rumbinaite E, Karuzas A, Verikas D, Jonauskiene I, Gustiene O, Mamedov A, et al. Value of myocardial deformation parameters for detecting significant coronary artery disease. J Cardiovasc Thorac Res. 2022;14(3):180–90.
44. Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, Djordjevic-Dikic A, Stojkovic S, Nedeljkovic M, et al. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. Head-to-head comparison of exercise, dobutamine, and dipyridamole tests. Circulation. 1994;90(3):1168–76.
45. Gaibazzi N, Lorenzoni V, Tuttolomondo D, Botti A, De Rosa F, Porter TR. Association between Resting Global Longitudinal Strain and Clinical Outcome of Patients Undergoing Stress Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 2022;35(10):1018-1027.e6.

46. Uusitalo V, Luotolahti M, Pietilä M, Wendelin-Saarenhovi M, Hartiala J, Saraste M, et al. Two-Dimensional Speckle-Tracking during Dobutamine Stress Echocardiography in the Detection of Myocardial Ischemia in Patients with Suspected Coronary Artery Disease. Journal of the American Society of Echocardiography. 2016;29(5):470-479.e3.
47. Dogdus M, Simsek E, Cinar CS. 3D-speckle tracking echocardiography for assessment of coronary artery disease severity in stable angina pectoris. Echocardiography. 2019;36(2):320–7.
48. Rodriguez-Zanella H, Arbucci R, Fritche-Salazar JF, Ortiz-Leon XA, Tuttolomondo D, Lowenstein DH, et al. Vasodilator Strain Stress Echocardiography in Suspected Coronary Microvascular Angina. JCM. 2022;11(3):711.
49. Ilardi F, Santoro C, Maréchal P, Dulgheru R, Postolache A, Esposito R, et al. Accuracy of global and regional longitudinal strain at peak of dobutamine stress echocardiography to detect significant coronary artery disease. Int J Cardiovasc Imaging. 2021;37(4):1321–31.
50. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 2020;33(1):1-41.e8.
51. Attenhofer CH, Pellikka PA, Oh JK, Roger VL, Sohn DW, Seward JB. Comparison of ischemic response during exercise and dobutamine echocardiography in patients with left main coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology. 1996;27(5):1171–7.
52. Asanuma T, Nakatani S. Myocardial ischaemia and post-systolic shortening. Heart. 2015;101(7):509–16.
53. Gaibazzi N, Picano E. Echocardiographic signs of ischemia. In: Stress Echocardiography. 2015. Springer; p.88.
54. Alberto J, Román S, Vilacosta I, Castillo JA, Rollán MJ, Peral V, et al. Dipyridamole and Dobutamine-Atropine Stress Echocardiography in the Diagnosis of Coronary Artery Disease. Chest. 1996;110(5):1248–54.
55. Ferrara N, Longobardi G, Nicolino A, Acanfora D, Odierna L, Furgi G, et al. Effect of beta-adrenoceptor blockade on dipyridamole-induced myocardial asynergies in coronary artery disease. The American Journal of Cardiology. 1992;70(7):724–7.
56. Bach DS, Muller DWM, Gros BJ, Armstrong WF. False positive dobutamine stress echocardiograms: Characterization of clinical, echocardiographic and angiographic findings. Journal of the American College of Cardiology. 1994;24(4):928–33.
57. Borges AC, PlNGITORE A, Cordovil A, SlCARI R, Baumann G, PlCANO E. Heterogeneity of left ventricular regional wall thickening following dobutamine infusion in normal human subjects. European Heart Journal. 1995;16(11):1726–30.
58. Cheng A, Nguyen TC, Malinowski M, Daughters GT, Miller DC, Ingels NB. Heterogeneity of Left Ventricular Wall Thickening Mechanisms. Circulation. 2008;118(7):713–21.
59. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). European Journal of Echocardiography. 2008;9(4):415–37.
60. Shivalkar B, De Keersmaeker A, Van Hoeck N, Belkova P, Van de Heyning CM, De Maeyer C, et al. Is 3D Dobutamine stress echocardiography ready for prime time? Diagnostic and prognostic implications. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2019;jez161.

61. Berbarie RF, Dib E, Ahmad M. Stress echocardiography using real-time three-dimensional imaging. Echocardiography. 2018;35(8):1196–203.
62. ESC WORKING GROUP ON EXERCISE PHYSIOLOGY, PHYSIOPATHOLOGY AND ELECTROCARDIOGRAPHY. Guidelines for cardiac exercise testing. ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. Eur Heart J. 1993;14(7):969–88.
63. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2013;128(8):873–934.
64. Heberden W. Some account of a disorder of the breast' read before the Royal College of Physicians, 21 July 1768. London Med Trans R Coll Phys. 1772(2):59.
65. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. Journal of the American College of Cardiology. 1983;1(2):574–5.
66. Graf S, Ghorsand A, Gwechenberger M, Novotny C, Kletter K, Sochor H et al. Typical Chest Pain and Normal Coronary Angiogram: Cardiac Risk Factor Analysis Versus PET for Detection of Microvascular Disease. 2007(48):175–81.
67. Bombardini T, Nevola E, Giorgetti A, Landi P, Picano E, Neglia D. Prognostic value of left-ventricular and peripheral vascular performance in patients with dilated cardiomyopathy. Journal of Nuclear Cardiology. 2008;15(3):353–62.
68. Ruffolo RR. Review: The Pharmacology of Dobutamine. The American Journal of the Medical Sciences. 1987;294(4):244–8.
69. Severi S, Underwood R, Mohiaddin RH, Boyd H, Paterni M, Camici PG. Dobutamine stress: Effects on regional myocardial blood flow and wall motion. Journal of the American College of Cardiology. 1995;26(5):1187–95.
70. Abdelmoneim SS, Mulvagh SL, Xie F, O'Leary E, Adolphson M, Omer MA, et al. Regadenoson Stress Real-Time Myocardial Perfusion Echocardiography for Detection of Coronary Artery Disease: Feasibility and Accuracy of Two Different Ultrasound Contrast Agents. Journal of the American Society of Echocardiography. 2015;28(12):1393–400.
71. Chaudhry FA. Adenosine Stress Echocardiography. The American Journal of Cardiology. 1997;79(12):25–9.
72. Picano E. Stress echocardiography. From pathophysiological toy to diagnostic tool. Circulation. 1992;85(4):1604–12.
73. Warltier DC, Zyvoloski M, Gross GJ, Hardman HF, Brooks HL. Redistribution of myocardial blood flow distal to a dynamic coronary arterial stenosis by sympathomimetic amines. The American Journal of Cardiology. 1981;48(2):269–79.
74. PlCANO E. Dipyridamole-echocardiography test: historical background and physiologic basis. European Heart Journal. 1989;10(4):365–76.
75. Burger AJ, Notarianni MP, Aronson D. Safety and efficacy of an accelerated dobutamine stress echocardiography protocol in the evaluation of coronary artery disease. The American Journal of Cardiology. 2000;86(8):825–9.
76. Camarozano AC, Siqueira-Filho AG, Weitzel LH, Resende P, Noé RA. The effects of early administration of atropine during dobutamine stress echocardiography: advantages and disadvantages of early dobutamine-atropine protocol. Cardiovasc Ultrasound. 2006;4(1):17.
77. Lewandowski TJ, Armstrong WF, Bach DS. Reduced Test Time by Early Identification of Patients Requiring Atropine During Dobutamine Stress Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 1998;11(3):236–42.

