

# 24. Hjertesvikt

## Forfattere

**Trine Moholdt**, *fysioterapeut, stipendiat, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Trondheim*

**Asbjørn Støylen**, *overlege, førsteamanuensis, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Trondheim*

**Raija Tyni-Lenné**, *docent, specialistsjukgymnast, Sjukgymnastikk-kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm*

**Åsa Cider**, *dr. med, specialistsjukgymnast, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg*

**Maria Schaufelberger**, *docent, överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg*

**Ulrik Wisløff**, *professor, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Trondheim*

## Sammendrag

Kronisk hjertesvikt har en multifaktoriell genese, og nedsatt fysisk prestasjons- evne er vanlig hos disse pasientene. Sammen med betydelig nedsatt hjertefunksjon spiller endringer i skjelettmuskel og blodårefunksjon en viktig rolle for den nedsatte fysiske prestasjonsevnen. Det siste tiåret har studier vist at fysisk trening klart forbedrer fysisk og psykisk funksjon, og også den kardiovaskulære funksjonen hos pasienter med hjertesvikt. Fysisk trening bør derfor tilbys som en del av behandlingen.

Tabellen under gir en oversikt over anbefalt trening for hjertesviktpasienter. I en klinisk hverdag etterstrebes utholdenhetstrening tre til fem ganger i uken og styrketrening to til tre ganger per uke. Andre treningsformer, som f.eks. hydroterapi og respirasjonsmuskeltrening nevnes også i litteraturen, men disse trenger ytterligere vitenskapelig dokumentasjon.

Treningsmetode	Intensitet	RPE*	Frekvens	Varighet
Aerob utholdenhetstrening	50–80 % av VO2-maks** ~ 60–85% av HF-maks	12–16	2–5 ganger i uka	10–60 minutter per gang
Styrketrening	40–80 % av 1 RM***	–	2–3 ganger i uka	15–60 minutter per gang

\*RPE = «ratings of perceived exertion» (Borgskalaen 6–20) (1).

\*\*VO2-maks = maksimalt oksygenopptak.

\*\*\*RM = repetisjonsmaksimum. 1 RM tilsvarer den største belastningen som kan løftes gjennom hele bevegelsesbanen kun én gang.

Egnede aktiviteter er aerob utholdenhetstrening som omfatter dynamisk arbeid med store muskelgrupper, som f.eks. spaserturer m/u staver, sykkeltraining, gymnastikk på land eller i vann samt styrketrening av funksjonelle muskelgrupper (bein, armer, mave, rygg).

Pasienter med stabil hjertesvikt med dominerende systolisk dysfunksjon i NYHA-klasse I–III (New York Heart Associations klassifisering) er best egnet for fysisk trening. Pasienter i NYHA-klasse IV er for dårlig representert i studier til at treningsanbefalinger kan gis til denne gruppen. Før treningen igangsettes, kan det være en fordel å få gjennomført en test av kondisjon (oksygenopptak) og styrke i de aktuelle muskelgrupper, men dette er ingen forutsetning for å gjennomføre treningen med god helsegevinst. Det er opp til den enkelte pasients fastlege å vurdere om det er nødvendig å teste pasienten før oppstart av et treningsprogram. Erfaringsvis har de fleste hjertesviktpasienter gjennomført en arbeids-EKG test og dette er tilstrekkelig for å vurdere om vedkommende kan gjennomføre et strukturert treningsprogram. Pasienter med ukompensert hjertesvikt skal ikke delta i trening. Treningstilpasninger i hjertet, blodårer og skjelettmuskel, samt kontraindikasjoner for trening er beskrevet i kapittelet.

## Introduksjon

### Definisjon, forekomst, og prognose

Hjertesvikt er en tilstand der hjertets pumpeevne ikke kan oppfylle de metabolske kravene fra perifert vev (2). Prevalensen av hjertesvikt varierer mellom 0,3–2 % og øker med alderen til rundt 10 prosent ved 80 år (3, 4). Insidensen av hjertesvikt er også aldersavhengig og varierer mellom 1–5 nye tilfeller per 1 000 individer per år (5). Prognosen har blitt bedre de siste årene (6), men er fortsatt dårlig med en femårsoverlevelse på rundt 50 prosent (7). Jo flere symptomer pasienten har, desto dårligere er prognosen (5).

## Etiologi og patofysiologi

I den vestlige verden er iskemisk hjertesykdom og hypertensjon dominerende årsaker til hjertesvikt (5). Andre etiologiske faktorer er diabetes, klaffesykdom, endokrin forstyrrelse, toksisk påvirkning, arytmi og systemsykdom. I tillegg finnes det en idiopatisk form (2). Hjertesvikt som klinisk syndrom og medikamentell behandling av dette er godt beskrevet andre steder og nevnes derfor bare overfladisk i denne oversiktsartikkelen.

Et sviktende hjerte karakteriseres av patologisk hypertrofi og har nedsatt pumpefunksjon. Dette gir seg først uttrykk i redusert reserve for fysisk anstrengelse. Dette skyldes både tap av hjerteceller og nedsatt kontraktile funksjon gjennom bl.a. betydelig nedsatt kalsiumregulering i de gjenlevende hjertecellene. De strukturelle endringene i myokard ved hjertesvikt avhenger av årsaken til hjertesvikten. Trykkbelastning gir økt veggtykkelse (bortsett fra ved terminalsvikt hvor ventriklene dilaterer) og mindre ventrikler. Volumbelastning gjør at ventriklene dilaterer, også ved terminalsvikt. Funksjonen til et sviktende hjerte forverres av nedsatt blodforsyning på grunn av redusert kapillærtetthet og redusert slagvolum. Også redusert mitokondrietetthet og – funksjon bidrar sterkt til funksjonsforverringen (8).

Som kompensasjon for redusert minuttvolum aktiveres det neuroendokrine systemet gjennom økt sympatikusaktivitet og aktivering av renin-angiotensinsystemet, som gir økt hjertefrekvens, økt blodvolum og økt perifer motstand. Dette gir ytterligere belastning av hjertet, med økende remodelering, progressiv svekkelse av arterielle og kardiopulmonelle baroreflexer og nedregulering av betareseptorer i hjertet. Den parasympatiske hjerteaktiviteten er også redusert hos disse pasientene (2). Årsaken til den reduserte arbeidskapasiteten ved hjertesvikt er kompleks og skyldes endringer i flere hemodynamiske variabler, blant annet nedsatt systolisk funksjon i venstre ventrikel, diastolisk dysfunksjon (9), endret pulsrespons ved arbeid, høyere lungearterietrykk, endotel dysfunksjon (nedsatt blodårefunksjon) (10-12), og høyere systemisk vaskulær motstand (13). Videre er det nå fastslått at faktorer i skjelettmuskulaturen også har stor betydning for den reduserte arbeidskapasiteten hos hjertesviktpasienter (14, 15). Det er usikkert i hvilken grad forandringene i skjelettmuskel skyldes fysisk inaktivitet eller om det er en konsekvens av selve hjertesvikten (15, 16).