78. Nedeljkovic I, Ostojic M, Beleslin B, Djordjevic-Dikic A, Stepanovic J, Nedeljkovic M, et al. Comparison of exercise, dobutamine-atropine and dipyridamole-atropine stress echocardiography in detecting coronary artery disease. Cardiovasc Ultrasound. 2006;4(1):22.
79. Nalawadi SS, Tolstrup K, Cuk O, Shiota T, Gurudevan SV, Siegel RJ, et al. Atropine as an adjunct to supine bicycle stress echocardiography: an alternative strategy to achieve target heart rate or rate pressure product. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2012;13(7):612–6.
80. Yao SS, Moldenhauer S, Sherrid MV. Isometric handgrip exercise during dobutamine-atropine stress echocardiography increases heart rate acceleration and decreases study duration and dobutamine and atropine dosage. Clin Cardiol. 2003;26(5):238–42.
81. Afridi I, Main ML, Parrish DL, Kizilbash A, Levine BD, Grayburn PA. Usefulness of isometric hand grip exercise in detecting coronary artery disease during dobutamine atropine stress echocardiography in patients with either stable angina pectoris or another type of positive stress test. The American Journal of Cardiology. 1998;82(5):564–8.
82. Picano E, Lattanzi F, Masini M, Distante A, L'Abbate A. Usefulness of the dipyridamole-exercise echocardiography test for diagnosis of coronary artery disease. The American Journal of Cardiology. 1988;62(1):67–70.
83. Steeds RP, Wheeler R, Bhattacharyya S, Reiken J, Nihoyannopoulos P, Senior R, et al. Stress echocardiography in coronary artery disease: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. Echo Res Pract. 2019;6(2):G17–33.
84. Mark DB, Lauer MS. Exercise Capacity: The Prognostic Variable That Doesn't Get Enough Respect. Circulation. 2003;108(13):1534–6.
85. McCully RB, Roger VL, Mahoney DW, Karon BL, Oh JK, Miller FA, et al. Outcome After Normal Exercise Echocardiography and Predictors of Subsequent Cardiac Events: Follow-Up of 1,325 Patients. Journal of the American College of Cardiology. 1998;31(1):144–9.
86. Makani H, Bangalore S, Halpern D, Makwana HG, Chaudhry FA. Cardiac Outcomes With Submaximal Normal Stress Echocardiography. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60(15):1393–401.
87. Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Estevez R, Pazos P, Piñeiro M, Castro-Beiras A. Head-to-Head Comparison of Peak Supine Bicycle Exercise Echocardiography and Treadmill Exercise Echocardiography at Peak and at Post-Exercise for the Detection of Coronary Artery Disease. Journal of the American Society of Echocardiography. 2012;25(3):319–26.
88. Park TH, Tayan N, Takeda K, Jeon HK, Quinones MA, Zoghbi WA. Supine Bicycle Echocardiography. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(19):1857–63.
89. Poliner LR, Dehmer GJ, Lewis SE, Parkey RW, Blomqvist CG, Willerson JT. Left ventricular performance in normal subjects: a comparison of the responses to exercise in the upright and supine positions. Circulation. 1980;62(3):528–34.
90. Argulian E, Po JRF, Uretsky S, Kommaraju KK, Patel S, Agarwal V, et al. Comparison of the current reasons for undergoing pharmacologic stress during echocardiographic and radionuclide stress testing. J Nucl Cardiol. 2017;24(2):546–54.
91. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The Prognostic Value of Normal Exercise Myocardial Perfusion Imaging and Exercise Echocardiography. Journal of the American College of Cardiology. 2007;49(2):227–37.

92. Heijenbrok-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MGM. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: A meta-analysis of diagnostic performance. American Heart Journal. 2007;154(3):415–23.
93. Sawada SG, Segar DS, Ryan T, Brown SE, Dohan AM, Williams R, et al. Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. Circulation. 1991;83(5):1605–14.
94. Ling LH, Pellikka PA, Mahoney DW, Oh JK, McCully RB, Roger VL, et al. Atropine augmentation in dobutamine stress echocardiography: Role and incremental value in a clinical practice setting. Journal of the American College of Cardiology. 1996;28(3):551–7.
95. Picano E, Molinaro S, Pasanisi E. The diagnostic accuracy of pharmacological stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis. Cardiovasc Ultrasound. 2008;6(1):30.
96. Pingitore A, Picano E, Varga A, Gigli G, Cortigiani L, Previtali M, et al. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology. 1999;34(6):1769–77.
97. Kovacs D, Pivonka R, Khosla PG, Khosla S. Effect of Caffeine on Myocardial Perfusion Imaging Using Single Photon Emission Computed Tomography During Adenosine Pharmacologic Stress. American Journal of Therapeutics. 2008;15(5):431–4.
98. Sicari R, Cortigiani L. The clinical use of stress echocardiography in ischemic heart disease. Cardiovasc Ultrasound. 2017;15(1):7.
99. Iglesias-Garriz I, Vara-Manso J, Sevilla A, Corral F, Lastra JA, Rodríguez E, et al. Diagnostic accuracy of regadenoson stress echocardiography: concordance with gated-spect myocardial perfusion imaging. Int J Cardiovasc Imaging. 2021;37(2):509–15.
100. Płońska-Gosciniak E, Kleinrok A, Gackowski A, Gasior Z, Kowalik I, Kornacewicz-Jach Z, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Rapid Pacing Stress Echocardiography for the Detection of Coronary Artery Disease: Influence of Pacing Mode and Concomitant Antiischemic Therapy (Final Results of Multicenter Study Pol-RAPSE). Echocardiography. 2008;25(8):827–34.
101. Ciampi Q, Zagatina A, Cortigiani L, Wierzbowska-Drabik K, Kasprzak JD, Haberka M, et al. Prognostic value of stress echocardiography assessed by the ABCDE protocol. European Heart Journal. 2021;42(37):3869–78.
102. Picano E, Ciampi Q, Cortigiani L, Arruda-Olson AM, Borguezan-Daros C, de Castro e Silva Pretto JL, et al. Stress Echo 2030: The Novel ABCDE-(FGLPR) Protocol to Define the Future of Imaging. JCM. 2021;10(16):3641.
103. Genders TSS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. European Heart Journal. 2011;32(11):1316–30.
104. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2019;20(11):1198–207.
105. 2013 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.
106. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. European Heart Journal. 2020;41(3):407–77.

107. Winther S, Schmidt SE, Rasmussen LD, Juárez Orozco LE, Steffensen FH, Bøtker HE, et al. Validation of the European Society of Cardiology pre-test probability model for obstructive coronary artery disease. European Heart Journal. 2021;42(14):1401–11.
108. Foldyna B, Udelson JE, Karády J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond–Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2019;20(5):574–81.
109. Reeh J, Therming CB, Heitmann M, Højberg S, Sørum C, Bech J, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. European Heart Journal. 2019;40(18):1426–35.
110. Edvardsen T, Asch FM, Davidson B, Delgado V, DeMaria A, Dilsizian V, et al. Non-invasive imaging in coronary syndromes: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2022;23(2):e6–33.
111. Válek R, Mědílek K, Bis J, Nový J, Cyrany J, Šťásek J. Analysis of elective coronary angiography findings in patients with suspected angina pectoris in the cardiocenter Hradec Králové - Real-life clinical practice in light of the guidelines. Cor Vasa. 2018;60(6):e563–8.
112. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. N Engl J Med. 2010;362(10):886–95.
113. Picano E, Lattanzi F, Masini M, Distante A, L'Abbate A. Aminophylline termination of dipyridamole stress as a trigger of coronary vasospasm in variant angina. The American Journal of Cardiology. 1988;62(10):694–7.
114. Lette J, Tatum J, Fraser S, Miller D, Waters D, Heller G, et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: The Multicenter Dipyridamole Safety Study*. Journal of Nuclear Cardiology. 1995;2(1):3–17.
115. Varga A, Garcia MAR, Picano E. Safety of Stress Echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). The American Journal of Cardiology. 2006;98(4):541–3.
116. Picano E, Marini C, Pirelli S, Maffei S, Bolognese L, Chiriatti G, et al. Safety of intravenous high-dose dipyridamole echocardiography. The American Journal of Cardiology. 1992;70(2):252–8.
117. Fennich N, Ellouali F, Abdelali S, Chaara A, Berrada A, Elhajjaji I, et al. Stress echocardiography: safety and tolerability. Cardiovasc Ultrasound. 2013;11(1):30.
118. Lattanzi F, Picano E, Adamo E, Varga A. Dobutamine Stress Echocardiography: Safety in Diagnosing Coronary Artery Disease. Drug Safety. 2000;22(4):251–62.
119. Tanimoto M, Pai RG, Jintapakorn W, Shah PM. Mechanisms of Hypotension During Dobutamine Stress Echocardiography in Patients With Coronary Artery Disease. The American Journal of Cardiology. 1995;76(1–2):26–30.
120. Heinle SK, Tice FD, Kisslo J. Hypotension during dobutamine stress echocardiography: Is it related to dynamic intraventricular obstruction? American Heart Journal. 1995;130(2):314–7.
121. Rafiudeen R, Barlis P, White HD, Van Gaal W. Type 2 MI and Myocardial Injury in the Era of High-sensitivity Troponin. Eur Cardiol. 2022;17:e03.
122. Feng YJ, Chen C, Fallon JT, Lai T, Chen L, Knibbs DR, et al. Comparison of Cardiac Troponin I, Creatine Kinase-MB, and Myoglobin for Detection of Acute Ischemic Myocardial Injury in a Swine Model. Am J Clin Pathol. 1998;110(1):70–7.

123. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. European Heart Journal. 2011;32(4):404–11.
124. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. European Heart Journal. 2010;31(18):2197–204.
125. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. The American Journal of Cardiology. 1991;67(16):1360–7.
126. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2023;44(38):3720–826.
127. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac Troponin Elevations in Patients Without Acute Coronary Syndrome. Circulation. 2002;106(23):2871–2.
128. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. European Heart Journal. 2011;32(4):404–11.
129. Wu AHB. Release of cardiac troponin from healthy and damaged myocardium. Frontiers in Laboratory Medicine. 2017;1(3):144–50.
130. Singh K. Adrenergic regulation of myocardial apoptosis. Cardiovascular Research. 2000;45(3):713–9.
131. Amgalan D, Pekson R, Kitsis RN. Troponin Release Following Brief Myocardial Ischemia. JACC: Basic to Translational Science. 2017;2(2):118–21.
132. Weil BR, Young RF, Shen X, Suzuki G, Qu J, Malhotra S, et al. Brief Myocardial Ischemia Produces Cardiac Troponin I Release and Focal Myocyte Apoptosis in the Absence of Pathological Infarction in Swine. JACC: Basic to Translational Science. 2017;2(2):105–14.
133. White HD. Pathobiology of Troponin Elevations. Journal of the American College of Cardiology. 2011;57(24):2406–8.
134. AbouEzzeddine OF, McKie PM, Scott CG, Rodeheffer RJ, Chen HH, Michael Felker G, et al. Biomarker-based risk prediction in the community. European J of Heart Fail. 2016;18(11):1342–50.
135. deFilippi CR, De Lemos JA, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M, et al. Association of Serial Measures of Cardiac Troponin T Using a Sensitive Assay With Incident Heart Failure and Cardiovascular Mortality in Older Adults. JAMA. 2010;304(22):2494.
136. Seliger SL, Hong SN, Christenson RH, Kronmal R, Daniels LB, Lima JAC, et al. High-Sensitive Cardiac Troponin T as an Early Biochemical Signature for Clinical and Subclinical Heart Failure: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). Circulation. 2017;135(16):1494–505.
137. Seliger SL, De Lemos J, Neeland IJ, Christenson R, Gottdiener J, Drazner MH, et al. Older Adults, “Malignant” Left Ventricular Hypertrophy, and Associated Cardiac-Specific Biomarker Phenotypes to Identify the Differential Risk of New-Onset Reduced Versus Preserved Ejection Fraction Heart Failure. JACC: Heart Failure. 2015;3(6):445–55.
138. Rubin J, Matsushita K, Ballantyne CM, Hoogeveen R, Coresh J, Selvin E. Chronic Hyperglycemia and Subclinical Myocardial Injury. Journal of the American College of Cardiology. 2012;59(5):484–9.