## Trening av pasienter med hjertesvikt

Trening som behandling og forebygging av hjerte- og karsykdommer er godt dokumentert, men samtidig et tiltak som brukes altfor lite. Fysisk trening har fordelaktige helsegevinster hos pasienter med hjerte- og karsykdom, selv hos de med betydelig nedsatt kardiovaskulær funksjon og hjertesvikt, og inaktivitet er forbundet med økt mortalitet (17, 18). Det er et paradoks at kostnadene i helse-

vesenet øker dramatisk på grunn av nye behandlingsmetoder og teknologi, mens fysisk trening som koster lite, brukes i alt for liten grad. Selv om dokumentasjonen på effekten av fysisk trening er omfattende, finnes det mange ubesvarte spørsmål: Hvor lite og ved hvilken intensitet må jeg trene for å unngå hjerte- og karsykdom og tidlig død? Hvordan bør pasienter med hjertesvikt trene for å bedre sin helse og prognose for å unngå nye hendelser? Dagens anbefalinger for trening av hjertepasienter fra American College of Sports Medicine og American Heart Association er å trene med en intensitet mellom 50 og 80 % av maksimalt oksygenopptak, noe som tilsvarer omtrent 60-85 % av maksimal hjertefrekvens (19). Tilsvarende anbefalinger gis i europeiske retningslinjer (20). Dette er lite presist sammenlignet med anbefalingene for medikamentell behandling. Det er derfor en utfordring å prøve å finne det optimale treningsregimet ved hjerte- og karsykdommer, slik at framtidens råd kan bli mer presise. Vi vil i det følgende presentere data fra flere studier som har sett på effekten av utholdenhets- og styrketrening som behandling av pasienter med hjertesvikt og vil gi eksempel på hvordan treningen kan gjennomføres i praksis.

De fleste treningsstudier er gjennomført på pasienter med stabil hjertesvikt med dominerende systolisk dysfunksjon i NYHA-klasse I–III. Det finnes liten dokumentasjon med trening av pasienter i NYHA klasse IV og pasienter med utelukkende diastolisk dysfunksjon (21, 22). Effektene av trening synes ikke å være avhengig av hjertesviktens etiologi eller alvorlighetsgrad målt som maksimalt oksygenopptak eller ejectivesjonsfraksjon (20, 23). I treningsstudiene som er gjort så langt, er det stor variasjon mellom intensitet, varighet, frekvens og treningsmodell.

## Utholdenhetstrening

Det er nå vel etablert at kondisjon, målt som maksimalt oksygenopptak, er en bedre indikator for prognose både hos hjertefriske og hjertesyke individer enn de tradisjonelle risikofaktorene (17, 24). Derfor er det ikke overraskende at utholdenhetstrening kan være positivt for pasienter med hjertesvikt og slik trening er foreslått som basisen i et treningsprogram for disse pasientene (20). Denne typen trening blir derfor beskrevet mest inngående her. Det er uenighet blant forskerne om årsaken til redusert maksimalt oksygenopptak og økning i dette etter trening hos hjertesviktspasientene. Noen mener dette hovedsakelig skyldes perifere tilpasninger i skjelettmuskel (f.eks. (15)), mens andre finner at hjertets pumpefunksjon har mest å si for maksimalt oksygenopptak blant hjertesviktspasienter (25–28). Endret blodårefunksjon (endotelfunksjon) bidrar også i denne sammenhengen (29).

## Tilpasninger i hjertet

*Venstre ventrikkels dimensjoner og funksjon.* Tidligere ble hjertesviktpasienter rådet til å ikke anstrenge seg i stor grad fordi man trodde at trening ville føre til ytterligere vekst og dårligere funksjon i et allerede patologisk forstørret og dårlig fungerende hjerte. Flere studier viser uendret (24, 25, 27) eller til og med redusert størrelse av venstre ventrikkel (22, 30–33) etter aerob utholdenhetstrening. Svakheten med disse studiene ut fra dagens viten, er at flesteparten av pasientene i de refererte studiene ikke ble behandlet med betablokkere. Men også nyere studier som involverer pasienter som stort sett behandles med (f.eks. 34), eller hvor alle behandles med betablokkere (f.eks. 28), viser henholdsvis uendret eller redusert størrelse på venstre ventrikkels endediastoliske volum.

Utholdenhetstrening er også vist å bedre hjertets systoliske funksjon målt som venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon, slagvolum, klaffeplanforflytning i systole, ejsjonshastighet, og hastighet på klaffeplanforflytning i systole målt med vevsdoppler (28, 32, 35, 36). En metaanalyse (22) viste at aerob utholdenhetstrening i gjennomsnitt øker hjertets minuttvolum med 21 %. Svakheten med studiene i metaanalysen var at ikke alle pasientene ble behandlet med betablokkere, men nyere studier viser at effekten er tilsvarende også hos pasienter som står på betablokkere (28, 37).

Ultralydmålinger har vist bedret diastolisk funksjon etter utholdenhetstrening i flere studier. Det er funnet økt diastolisk fylningstid, henholdsvis økning og nedgang av rask og atriell fylningsfraksjon, samt bedret venstre ventrikkels relaksasjonshastighet (24, 36, 38). Det er også funnet redusert fylningstrykk i venstre ventrikkel (28).

Årsaken til den observerte anti-remodelleringseffekten av utholdenhetstrening er ikke fullstendig klarlagt. Redusert dobbeltprodukt, bedret endotelfunksjon, tilbakegang av aterosklerose, nydannelse av blodkar og bedret kalsiumregulering i hjertecellene har vært foreslått som mekanismer som bidrar til å bedre den enkelte hjertecelles arbeidsforhold, og dermed hjertefunksjonen (39). Flere studier har vist redusert plasmanivå av et peptid (BNP, brain natriuretic peptide) som er sterkt relatert til grad av patologisk hypertrofi, hjertesvikt samt prognose etter trening av hjertesviktpasienter (f.eks. 28, 40–42). Videre er det godt dokumentert at utholdenhetstrening bedrer balansen mellom sympatikus og parasympatikus med redusert sympatisk aktivitet og økt parasympatisk aktivitet (43, 44).

*Endotelfunksjon.* En normal endotelfunksjon er avhengig av god tilgjengelighet av nitrogenoksid (NO). NO produseres i endotelcellene og virker på de glatte muskelcellene slik at disse slapper av og sørger for at blodårene dilaterer når det er nødvendig, som f.eks. under fysisk anstrengelse (45). Nyere studier viser at også sirkulerende progenitorceller fra beinmargen er nødvendig for å opprettholde en god endotelfunksjon (45). Hos pasienter med hjertesvikt har endotel-

cellene en nedsatt evne til å produsere NO, samt en økt mengde frie oksygenradikaler. Dette bidrar til ytterligere nedsatt tilgjengelighet av NO og fører til endotel dysfunksjon hvor blodårene ikke utvides (eller til og med trekker seg sammen) når det er forventet, som f.eks. under fysisk anstrengelse. Angina pectoris er et typisk eksempel på dette. Nedsatt tilgjengelighet av NO er bakgrunnen for at mange pasienter med hjertesvikt får langtidsvirkende nitrater som en del av et behandlingsregime. Det er vist at hjertesviktpasienter har lite (funksjonelle) sirkulerende progenitorceller som gjør at evnen til nydannelse av endotelceller er betydelig nedsatt (45) og bidrar ytterligere til endotel dysfunksjon. Det er nå vel etablert at utholdenhetstrening oppretter balansen mellom NO-produksjon og NO-inaktivering via frie oksygenradikaler (45). Videre viser nye studier at utholdenhetstrening bedrer den regenerative egenskapen til progenitorcellene og dette bidrar også trolig til normalisering av endotelfunksjonen. Utholdenhetstrening er vist å påvirke alle kar som er studert hos hjertesviktpasienter og inngående beskrivelse av molekylære, funksjonelle og strukturelle endringer finnes i gode oversiktsartikler (f. eks. 45).

### Tilpasninger i skjelettmuskel

*Fibertype og størrelse.* Som nevnt innledningsvis, spiller også endringer i skjelettmuskel en viktig rolle for graden av hjertesvikt og for sykdomsutviklingen. På grunn av lett tilgang på vevsprøver vet vi mer om tilpasninger i skjelettmuskel enn om tilpasninger i selve hjertemuskelen. Det betyr ikke nødvendigvis at tilpasninger i skjelettmuskel er viktigere enn endringer i hjertemuskulaturen. Det er vanlig å observere en endring i fibertypekarakteristika i skjelettmuskel hos hjertesviktpasienter; redusert mengde av utholdende fibre (type-1 fibre) og økt mengde fibre med mindre utholdenhetsegenskaper (type-2 fibre). I tillegg har hjertesviktpasienter nedsatt mitokondriefunksjon og et dårligere kapillærnettverk sammenliknet med friske kontroller. Det er vist at trening øker mitokondriefunksjonen (f.eks. 28) og kapillærtettheten (f.eks. 46). Videre er det ofte påvist mindre tverrsnitt på muskelfibrene hos hjertesviktpasienter sammenliknet med friske kontroller (14). Hambrecht og medarbeidere (43) viste at 6 måneders trening med en intensitet på 70 % av maksimalt oksygenopptak (tilsvarer ca. 80 % av maksimal hjertefrekvens) økte mengden type-1 fibre med 8 % samtidig som de observerte en nedgang i type-2 fibre. En annen studie fant ingen endringer etter trening med lavere treningsintensitet (47), mens Tyni-Lenne viste at 8 uker med intensiv trening økte tverrsnitt av muskulaturen til et nivå likt friske kontroller (48). Det er ikke kjent hvorfor ulike studier finner så forskjellige funn på dette området, men alle studier har benyttet ulikt antall treningsøkter, forskjellig intensitet og varighet på treningene. De som har dokumentert effekt av utholdenhetstrening på fibertypekarakteristika og/eller fibertypestørrelse har benyttet relativ høy treningsintensitet sammenliknet med de som ikke finner effekt (14).

Som ved flere andre alvorlige sykdommer har hjertesviktpasienter (som regel) et generelt tap av muskelmasse som skyldes at evnen til nydannelse av proteiner (proteinsyntesen) er nedsatt og proteindegraderingen vesentlig økt (14). I tillegg til dette er det vist økt apoptose i skjelettmuskel hos hjertesviktpasienter (14, 49). Apoptose er en velregulert form for celledød og er essensielt for normal utvikling av multicellulære organismer, og normal cellefornyelse i friskt vev. Preliminære data tyder på at utholdenhetstrening av hjertesviktpasienter bedrer balansen mellom nydannelse og nedbryting av proteiner og fører til mindre muskeltap (50), mens det foreløpig ikke finnes dokumentasjon på om trening påvirker apoptosen i skjelettmuskulatur hos hjertesviktpasienter.

Insulinlignende vekstfaktor-1 (IGF-1) er en annen viktig faktor som er med på å regulere muskelmassen. Både eksperimentelle og kliniske studier viser at hjertesviktpasienter har mindre uttrykk av IGF-1 i skjelettmuskel sammenliknet med friske kontroller (51, 52), på tross av uendrede nivåer av IGF-1 i plasma. Det er vist at mengden IGF-1 i skjelettmuskel er sterkt relatert til muskelmassen hos hjertesviktpasienter (51). Det er flere studier som viser at utholdenhetstrening øker nivået av IGF-1 i skjelettmuskel. Eksempelvis viste Schulze og medarbeidere (53) en dobling av IGF-1 nivået som følge av utholdenhetstrening.

*Cytokiner.* Både systemisk og lokal inflammasjon spiller en viktig rolle for patogenese og progresjon av hjertesvikten (54, 55). Det er godt dokumentert at inflammatoriske cytokiner påvirker muskelmetabolismen og styrkekapasiteten direkte via f.eks. endring i muskelcellenes kalsiumregulering (56). Data fra SOLVD-studien med asymptotiske hjertesviktpasienter (57) og data fra pasienter med mer alvorlig hjertesvikt (58) viser en sterk sammenheng mellom graden av hjertesvikt og nivået av TNF- $\alpha$  (tumor nekrose faktor alfa) i blod. Avhengig av graden av hjertesvikt, intensiteten og mengde av trening, er litteraturen motstridende hva angår effekter av trening og endringer av ulike typer cytokiner. Det er f.eks. vist at 12 uker trening, fire ganger per uke med en treningsintensitet som tilsvarende 60–80 % av maksimal hjerterefrekvens, reduserte blodnivået av TNF- $\alpha$  og Interleukin-6 (59). Andre har derimot ikke klart å finne treningsinduserte endringer (60, 61). Hvorfor det er så store forskjeller i funn er ikke helt klart, men det kan skyldes at lokale endringer i cytokinekspressjon forekommer tidligere enn endringer i sirkulasjonssystemet. En støtte for denne forklaringen finnes i en studie av Gielen og medarbeidere (61) som fant kraftig nedregulering av inflammatoriske cytokiner i vevsprøver men uendrede nivåer i plasma etter trening.