139. Zheng J, Ye P, Luo L, Xiao W, Xu R, Wu H. Association between blood glucose levels and high-sensitivity cardiac troponin T in an overt cardiovascular disease-free community-based study. Diabetes Research and Clinical Practice. 2012;97(1):139–45.
140. Selvin E, Lazo M, Chen Y, Shen L, Rubin J, McEvoy JW, et al. Diabetes Mellitus, Prediabetes, and Incidence of Subclinical Myocardial Damage. Circulation. 2014;130(16):1374–82.
141. Mazzeo RS, Marshall P. Influence of plasma catecholamines on the lactate threshold during graded exercise. Journal of Applied Physiology. 1989;67(4):1319–22.
142. Kosowski M, Młynarska K, Chmura J, Kustrzycka-Kratochwil D, Sukiennik-Kujawa M, Todd JA, et al. Cardiovascular stress biomarker assessment of middle-aged non-athlete marathon runners. Eur J Prev Cardiolog. 2019;26(3):318–27.
143. Shave R, George KP, Atkinson G, Hart E, Middleton N, Whyte G, et al. Exercise-Induced Cardiac Troponin T Release: A Meta-Analysis. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2007;39(12):2099–106.
144. Wheatley A, Thandroyen F, Opie L. Catecholamine-induced myocardial cell damage: Catecholamines or adrenochrome. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 1985;17(4):349–59.
145. Hocker S. Systemic complications of status epilepticus — An update. Epilepsy & Behavior. 2015;49:83–7.
146. Gaspard N. Heartbreakers—Cardiac Stress After Uncomplicated Generalized Convulsive Seizures. Epilepsy Curr. 2019;19(4):246–8.
147. Hašková P, Jansová H, Bureš J, Macháček M, Jirkovská A, Franz KJ, et al. Cardioprotective effects of iron chelator HAPI and ROS-activated boronate prochelator BHAPI against catecholamine-induced oxidative cellular injury. Toxicology. 2016;371:17–28.
148. Siriwardena M, Campbell V, Richards AM, Pemberton CJ. Cardiac Biomarker Responses to Dobutamine Stress Echocardiography in Healthy Volunteers and Patients with Coronary Artery Disease. Clinical Chemistry. 2012;58(10):1492–4.
149. Samaha E, Brown J, Brown F, Martinez SC, Scott M, Jaffe AS, et al. High-sensitivity cardiac troponin T increases after stress echocardiography. Clinical Biochemistry. 2019;63:18–23.
150. Blatt A, Moravsky G, Pilipodi S, Mor A, Benbeniste P, Vered Z, et al. Can Dobutamine Stress Echocardiography Induce Cardiac Troponin Elevation?: Can Stress Induced by Dobutamine Cause Elevation In Serum Troponin. Echocardiography. 2011;28(2):219–22.
151. Cervellin G, Robuschi F, Scioscioli F, Ruffini L, Dipalo M, Salvagno GL, et al. Dipyridamole Stress Echocardiography Does Not Trigger Release of Highly-Sensitive Troponin I and T. Journal of Medical Biochemistry. 2014;33(4):376–83.
152. Kurz K, Giannitsis E, Zehelein J, Katus HA. Highly Sensitive Cardiac Troponin T Values Remain Constant after Brief Exercise- or Pharmacologic-Induced Reversible Myocardial Ischemia. Clinical Chemistry. 2008;54(7):1234–8.
153. Wongpraparut N, Piyophirapong S, Maneesai A, Sribhen K, Krittayaphong R, Pongakasira R, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Stable Patients Undergoing Pharmacological Stress Testing: hs-TnT and pharmacological stress MRI. Clin Cardiol. 2015;38(5):293–9.
154. Januzzi JL, Bamberg F, Lee H, Truong QA, Nichols JH, Karakas M, et al. High-Sensitivity Troponin T Concentrations in Acute Chest Pain Patients Evaluated With Cardiac Computed Tomography. Circulation. 2010;121(10):1227–34.

155. Oemrawsingh RM, Cheng JM, García-García HM, Kardys I, Van Schaik RHN, Regar E, et al. High-sensitivity Troponin T in relation to coronary plaque characteristics in patients with stable coronary artery disease; results of the ATHEROREMO-IVUS study. Atherosclerosis. 2016;247:135–41.
156. De Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of Troponin T Detected With a Highly Sensitive Assay and Cardiac Structure and Mortality Risk in the General Population. JAMA. 2010;304(22):2503.
157. Zeller T, Tunstall-Pedoe H, Saarela O, Ojeda F, Schnabel RB, Tuovinen T, et al. High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort. European Heart Journal. 2014;35(5):271–81.
158. Hillis GS, Welsh P, Chalmers J, Perkovic V, Chow CK, Li Q, et al. The Relative and Combined Ability of High-Sensitivity Cardiac Troponin T and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide to Predict Cardiovascular Events and Death in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2014;37(1):295–303.
159. Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, Seino Y. Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without overt cardiovascular disease. American Heart Journal. 2010;159(6):972–8.
160. Samaha E, Avila A, Helwani MA, Ben Abdallah A, Jaffe AS, Scott MG, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin After Cardiac Stress Test: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAHA. 2019;8(6):e008626.
161. Klinkenberg LJJ, Van Dijk JW, Tan FES, Van Loon LJC, Van Dieijen-Visser MP, Meex SJR. Circulating Cardiac Troponin T Exhibits a Diurnal Rhythm. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63(17):1788–95.
162. Pipikos T, Kapelouzou A, Tsilimigras DI, Fostinis Y, Pipikou M, Theodorakos A, et al. Stronger correlation with myocardial ischemia of high-sensitivity troponin T than other biomarkers. J Nucl Cardiol. 2019;26(5):1674–83.
163. Sabatine MS, Morrow DA, De Lemos JA, Jarolim P, Braunwald E. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. European Heart Journal. 2008;30(2):162–9.
164. Orsini E, Caravelli P, Dini FL, Marzilli M. High sensitivity cardiac troponins: Can they help in diagnosing myocardial ischaemia? European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2018;7(6):544–52.
165. Saad YME, Idris H, Shugman IM, Kadappu KK, Rajaratnam R, Thomas L, et al. Evaluation of Serial High Sensitivity Troponin T Levels in Individuals Without Overt Coronary Heart Disease Following Exercise Stress Testing. Heart, Lung and Circulation. 2017;26(7):660–6.
166. Weil BR, Suzuki G, Young RF, Iyer V, Canty JM. Troponin Release and Reversible Left Ventricular Dysfunction After Transient Pressure Overload. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(25):2906–16.
167. Yang M, Hu X, Lu X, Wu X, Xu J, Yang Z, et al. The effects of α- and β-adrenergic blocking agents on postresuscitation myocardial dysfunction and myocardial tissue injury in a rat model of cardiac arrest. Translational Research. 2015;165(5):589–98.
168. Mori H, Ishikawa S, Kojima S, Hayashi J, Watanabe Y, Hoffman JIE, et al. Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. Cardiovascular Research. 1993;27(2):192–8.
169. Shah BN, Simpson IA, Rakhit DJ. Takotsubo (apical ballooning) syndrome in the recovery period following dobutamine stress echocardiography: a first report. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2011;12(1):E5–E5.