*Oksidativt stress.* Pasienter med hjertesvikt har økt oksidativt stress i både blod og skjelettmuskel (14). Dette forårsakes av nedsatt minuttvolum som gir redusert blodperfusjon til skjelettmuskulaturen, samt av endotel dysfunksjon (eks. (26, 62)). Videre vet man at neurohormonelle faktorer slik som katekolaminer, angiotensin II og inflammatoriske cytokiner er økt hos hjertesviktpasienter. Dette

fører direkte til økt produksjon av frie oksygenradikaler som er med og nedsetter mitokondriefunksjonen i muskulaturen (14). Det er godt dokumentert at aerob utholdenhetstrening reduserer mengden frie oksygenradikaler gjennom styrket antioksidant forsvar (28, 59).

### **Betydningen av intensitet**

Hos friske har intervalltrening med høy intensitet vist seg å være mer effektiv enn trening med moderat intensitet. Mange studier viser at trening med moderat intensitet og varighet har fordelaktige effekter i pasienter med kronisk hjertesvikt (f.eks. (25, 38, 43, 63, 64)) reflektert som bedret arbeidskapasitet og redusert NYHA-klassifisering. På tross av god effekt av trening med moderat intensitet, er det studier som viser betydelig større kardiovaskulære tilpasninger etter trening med høy treningsintensitet, også i pasienter med hjertesvikt (25, 26, 32).

Nylig ble det gjennomført en norsk studie hvor man sammenlignet den kardiovaskulære effekten av aerob intervalltrening med kontinuerlig trening med moderat intensitet blant pasienter med post-infarkt hjertesvikt (NYHA I-III) (28). Der fant man langt større effekter på maksimalt oksygenopptak, hjerte-, skjelettmuskel- og blodårefunksjon hos de som trente intervall med høy intensitet sammenlignet med de som trente kontinuerlig med moderat intensitet. Pasientene i intervallgruppa trente på 90 % av høyeste målte hjerterefrekvens i 4 x 4 minutter, 2–3 ganger per uke i 12 uker. Slik trening oppleves som anstrengende og man puster tungt uten å bli veldig stiv i beina. Alle pasientene tok betablokkere og ACE-hemmere (28). Denne studien indikerer at man kan oppnå betydelig større kardiovaskulære effekter dersom man trener i øvre grense av dagens anbefaling hva intensitet angår. Av spesiell interesse i denne studien er den høye alderen på hjertesviktpasientene ( $75.5 \pm 11.1$  år). Mange studier har valgt å ekskludere pasienter som er over 70 år, selv om hjertesvikt oftest inntreffer hos eldre. Dette var en relativt liten studie og man behøver større studier med tilsvarende treningsintensitet hvor man studerer sikkerhetsaspektet (safety) før man på generell basis kan anbefale denne type trening til hjertesviktpasienter.

### **Mortalitet og sykehusinnleggelse**

En italiensk studie viste en sterk sammenheng mellom bedret maksimalt oksygenopptak og reinnleggelser på sykehus grunnet hjertesvikt (63). Store epidemiologiske studier ser ut til å støtte disse observasjonene (65, 66). En metaanalyse viste at fysisk trening kan redusere mortaliteten med ca. 35 % relativt ved kronisk hjertesvikt (23). Studien viste også at pasienter som trente hadde signifikant færre sykehusinnleggelser enn de som ikke trente. Som alltid må resultatene fra en metaanalyse tolkes med forsiktighet og nye multisenterstudier er påstartet (f.eks. 67) for å avklare disse problemstillingene.

## Livskvalitet og symptomer

Fysisk trening har en gunstig innvirkning på livskvaliteten og lindrer symptomer (21, 22, 68). En metaanalyse som nylig ble gjennomført, viser at helserelatert livskvalitet, målt ved hjelp av Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, bedres signifikant ved trening. Det blir ofte ikke vist noen korrelasjon mellom livskvalitet og forbedret fysisk kapasitet, noe som tyder på at livskvalitet kun delvis er bestemt av fysisk kapasitet og at mange andre faktorer trolig er viktige for pasientens opplevde livskvalitet. Den bakenforliggende årsaken til fenomenet er nok både av fysisk og psykisk art (28).

## Praktisk gjennomføring av utholdenhetstrening

Utholdenhetstrening kan gjennomføres enten med kontinuerlig intensitet eller i intervaller der intensiteten varierer i løpet av treningen. For å få intensiteten opp på anbefalt nivå, må man bruke store muskelgrupper. Det er også viktig å finne en aktivitet som pasienten synes er OK å drive med. Aktiviteter som å gå tur (med/uten staver), sykling, ski og svømming kan anbefales. All utholdenhetstrening bør starte med en god oppvarming og avsluttes med nedtrapping i noen minutter. Varighet, intensitet og frekvens på treningen er faktorer som bør beskrives. Flere steder drives hjertetreningssgrupper i regi av sykehus eller kommuner. Som beskrevet ovenfor er det nå holdepunkter for at aerob intervalltrening med høy intensitet er mer effektivt enn kontinuerlig trening med moderat intensitet, når det gjelder å øke oksygenopptaket. Ut fra dette kan det derfor være grunn til å anta at aerob intervalltrening også vil kunne være mer effektivt når det gjelder prognose, men dette er foreløpig ikke dokumentert. Siden det foreløpig foreligger svært få studier med så høy treningsintensitet er det imidlertid ikke dokumentert at denne treningsformen er sikker hos hjertesviktpasienter. I kapittel 26 om koronarsykdommer er det beskrevet hvordan man kan gjennomføre intervalltrening i praksis.