170. Singh A, Sturzoiu T, Vallabhaneni S, Shirani J. Stress cardiomyopathy induced during dobutamine stress echocardiography. Int J Crit Illn Inj Sci. 2020;10(5):43.
171. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral Features of Myocardial Stunning Due to Sudden Emotional Stress. N Engl J Med. 2005;352(6):539–48.
172. Margey R, Diamond P, McCann H, Sugrue D. Dobutamine stress echo-induced apical ballooning (Takotsubo) syndrome. European Journal of Echocardiography. 2009;10(3):395–9.
173. Jhawar MB, Balla S, Alpert MA, Chockalingam A. Left ventricular outflow tract and mid-cavity obstruction may cause false-positive dobutamine stress echocardiograms. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2011;12(3):E14–E14.
174. Siriwardena M, Campbell V, Richards AM, Pemberton CJ. Cardiac Biomarker Responses to Dobutamine Stress Echocardiography in Healthy Volunteers and Patients with Coronary Artery Disease. Clinical Chemistry. 2012;58(10):1492–4.
175. Lippi G, Salvagno GL, Robuschi F, Scioscioli F, Ruffini L, Cervellin G. Influence of dipyridamole stress echocardiography on galectin-3, amino-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and high-sensitivity troponin T. Acta Cardiologica. 2014;69(4):377–83.
176. Hochgruber T, Reichlin T, Wasila M, Vogler E, Twerenbold R, Sou SM, et al. Novel insights into the pathophysiology of different forms of stress testing. Clinical Biochemistry. 2014;47(6):338–43.
177. Poldermans D, Fioretti PM, Boersma E, Forster T, Van Urk H, Cornel JH, et al. Safety of dobutamine-atropine stress echocardiography in patients with suspected or proven coronary artery disease. The American Journal of Cardiology. 1994;73(7):456–9.
178. Takeuchi M, Miura Y, Sonoda S, Kuroiwa A. Comparison of Three Different Protocols for Dobutamine Stress Echocardiography.: Does the Addition of Atropine Increase Complications, and Does It Improve Diagnostic Accuracy? Echocardiography. 1999;16(4):347–55.
179. Tsutsui JM. Safety and cardiac chronotropic responsiveness to the early injection of atropine during dobutamine stress echocardiography in the elderly. Heart. 2005;91(12):1563–7.
180. Pingitore A, Picano E, Colosso MQ, Reisenhofer B, Gigli G, Lucarini AR, et al. The atropine factor in pharmacologic stress echocardiography. Journal of the American College of Cardiology. 1996;27(5):1164–70.
181. Donato M, Buchholz B, Rodríguez M, Pérez V, Inserte J, García-Dorado D, et al. Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning: Remote ischaemic preconditioning and parasympathetic nervous system. Experimental Physiology. 2013;98(2):425–34.
182. Pickard JMJ, Burke N, Davidson SM, Yellon DM. Intrinsic cardiac ganglia and acetylcholine are important in the mechanism of ischaemic preconditioning. Basic Res Cardiol. 2017;112(2):11.
183. Revised safety information for SonoVue issued in Europe. Reactions Weekly. 2014;1527(1):6–6.

10. Přehled publikační činnosti autora

a) původní vědecké práce v impaktovaném časopise

Penicka M., Bartunek J., Lang O., **Medilek K.,** Tousek P., Vanderheyden M et al. Severe Left Ventricular Dyssynchrony is associated with poor prognosis in patients with moderate systolic heart failure undergoing coronary artery bypass grafting. J Am Coll Cardiol 2007;50 (14): 1315-23. **IF 9.23**

Medilek, K, Zaloudkova, L, Borg, A, Brozova, L, Stasek, J. Myocardial injury in stress echocardiography: Comparison of dobutamine, dipyridamole and dynamic stressors–single center study. Echocardiography 2022;39:1171– 1179. **IF 1.87**

Kockova R, Linkova H, Hlubocka Z, **Medilek K**, Tuna M, Vojacek J, Skalsky I et al. Multiparametric Strategy to Predict Early Disease Decompensation in Asymptomatic Severe Aortic Regurgitation. Circ Cardiovasc Imaging 2022;15:e014901 **IF 8.59**

Medilek K, Bis J, Polansky P, Kvasnicka T, Borg A, Dusek J et al. Computed tomography is better than echocardiography in predicting balloon-expandable transcutaneous implantation valve size in a real-world clinical practice single-center study. Echocardiography. 2023;8:784-791. doi: 10.1111/echo.15643 **IF 1.87**

b, ostatní práce v impaktovaném časopise

Dominik J., **Medilek K.,** Zacek P., Stasek J.: Late pulmonary artery aneurysm combined with subpulmonary left ventricular outflow tract obstruction in corrected transposition of the great arteries. Eur Heart J. 2007;28 (20):2455

Zacek P., **Medilek K.,** Lonsky V.,Laco J., Nova J., Dominik J.: Cardiac amyloidosis in the cardiosurgical operating room- a rare but fatal trap. Thorac Cardiovasc Surg. 2007, 55(2):65-67

Grenar P, Novy J, Medilek K, Jakl M. Point-of-Care Cardiac Ultrasound Training Programme: Experience from the University Hospital Hradec Králové. Emerg Med Int. 2024. 6;2024:9974284. doi: 10.1155/2024/9974284

Gofus J, Zacek P, Shahin Y, Medilek K, Haman L, Vojacek J. Left atrial appendage occlusion: Percutaneous and surgical approaches in everyday practice. Kardiol Pol. 2024 Mar 17. doi: 10.33963/v.phj.99369. Epub ahead of print. PMID: 38493470.

c, původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

Valek R, **Medilek K**, Bis J, Novy J, Cyrany J, Stasek J. Analysis of elective coronary angiography findings in patients with suspected angina pectoris in the cardiocenter Hradec Králové- Real-life clinical practice in light of the guidelines. Cor et Vasa 60 (2018) e563-e568

d, ostatní práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

Medilek K., Bradna P.: Behcet syndrome with aseptic meningitis. Lekarske zpravy LF UK v Hradci Kralove, 44, 1999, 1-2; s. 31-37.