## Styrketrening

Det er relativt nytt at hjertesviktpasienter anbefales å trene styrke, og antallet studier som ser på denne typen trening er derfor begrenset. Det er vist at trening i form av f.eks. beinpress med en belastning svarende til 60–80 % av maksimum ikke gir større påvirkning på hemodynamiske variabler (puls, systolisk blodtrykk, ejsjonsfraksjon, cardiac output, VV endediastolisk volum) enn testing på tredemølle eller sykkel. Det er heller ikke funnet noen negativ effekt på funksjonen til venstre hjertekammer (69, 70). Selv om styrketrening ikke gir noen direkte økning i maksimalt oksygenopptak, gir den økt arbeidsøkonomi, og dermed høyere prestasjonsevne innenfor de begrensninger som settes av oksygenopptaket. Dette vil kunne oppleves som en subjektiv bedring i

fysisk form. For noen pasienter kan styrketrening være et nødvendig steg før de i det hele tatt skal være i stand til å gjennomføre utholdenhetstrening. I den grad gjeldende retningslinjer for styrketrening av sviktpasienter sier noe om intensitet på treningen, er de fortsatt svært konservative. Dette innebærer at for pasienter som har redusert muskelstyrke vil mange av dagliglivets aktiviteter gi større belastninger enn den anbefalte intensiteten på treningen (71). Trening som øker muskelstyrken vil imidlertid føre til redusert blodtrykksrespons på en gitt belastning siden man kan gjennomføre belastningen ved en lavere prosent av den belastningen man klarer én gang (1RM). Ut i fra antakelser om at hjertesvikt er en sykdom som i stor grad rammer skjelettmuskulatur (15), så er det nærliggende å anta at styrketrening av disse pasientene vil få en større plass i klinikken framover.

På tross av restriktive retningslinjer for styrketrening av hjertesviktpasienter, er det blitt gjort noen få studier med høyere intensitet. En studie inkluderte kun damer over 65 år og trente dem tre ganger i uka i 10 uker på en intensitet tilsvarende 80 % av deres maksimum (72). I gjennomsnitt økte disse damene muskelstyrken med 43 % og muskulær utholdenhet med nærmere 300 %, noe som vil være av stor praktisk betydning i dagliglivet.

### Praktisk gjennomføring av styrketrening

Styrketrening bør gjennomføres 2-3 ganger i uka, og bør bestå av 8-10 ulike øvelser for ulike muskelgrupper. Det er vist at den største effekten av en øvelse oppnås i det første settet, derfor anbefales det å heller øke antallet øvelser (73). Øvelsene bør velges ut i fra pasientens behov for styrke, men bør generelt bestå av øvelser for strekkapparatet i beina, mage, rygg og overkropp. Andre treningsformer, som f.eks. hydroterapi (74-76) og respirasjonsmuskeltrening (77, 78) nevnes også i litteraturen, men disse trenger ytterligere vitenskapelig dokumentasjon.

**Tabell 24.1.** Anbefalt trening for pasienter med kronisk hjertesvikt. Intensitet, frekvens og varighet er beskrevet ut i fra gjeldende internasjonale retningslinjer (13, 73, 79, 80).

Treningsmetode	Intensitet	RPE*	Frekvens	Varighet
Aerob utholdenhetstrening	50-80 % av VO <sub>2</sub> -maks** ~ 60-85% av HF-maks	12-16	2-5 ganger i uka	10-60 minutter per gang
Utholdenhets- og styrketrening	40-80 % av 1 RM***	-	2-3 ganger i uka	15-60 minutter per gang

\*RPE = «ratings of perceived exertion» (Borgskalaen 6-20)(1).

\*\*VO<sub>2</sub>-maks = maksimalt oksygenopptak.

\*\*\*RM = repetisjonsmaksimum. 1 RM tilsvarer den største belastningen som kan løftes gjennom hele bevegelsesbanen kun én gang.

**Tabell 24.2.** Langtidseffekter av utholdenhets- og styrketrening for pasienter med kronisk hjertesvikt. Referansene som er tatt med er et utvalg av de studier som finnes.

Effektvariabel	Utholdenhets-trening	Styrke-trening	Kommentarer og referanser
<b>Helse og funksjon</b>			
Mortalitet	↓	-	Metaanalyse som viste en reduksjon på 35% (22)
Innleggelse sykehus	↓	-	Metaanalyse som viste en reduksjon på 35% (22, 81)
Livskvalitet	↑	↑	(22, 28, 82)
NYHA-klasse	↓	-	(26)
<b>Fysisk kapasitet</b>			
Maksimalt oksygenopptak	↑	-	Metaanalyse som viste økning på 13% (22) Større økning vist i enkeltstudie siden (28)
Arbeidskapasitet (Watt eller tid til utmattelse)	↑	↑	Meta-analyse som viste økning på 15% (22)
6 min gangtest	↑	(↑)	Meta-analyse som viste økning på 12% (22)
<b>Hjertefunksjon i hvile</b>			
Diastolisk blodtrykk i hvile	↓	-	Metaanalyse som viste reduksjon på 3% (22)
Endediastolisk volum i hvile	↓	-	(22, 26)
Endesystolisk volum i hvile	↓	-	(26)
Hvilepuls	↓	-	(26, 28)
Ejeksjonsfraksjon	↔↑	↑	(26, 28, 82)
Slagvolum i hvile	↑	-	(26, 28, 43)
Cardiac output i hvile	↑	-	(25, 43, 83)
<b>Hjertefunksjon under arbeid</b>			
Cardiac output under arbeid	↑	-	(26, 30, 43)
Slagvolum under arbeid	↑	-	(26)
Venstre ventrikel-funksjon	↑	↑	(26, 28, 82)
Maksimal hjertefrekvens	↑	-	(72)
<b>Perifere faktorer</b>			
Muskulær utholdenhet	-	↑	(72)
Muskel styrke	↔	↑	(30)
Vaskulær funksjon	↑	-	(26, 28)

↑↓↔

- : ingen data (ikke undersøkt)

Ejeksjonsfraksjon = slagvolum i forhold til totalt sluttdiastolisk volum.

Treningstilpasninger i hjerte, blodårer og skjelettmuskulatur hos individer med hjertesvikt er beskrevet mer inngående i flere gode oversiktsartikler enn hva det er rom for i dette kapittelet (se f.eks. 84, 85).

## Funksjonstester

For å få best mulig utbytte av fysisk trening og individuelt tilpasset treningsprogram, er det en fordel at man gjennomfører en funksjonstest av kondisjon og/eller styrke før man starter. Om dette er nødvendig kan avklares med den enkeltes lege.