Medilek K, Dominik J, Brtko M, Zacek P. Possible complications in patients after open heart surgery - The role of the general practitioner. Prakt Lek 2001;9:521-524.

Resl M, Kohout A, Novotny J, **Medilek K**. Pulmonary "tumorlet" as a neoplastic condition? Ceskoslov Patol 2001;37:182-184.

Medilek K. Letter to editor "Aortic stenosis with low tranasvalvular gradient and low cardiac output" and "Aortic stenosis- some difficult situations in adult aortic stenosis diagnosis and treatment"- letter to editor. Interv Akut Kardiol 2003;4:218

Zacek P, **Medilek K,** Lonsky V, Laco J, Nova M, Dominik J. Cardiac Amyloidosis in the Cardiosurgical Operating Room - A Rare but Fatal Trap. Thorac Cardiovasc Surg 2007; 55(2): 65-67.

Dominik J, **Medilek** K, Zacek P, Stasek J. Late pulmonary artery aneurysm combined with subpulmonary left ventricular outflow tract obstruction in corrected transposition of the great arteries. Eur Heart J 2007;28:2455

Hrečko J, Solař M, **Mědílek** K, Solařová P, Hujňáková M. Postižení levé komory u arytmogenní kardiomyopatie. Cor et Vasa Case Reports. 2020;1(3): e23–e28.

Grenar P, **Medilek** K, Novy J, Horacek JM, Kupsa T, Skorepa P, Jakl M. Echocardiography in first line contact. Mil Med Sci Lett 2022;91:235-244

Grenar P, Nový J, **Medilek** K, Jakl M. The current training for non-echocardiographers in University Hospital Hradec Kralove. Vnitr Lek. 2023;69(4):233-236.

e, abstrakta

Parizek P, Pleskot M, Pudil R, **Medilek K**, Hodac M, Haman L: Pericardial effusion after the SVT radiofrequency ablation. Cor Vasa, Suppl., 1999; 41 (4): s. 44.

Medilek K, Parizek P, Dominik J, Harrer J, Zacek P: Pericardial pathology. Cor Vasa, Suppl. 2001; 42 (4): s.58.

Medilek K, Parizek P, Zacek P, Dominik J, Harrer J. Less common pericardial pathology. Acta clin Croat, Suppl. 2001; 40: s. 131.

Medilek K, Polansky M, Tuna M, Zacek P, Brtko M. Echocardiography at Cardiosurgery. Cor Vasa, 2003;45(9):Kardio: 140.

Medilek K, Polansky P, Procházka E, Dominik J: Aortic stenosis with left ventricular systolic dysfunction. Cor Vasa, 2004;46(8):Kardio: 130.

Medilek K, Dominik J, Chovanec V, Raupach J, Varvarovsky I.: Pulmonary embolectomy. Interv Akut Kardiol 2004;3(Supl.C): C15.

Medilek K, Dominik J., Samek J., Polansky P.: The role of TOE in non-cardiac surgery monitoring.. Suppl. Cor Vasa 2005;47(4):69.

Medilek K, Penicka M., Tuna M.: Isovolumic contraction- new hope for TDI?. Cor Vasa 2005;47(9):K 158.

Medilek K, Dominik J, Brtko M, Zacek P: Thrombotic complications after valvular surgery. Cor Vasa 2006; 48(2):K 65.

Medilek K, Engelmann V, Novy J. Patients´ charasteristic , excercise tolerance test and myocardial SPECT study results from cohort of patients investigated according to ESC/CKS guidelines in Jicin District Hospital. Annual Czech Society of Cardiology meeting 2015.

Medilek K, Novy J, Engelmann V. Chest pain suspected from angina - assessment according to ESC/CKS guidelines 2013/2014 in Jicin District Hospital. Annual Czech Society of Cardiology meeting 2015.

Medilek K. New guidelines for diagnosis and treatment of stable IHD. NuklMed 2015;4(3) S1: 5

Medilek K, Novy J. Engelmann V. Chest pain suspected from angina - assessment according to ESC/CKS guidelines 2013/2014 in Jicin District Hospital. NuklMed 2015;4(3) S1: 18

Medilek K, Engelmann V, Novy J. Patients´ charasteristic , excercise tolerance test and myocardial SPECT study results from cohort of patients investigated accoring to ESC/CKS guidelines in Jicin Disrict Hospital. NuklMed 2015;4(3) S1: 18

Medilek K, Pudil R, Zaloudkova L. Assessment of Myocardial Damage in Dynamic and Dobutamine Stress Echocardiography. XXI. Scientific Conference of Faculty of Medicine and University Hospital Hradec Kralove 2017, p.51. ISBN: 978-80-906595-0-6

Medilek K, Pudil R, Zaloudkova L. Assessment of Myocardial Damage in Dynamic and Dobutamine Stress Echocardiography. XXV Annual Meeting of Czech Society of Cardiology, Brno, Czech Republic, 7.-10.5. 2017

Medilek K, Vojacek J, Polansky P, Bansky R. Unusual complication of late infective endocarditis, XXVI Annual Meeting of Czech Society of Cardiology, Brno, Czech Republic, 6.-9.5.

Medilek K, Zaloudkova L, Crmakova E, Pudil R. HsTRnT in lower risk patients undergoing stress echocardiography with normal result. EuroEcho Imaging , Milan, Italy, 5.-8.9.2018

Medilek K, Zaloudkova L, Pudil R, Cermakova E, Krejci P, Stasek J. HsTnT in lower risk patients undergoing stress echocardiography with normal result. Eur H Journal Cardiovasc Imaging 2019;Suppl 1:i934

Kockova R, Kinkova H, Hlubocka Z, Blaha M, Tuna M, **Medilek K,** Lupinek P, Sedmera D, Penicka M. Cardiac magnetic resonance and B-natriuretide papite: prognostic value in patients with asymptomatic chronic aortic regurgitation. Eur H Journal Cardiovasc Imaging 2021;Suppl 1:i430

Medilek K, Stasek J, Zaloudkova L, Pudil R, Cermakova E. Myocardial injury in stress echocardiography: comparison of dobutamine, dipyridamole and dynamic stress echocardiography-single centre study. Eur H Journal 2021;Suppl 1:46

Medilek K, Bis J, Polansky P, Dusek J, Brtko M, Kvasnicka T, Tuna M, Praus R, Ballon R, Stasek J. Echocardiography is inferior to computed tomography in predicting balloon expandable transcutaneous implantation valve size in routine clinical setting-single centre study. Eur H Journal Cardiovasc Imaging 2022;Suppl 1:i193

Medilek K, Bis J, Polansky P, Dusek J, Brtko M, Tuna M et al. Extrapolation of CT aortic annulus derived diameter/CT aortic annulus area from 2D echocardiography aortic annulus diameter in TAVR: not a reliable tool. Eur Heart J Cardiovas Imaging 2023;24 Suppl 1: jead119.137 DOI :10.1093/ehjcvi/jead19.137

Kockova R, Hlubocka Z, **Medilek K**, Linkova H, Paskova E, Mraz T et al. Association between left ventricular strain and fibrosis in severe aortic regurgitation wit preserved ejection fraction: a magnetic resonance and histology study. Eur Heart J Cardiovas Imaging 2023;24 Suppl 1: jead119.142 DOI :10.1093/ehjcvi/jead19.142

f, přednášky (první autor)

Medilek K, Fridrich J., Tauchman M., Parizek P., Pleskot M.: Discrete right atrial perforation by ICD stimulating lead- the role of TEE. Echodays, Stare Splavy, Czech Republic 5-7.10.2000

Medilek K, Parízek P., Zacek P., Dominik J., Harrer J., Polansky P., Brtko M. Less common pericardial pathology. 9th Alpe Adria Cardiology Meeting, Dubrovnik-Cavtat, Croatia, 6.-9.6.2001

Medilek K., Polansky P, Tuna M, Zacek P. Echocardiography in CAD- which way to go? Cardiocentre, Hradec Kralove, Czech Republic 17.4.2003

Medilek K, Dominik J, Polansky P, Tuna M, Brtko M. Aortic dissection- the operation is not the final. V. Meeting of Working Group on Valvular and Congenital Heart Disease of Czech Society of Cardiology, Kromeriz, Czech Republic 12.-14.6. 2003

Medilek K, Polansky P, Brtko M, Dominik J, Tomsova M. Prosthetic endocarditis- the surgery approchach, case report. V. Meeting of Working Group on Valvular and Congenital Heart Disease of Czech Society of Cardiology, Kromeriz, Czech Republic 12.-14.6. 2003

Medilek K, Polansky M, Tuna M, Zacek P, Brtko M. Echocardiography at Cardiosurgery. Echodays 2003, Stare Splavy, Czech Republic 25.-27. 9. 2003

Medilek K, Dominik J, Polansky P, Tuna M, Brtko M. Aortic dissection- the operation is not the final. Cardiocentre, FN Hradec Kralove, Czech Republic 30.10.2003

Medilek K. Aortic stenosis with left ventricular systolic dysfunction. Weil-Cornell Seminar on Cardiology. Salzburg, Austria, 5.-9.4.2004

Medilek K, Polansky P, Prochazka E, Dominik J: Aortic stenosis with left ventricular systolic dysfunction. VI. Meeting of Working Group on Valvular and Congenital Heart Disease of Czech Society of Cardiology, Kromeriz, Czech Republic, 17.-19.6. 2004

Medilek K. Aortic stenosis- never ending story. Cardiocentre Hradec Kralove, Czech Republic 2.12.2004

Medilek K, Dominik J, Chovanec V, Raupach J, Varvarovsky I.: Pulmonary emboectomy. 3. Meeting of Working Group on Acute Cardiology of Czech Society of Cardiology, Karlovy Vary, Czech Republic 9.-11. 12. 2004

Medilek K. The role of TOE in non-cardiac surgery monitoring. IX. Annual Czech Society of Cardiology Meeting, Brno, Czech Republic 8.-11.5. 2005

Medilek K, Penicka M, Tuna M.: Isovolumic contraction- new hope for TDI?. Echodays 2005, Stare Splavy, Czech Republic, 22.-24.9.2005

Medilek K, Dominik J, Brtko M, Zacek P: Thrombotic complications after valvular surgery. VIII. Meeting of Working Group on Valvular and Congenital Heart Disease of Czech Society of Cardiology, Pardubice, Czech Republic, 23.-24.2. 2006-03-29

Medilek K, Polansky P.: Closure of the ascending aorta pseudoaneurysm by Amplatz device. Workshop on Contrast Echocardiography, Straznice, Czech Republic,22.-23.3. 2006

Medilek K Contrast echo- do we catch MR? Workshop on Contrast Echocardiography, Straznice, Czech Republic,22.-23.3. 2006

Medilek K, Tuna M, Brtko M, Spacková J, Sklenarova E.: TOE- is our practice good? X. Annual Czech Society of Cardiology Meeting, Brno, Czech Republic 7.-10.5. 2006

Medilek K. Mass in pulmonary vein. Euroecho 10, Prague, 6.-9.12.2006

Medilek K. The role of dobutamine stress echocardiography in diagnosis of IHD, Rokitanski day, Hradec Kralove, 17.4.2014

Medilek K. The role of dobutamine stress echocardiography in IHD, annual meeting of Working Group on Echocardiography, Spindleruv Mlyn, 27.10.2014

Medilek K. Heart Failure Clinic - how and why, Heart Failure expert meeting, Hradec Kralove, Czech Republic, 3/2015

Medilek K. New ESC/ČKS guidelines for assessment and therapy of patients with chest pain, Nuclear Medicine Days 2015, Hradec Kralove, Czech Republic, 23.9.2015

Medilek K. Echo approach to mitral valve disease. Hradec Cardiac Surgery Day, Hradec Kralove, Czech Republic, 12.11.2015

Medilek K. Stress echocardiography- welcome helper (not only in IHD). Rokitanski Day, Hradec Kralove, Czech Republic,16.3.2016

Medilek K. Stress Echocardiography in IHD. PragueEcho 2016, Prague, Czech Republic, 7.4.2016

Medilek K. Transpulmonary contrast echocardiography in ischaemic heart disease. 24th Annual Meeting of Czech Society of Cardiology, Brno, Czech Republic, 15.-18.5. 2016

Medilek K. Value of stress imaging in diagnosis and treatment of ischaemic heart disease. 24th Annual Meeting of Czech Society of Cardiology, Brno, Czech Republic, 15.-18.5. 2016

Medilek K, Pudil R, Zaloudkova L. Assessment of Myocardial Damage in Dynamic and Dobutamine Stress Echocardiography. XXI. Scientific Conference of Faculty of Medicine and University Hospital Hradec Kralove, Czech Republic, 25.1. 2017

Medilek K, Belobradek Z: The Role of CMR in IHD, XI. Rokitanski Day 8.2.2017, Hradec Kralove, Czech Republic

Medilek K. Echocardiography and Stress Echocardiography in IHD. Echodays 2017, 22.-23.9., Olomouc, Czech Republic

Medilek K. Contrast echocardiography. XII. Rokitanski Day 14.2.2018, Hradec Kralove, Czech Republic

Medilek K. Workshop on transpulmonary contrast echocardiography (3 lectures). 25.5.2018, Hradec Kralove, Czech Republic