### Sykkel- og tredemølletest

En standardisert maksimal eller submaksimal sykkeltest, gjerne med vurdering av maksimalt oksygenopptak, gir et godt grunnlag for å lage et treningsprogram (86, 87). Slik kan det også kontrolleres om pasienten tåler økt fysisk trening. Ulempen med sykkeltest er at mange hjertesviktpasienter har svak beinmuskulatur og avslutter testen på grunn av trøtthet i beina slik at man ikke får testet hjertets funksjon på en adekvat måte. Det kan derfor være å foretrekke test på tredemølle der dette lar seg gjennomføre. Fordelen med testing av maksimalt oksygenopptak er at man kan undersøke ventilatoriske faktorer, siden endret ventilasjon er vanlig i denne gruppa (88).

### Seks minutters gangtest

En standardisert seks minutters gangtest brukes ofte for å finne arbeidskapasiteten i forhold til aktiviteter i dagliglivet (ADL-aktiviteter) (1). Pasienten oppfordres til å gå så langt som mulig i løpet av seks minutter på en oppmålt strekning i en korridor. Målevariablene er gangstrekning, opplevd anstrengelse målt med Borgs skala (73) og hjertefrekvens.

### Muskelstyrke

Det finnes mange ulike apparater for å teste muskelstyrke, men dette kan like gjerne gjøres med enkle hjelpemidler. Det er ikke anbefalt å teste maksimal styrke som fører til at pasientene må holde pusten (Valsalva manøver) (89).

### Vurdering av symptomer, livskvalitet og fysisk funksjonsevne

I studier er ofte generell helserelatert livskvalitet målt med spørreskjemaet SF-36 (90), mens sykdomsspesifikk livskvalitet ofte måles med spørreskjemaet Minnesota Living with Heart Failure (28). Nylig har man også tatt i bruk McNew spørreskjema som er laget for hjerte/karpasienter spesielt (91). Graden av symptomer kan fastsettes med Visuell analog skala (VAS) (1) eller Borgs skala (92). Funksjonsnivået kan evalueres ved NYHA-klassifisering (93)

## Interaksjoner med legemidler

### Betablokkere

Den maksimale hjertefrekvensen er lavere hos pasienter med hjertesvikt som behandles med betablokkere, sammenlignet med andre pasienter (94, 95). Kronisk behandling med betablokkere gir bedre arbeidskapasitet og ejeksjonsfraksjon både ved hvile og arbeid (96). Det er ikke målt noen påvirkning på skjelettmuskulaturen (28). Effekten av trening hos hjertesviktpasienter som står på betablokkere er god og man regner da treningsintensitet ut fra høyeste målte hjertefrekvens ved maksimal anstrengelse mens pasienten står på normal betablokkerdose (97).

### ACE-hemmere

ACE-hemmere har moderat effekt på arbeidskapasiteten. Hjerterminuttvolumet øker og fyllingstrykket til venstre hjertekammer reduseres ved arbeid (98) og mortaliteten reduseres (57, 93, 96). Effekten av ACE-hemmerbehandling på skjelettmuskulaturen er ikke entydig. Det er rapportert om økt muskelfiberstørrelse og endret myosinsammensetning i skjelettmuskulaturen (99). Det finnes eksperimentelle data som viser normalisering av funksjon i skjelettmuskulatur som følge av ACE-hemmer-behandling (28), mens det ser ut til at trening utnytter et ytterligere potensial for bedret mitokondriefunksjon i skjelettmuskulatur hos hjertesviktpasienter som står på ACE-hemmere (100).

Det er som nevnt vist at behandling med ACE-hemmere og betablokkere forsinker den negative remodelleringen (101, 102) og at kombinert behandling med disse medikamentene øker ejeksjonsfraksjonen med ca 12 %. Nylig ble det vist at aerob intervalltrening i tillegg bedret ejeksjonen i samme størrelsesorden på tross av at hjertesviktpasientene allerede sto på både betablokkere og ACE-hemmere (28). Dette viser at trening utnytter et ytterligere potensial for antiremodellering siden det ble gitt på toppen av optimal medisinerings (ut fra dagens viten). ACE-hemmere kan gi tendens til lett reduksjon i nyrefunksjon, og i forbindelse med trening er det derfor viktig å understreke at pasientene må drikke nok.

### Digitalis

Digitalis øker kontraktiliteten i myokard og dermed slagvolumet, mens hjertefrekvensen går ned. Dette er imidlertid en vagal effekt, som ikke er særlig uttalt under arbeid, der vagusfunksjonen er nedregulert. Digitalisbehandling har derfor lite å si for makspuls, og for anbefalinger om treningsstøtte. Arbeidsevnen øker ved digitalisbehandling (103)

## Diuretika

I en åpen studie på alvorlig symptomatiske pasienter økte oksygenopptaket etter åtte dagers behandling med diuretika (21, 22). Diuretika kan medføre økt risiko for dehydrering og elektrolyttforstyrrelser, så det er viktig også her at pasientene drikker nok før, under og etter treningen.

## Kontraindikasjoner og risiko

**Tabell 24.3.** Relative og absolutte kontraindikasjoner for trening av hjertesviktpasienter.

Relative kontraindikasjoner	Absolutte kontraindikasjoner
≥1,8 kg økning i kroppsvekt de siste 1–3 dager	Økende forverring i arbeidskapasitet eller dyspne ved hvile eller anstrengelse de siste 3-5 dager
Reduksjon i systolisk blodtrykk under testing eller trening	Betydelig iskemi ved lav belastning (<2 METS/50 W)
NYHA-klasse IV	Ukontrollert diabetes
Komplekse ventrikulære arytmier i hvile eller i aktivitet	Akutt systemisk sykdom eller feber
Hvilepuls (liggende) ≥100	Nylig tromboembolisk sykdom
Annen komorbiditet som hindrer trening	Aktiv perikarditt eller myokarditt
	Moderat til alvorlig aortastenose
	Kirurgikrevende klaffefeil
	Hjerteinfarkt de siste 2 uker
	Nylig oppdaget atrieflimmer
	Uttalt hypertrof obstruktiv kardiomyopati

Det har ikke inntruffet alvorlige hendelser under eller etter trening i studier av pasienter med hjertesvikt. Hjertesviktpasientene som så langt har deltatt i treningsstudier, har imidlertid vært spesielt utvalgt. Det er generelt høy mortalitet i pasientgruppen, og et fungerende beredskap anbefales i tilfelle det skulle inntraffe en alvorlig komplikasjon. Se ellers kapittel 26 (kronarsykdom) om risiko ved trening.