Medilek K, Zaloudkova L, Pudil R, Krejci P, Cermakova E. Assessment of Myocardial Injury in Dynamic and Dobutamine Stress Echocardiography, Postgraduate Medical Students Conference 22.10.2018, Hradec Kralove, Czech Republic

Medilek K. Role of CMR in Heart Failure with Reduced Systolic Function, Echo Days, 22.-23.11. 2018, Olomouc, Czech Republic

Medilek K. ECVI Protocol on Transthoracic Echocardiography, Rokitansky day, 13.2.2019, Hradec Kralove, Czech Republic

Medilek K. East Bohemia Stress Echocardiography Course&Workshop (4 lectures), 13.-14.6.2019, Hradec Kralove, Czech Republic

Medilek K. Transpulmonary Contrast Echocardiography in Clinical Practice. Echodays 20.-21.9.2019 Olomouc, Czech Republic

Medilek K. TOE Course and Workshop (2 lectures), 27.3.2020, Hradec Kralove, Czech Republic

Medilek K. 2nd East Bohemia Stress Echocardiography Course (2 lectures), 24.4.2021, Hradec Kralove, Czech Republic

Medilek K. 2nd TOE Course and Hands on Workshop (2 lectures), 24.5.2021, Hradec Kralove, Czech Republic

Medilek K. Role of stress tests in valvular heart disease. 23rd symposium of WG on Valvular and Congenital Heart Disease in Adulthood, 24.-25.2 2022, Hradec Kralove, Czech Republic

Medilek K. Echo stress testing: from purpose to interpretation - a practical overview. In ”Imaging during exercise testing: (when) is the added value?” session, ESC Preventive Cardiology Annual Meeting, 7.-9.4.2022 Prague, Czech Republic

Medilek K. case presentation. In ”Imaging during exercise testing: (when) is the added value?” session, ESC Preventive Cardiology Annual Meeting, 7.-9.4.2022 Prague, Czech Republic

Medilek K. Stress echocardiography in CAD. Prague Echo symposium 14.4.2022, Prague, Czech Republic

Medilek K. Stress echocardiograpny. Rokitanski day 27.4.2022, Hradec Kralove. Czech Republic

Medilek K, Stasek J, Pudil R, Zaloudkova L. Myocardial injury in stress echocardiography: a comparison of exercise, dobutamine and dipyridamole stressors. XXX.Annual meeting of Czech Society of Cardiology, 8.-10.5.2022 Brno, Czech Republic

Medilek K. 3rd East Bohemia Stress Echocardiography On-Line Course (3 lectures), 27.5.2022, Hradec Kralove, Czech Republic

Medilek K. 3rd TOE Course and Hands on Workshop (3 lectures), 10.6.2022, Hradec Kralove, Czech Republic

Medilek K. Stress echocardiography for differential dg. of dyspnoe. EchoDays (annual meeting of Association of cardiovascular imaging of Czech Society of Cardiology). 23.-24.9.2022 Olomouc, Czech Republic

Medilek K, Bis J, Polansky P, Dusek J, Brtko M, Kvasnicka T, Tuna M, Praus R, Ballon M, Stasek J. Echocardiography is inferior to computed tomography in predicting balloon expandable transcutaneous implantation valve size in routine clinical setting-single centre study. Czech Cardiovascular Research and Innovation Days, Prague, Czech Republic, 28.-29.11.2022

Medilek K. Stress echocardiography in investigation of the patients with chest pain suspected of angina. XXXI. Annual Meeting of Czech Society of Cardiology, 13th-15th May 2023, Brno, Czech Republic

Medilek K, Bis J, Polansky P, Dusek J, Brtko M, Tuna M et al. Extrapolation of CT aortic annulus derived diameter/CT aortic annulus area from 2D echocardiography aortic annulus diameter in TAVR: not a reliable tool. EACVI 203, Barcelona 10th-121th may 2023, Spain

Medilek K. 4th TOE Course and Hands on Workshop (2 lectures), 9.6.2023, Hradec Kralove, Czech Republic

Medilek K. 4th East Bohemia Stress Echocardiography On-Line Course 29th September 2023 (5 lectures)

g, plakátová sdělení na odborných konferencích

Medilek K, Parizek P., Dominik J., Harrer J., Zacek P.:Pericardial pathology. IX. Annual Czech Society of Cardiology Meeting, Brno, Czech Republic 13.-16.5.2001

Medilek K, Novy J, Engelmann V: Outcome of patients undergoing chest pain assessment according to ESC pathway 2013, 23rd Annual Meeting of Czech Society of Cardiology, Brno, Czech Republic, 24.-27.5.2015

Medilek K, Novy J, Engelmann V: Outcome of patients undergoing chest pain assessment according to ESC pathway 2013, 23rd Annual Meeting of Czech Society of Cardiology, Brno, Czech Republic, 24.-27.5.2015

Medilek K, Engelmann V, Novy J: Comparison of bicycle exercise test and myocardial SPECT in patients undergoing chest pain assessment according to ESC pathway 2013, 23rd Annual Meeting of Czech Society of Cardiology, Brno, Czech Republic 24.-27.5.2015

Medilek K, Novy J, Engelmann V: Outcome of patients undergoing chest pain assessment according to ESC pathway 2013, Nuclear Medicine Days 2015, Hradec Kralove, Czech Republic, 23.-25.9.2015

Medilek K, Engelmann V, Novy J: Comparison of bicycle exercise test and myocardial SPECT in patients undergoing chest pain assessment according to ESC pathway 2013, Nuclear Medicine Days 2015, Hradec Kralove, Czech Republic, 23.-25.9.2015

Medilek K, Pudil R, Zaloudkova L. Assessment of Myocardial Damage in Dynamic and Dobutamine Stress Echocardiography. XXV Annual Meeting of Czech Society of Cardiology, Brno, Czech Republic, 7.-10.5. 2017

Medilek K, Zaloudkova L Pudil R, Cermakova E. HsTnT in lower risk patients undergoing stress echocardiography with normal result. EuroEcho 2019, 4.-7.12. 2019 Vienna

Medilek K, J. Stasek , L. Zaloudkova , R. Pudil , E. Cermakova. Myocardial injury in stress echocardiography: comparison of dobutamine, dipyridamole and dynamic stress echocardiography-single centre study. ESC congress 2021- the virtual meeting, 27.-30.8 2021

Medilek K, Bis J, Polansky P, Dusek J, Brtko M, Kvasnicka T, Tuna M, Praus R, Ballon R, Stasek J. Echocardiography is inferior to computed tomography in predicting balloon expandable transcutaneous implantation valve size in routine clinical setting-single centre study. EuroEcho 2021, 8.-11.12.2021, Berlin