## Referanser

1. Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehab Med* 1970;2:92-8.
2. Braunwald E, Libby P. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
3. Eriksson H. Heart failure: a growing public health problem. *J Int Med* 1995;237:135-41.
4. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6A-13A.
5. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-25.
6. Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J* 2004;25:300-7.
7. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
8. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Energy metabolism in heart failure. *J Physiol* 2004;555:1-13.
9. Miyashita T, Okano Y, Takaki H, Satoh T, Kobayashi Y, Goto Y. Relation between exercise capacity and left ventricular systolic versus diastolic function during exercise in patients after myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2001;12:217-25.
10. Drexler H. Reduced exercise tolerance in chronic heart failure and its relationship to neurohumoral factors. *Eur Heart J* 1991;12(Suppl C):21-8.
11. Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, Cobb FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation* 1989;80:769-81.
12. Zelis R, Longhurst J, Capone RJ, Mason DT. A comparison of regional blood flow and oxygen utilization during dynamic forearm exercise in normal subjects and patients with congestive heart failure. *Circulation* 1974;50:137-43.
13. Myers J. Principles of exercise prescription for patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2008;13:61-8.
14. Adams V, Doring C, Schuler G. Impact of physical exercise on alterations in the skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Front Biosci* 2008;13:302-11.

15. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1092-102.
16. Piepoli MF, Scott AC, Capucci A, Coats AJ. Skeletal muscle training in chronic heart failure. *Acta Physiol Scand* 2001;171:295-303.
17. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, et al. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2139-43.
18. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *New Engl J Med* 2002;346:793-801.
19. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694-740.
20. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001;22:125-35.
21. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane database of syst rev* 2004;(3). Art. No.: CD003331.
22. van Tol BA, Huijsmans RJ, Kroon DW, Schothorst M, Kwakkel G. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2006;8:841-50.
23. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189.
24. Myers J, Wagner D, Schertler T, Beer M, Luchinger R, Klein M, et al. Effects of exercise training on left ventricular volumes and function in patients with nonischemic cardiomyopathy: application of magnetic resonance myocardial tagging. *Am Heart J* 2002;144:719-25.
25. Dubach P, Myers J, Dziekan G, Goebbels U, Reinhart W, Muller P, et al. Effect of high intensity exercise training on central hemodynamic responses to exercise in men with reduced left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1591-8.
26. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA* 2000;283:3095-101.
27. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988;78:506-15.
28. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum O, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007;115:3086-94.

29. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106:653-8.
30. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kalberer B, Offner B, Hauer K, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1239-49.
31. Erbs S, Linke A, Gielen S, Fiehn E, Walther C, Yu J, et al. Exercise training in patients with severe chronic heart failure: impact on left ventricular performance and cardiac size. A retrospective analysis of the Leipzig Heart Failure Training Trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:336-44.
32. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, Tavazzi L. Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. *Circulation* 2003;108:554-9.
33. Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, Jones LW, McAlister FA, Clark AM. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2329-36.
34. Klecha A, Kawecka-Jaszcz K, Baciór B, Kubinyi A, Pasowicz M, Klimeczek P, et al. Physical training in patients with chronic heart failure of ischemic origin: effect on exercise capacity and left ventricular remodeling. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:85-91.
35. Bartlo P. Evidence-based application of aerobic and resistance training in patients with congestive heart failure. *J Cardiopulm Rehab Prev* 2007;27:368-75.
36. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Berman N, Ginzton L, Purcaro A. Exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy. Clinical and prognostic implications. *Circulation* 1995;91:2775-84.
37. Nechwatal RM, Duck C, Gruber G. [Physical training as interval or continuous training in chronic heart failure for improving functional capacity, hemodynamics and quality of life--a controlled study]. *Zeitschr Kardiol* 2002;91:328-37 [Tysk].
38. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Effects of exercise training on left ventricular filling at rest and during exercise in patients with ischemic cardiomyopathy and severe left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 1996;132:61-70.
39. Mezzani A, Corra U, Giannuzzi P. Central adaptations to exercise training in patients with chronic heart failure. *Heart failure reviews* 2008;13:13-20.
40. Conraads VM, Beckers P, Vaes J, Martin M, Van Hoof V, De Maeyer C, et al. Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2004;25:1797-805.

41. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:386-91.
42. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, vonScheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1934-41.
43. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992;85:2119-31.
44. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:854-60.
45. Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Effects of exercise training upon endothelial function in patients with cardiovascular disease. *Front Biosci* 2008;13:424-32.
46. Duscha BD, Kraus WE, Keteyian SJ, Sullivan MJ, Green HJ, Schachat FH, et al. Capillary density of skeletal muscle: a contributing mechanism for exercise intolerance in class II-III chronic heart failure independent of other peripheral alterations. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1956-63.
47. Kiilavuori K, Naveri H, Salmi T, Harkonen M. The effect of physical training on skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000;2:53-63.
48. Tyni-Lenne R, Jansson E, Sylven C. Female-related skeletal muscle phenotype in patients with moderate chronic heart failure before and after dynamic exercise training. *Cardiovasc Res* 1999;42:99-103.
49. Adams V, Jiang H, Yu J, Mobius-Winkler S, Fiehn E, Linke A, et al. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:959-65.
50. Gielen S, Adams V, Schneider N, Lurz P, Erbs S, Linke A, et al. Abstract 3955: Anti-catabolic peripheral effects of a 4-week endurance training program in patients with stable chronic heart failure and healthy subjects. Reduced RNF28 expression in skeletal muscle biopsies of trained subjects. Abstract. *Circulation* 2006;114:II\_850.
51. Hambrecht R, Schulze PC, Gielen S, Linke A, Mobius-Winkler S, Yu J, et al. Reduction of insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of noncachectic patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1175-81.
52. Schulze PC, Gielen S, Adams V, Linke A, Mobius-Winkler S, Erbs S, et al. Muscular levels of proinflammatory cytokines correlate with a reduced expression of insulinlike growth factor-I in chronic heart failure. *Basic Res Cardiol* 2003;98:267-74.

53. Schulze PC, Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Chronic heart failure and skeletal muscle catabolism: effects of exercise training. *Int J Cardiol* 2002;85:141-9.
54. Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:537-44.
55. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060-7.
56. McTiernan CF, Lemster BH, Frye C, Brooks S, Combes A, Feldman AM. Interleukin-1 beta inhibits phospholamban gene expression in cultured cardiomyocytes. *Circulation research* 1997;81:493-503.
57. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *New Engl J Med* 1992;327:685-91.
58. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996;93:704-11.
59. Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D, Kroupis C, Georgiadis M, Karavoliass G, et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:653-63.
60. Conraads VM, Beckers P, Bosmans J, De Clerck LS, Stevens WJ, Vrints CJ, et al. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2002;23:1854-60.
61. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:861-8.
62. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998;98:2709-15.
63. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999;99:1173-82.
64. Dubach P, Myers J, Dziekan G, Goebbels U, Reinhart W, Vogt P, et al. Effect of exercise training on myocardial remodeling in patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction: application of magnetic resonance imaging. *Circulation* 1997;95:2060-7.
65. Haskell WL, Leon AS, Caspersen CJ, Froelicher VF, Hagberg JM, Harlan W, et al. Cardiovascular benefits and assessment of physical activity and physical fitness in adults. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24(6 Suppl):S201-20.

66. Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *New Engl J Med* 1993;328:538-45.
67. Bensimhon DR, Adams GL, Whellan DJ, Pagnanelli RA, Trimble M, Lee BA, et al. Effect of exercise training on ventricular function, dyssynchrony, resting myocardial perfusion, and clinical outcomes in patients with heart failure: a nuclear ancillary study of Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TrainiNg (HF-ACTION); design and rationale. *Am Heart J* 2007;154:46-53.
68. Wielenga RP, Huisveld IA, Bol E, Dunselman PH, Erdman RA, Baselier MR, et al. Safety and effects of physical training in chronic heart failure. Results of the Chronic Heart Failure and Graded Exercise study (CHANGE). *Eur Heart J* 1999;20:872-9.
69. McKelvie RS, McCartney N, Tomlinson C, Bauer R, MacDougall JD. Comparison of hemodynamic responses to cycling and resistance exercise in congestive heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;76:977-9.
70. Meyer K, Hajric R, Westbrook S, Haag-Wildi S, Holtkamp R, Leyk D, et al. Hemodynamic responses during leg press exercise in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;83:1537-43.
71. Adams J, Cline MJ, Hubbard M, McCullough T, Hartman J. A new paradigm for post-cardiac event resistance exercise guidelines. *Am J Cardiol* 2006;97:281-6.
72. Pu CT, Johnson MT, Forman DE, Hausdorff JM, Roubenoff R, Foldvari M, et al. Randomized trial of progressive resistance training to counteract the myopathy of chronic heart failure. *J Appl Physiol* 2001;90:2341-50.
73. Bjarnason-Wehrens B, Mayer-Berger W, Meister ER, Baum K, Hambrecht R, Gielen S. Recommendations for resistance exercise in cardiac rehabilitation. Recommendations of the German Federation for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:352-61.
74. Meyer K, Bucking J. Exercise in heart failure: should aqua therapy and swimming be allowed? *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:2017-23.
75. Gabrielsen A, Bie P, Holstein-Rathlou NH, Christensen NJ, Warberg J, Dige-Petersen H, et al. Neuroendocrine and renal effects of intravascular volume expansion in compensated heart failure. *American journal of physiology* 2001;281:R459-67.
76. Cider A, Svealv BG, Tang MS, Schaufelberger M, Andersson B. Immersion in warm water induces improvement in cardiac function in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006;8:308-13.
77. Laoutaris I, Dritsas A, Brown MD, Manginas A, Alivizatos PA, Cokkinos DV. Inspiratory muscle training using an incremental endurance test alleviates dyspnea and improves functional status in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:489-96.

78. Mancini DM, Henson D, La Manca J, Donchez L, Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1995;91:320-9.
79. Braith RW, Beck DT. Resistance exercise: training adaptations and developing a safe exercise prescription. *Heart Fail Rev* 2008;13:69-79.
80. Delagardelle C, Feiereisen P. Strength training for patients with chronic heart failure. *Eur medicophysica* 2005;41:57-65.
81. Hagerman I, Tyni-Lenne R, Gordon A. Outcome of exercise training on the long-term burden of hospitalisation in patients with chronic heart failure. A retrospective study. *Int J Cardiol* 2005;98:487-91.
82. Feiereisen P, Delagardelle C, Vaillant M, Lasar Y, Beissel J. Is strength training the more efficient training modality in chronic heart failure? *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1910-7.
83. Demopoulos L, Bijou R, Fergus I, Jones M, Strom J, LeJemtel TH. Exercise training in patients with severe congestive heart failure: enhancing peak aerobic capacity while minimizing the increase in ventricular wall stress. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:597-603.
84. Corra U, Giannuzzi P, Adamopoulos S, Bjornstad H, Bjarnason-Wehrens B, Cohen-Solal A, et al. Executive summary of the position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology (ESC): core components of cardiac rehabilitation in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:321-5.
85. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-16.
86. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003;107:1210-25.
87. Ingle L. Theoretical rationale and practical recommendations for cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2007;12:12-22.
88. Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, Poole-Wilson PA. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *BMJ* 1986;292:653-5.
89. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
90. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J* 1992;124:1017-25.

91. Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain* 1983;16:87-101.
92. Criteria Committee of the New York Heart Association, Harvey RM, et al. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. Boston: Little, Brown & Co.;1973.
93. Schaufelberger M, Andersson G, Eriksson BO, Grimby G, Held P, Swedberg K. Skeletal muscle changes in patients with chronic heart failure before and after treatment with enalapril. *Eur Heart J* 1996;17:1678-85.
94. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
95. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
96. Schaufelberger M, Eriksson BO, Grimby G, Held P, Swedberg K. Skeletal muscle alterations in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:971-80.
97. Swedberg K. Exercise testing in heart failure. A critical review. *Drugs* 1994;47(Suppl 4):14-24.
98. Kjekshus J, Swedberg K, Snapinn S. Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure. CONSENSUS Trial Group. *Am J Cardiol* 1992;69:103-7.
99. Zoll J, Monassier L, Garnier A, N'Guessan B, Mettauer B, Veksler V, et al. ACE inhibition prevents myocardial infarction-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction. *J Appl Physiol* 2006;101:385-91.
100. Pouleur H, Rousseau MF, van Eyck C, Stoleru L, Hayashida W, Udelson JA, et al. Effects of long-term enalapril therapy on left ventricular diastolic properties in patients with depressed ejection fraction. SOLVD Investigators. *Circulation* 1993;88:481-91.
101. Slatton ML, Irani WN, Hall SA, Marcoux LG, Page RL, Grayburn PA, et al. Does digoxin provide additional hemodynamic and autonomic benefit at higher doses in patients with mild to moderate heart failure and normal sinus rhythm? *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1206-13.
102. Vescovo G, Dalla Libera L, Serafini F, Leprotti C, Facchin L, Volterrani M, et al. Improved exercise tolerance after losartan and enalapril in heart failure: correlation with changes in skeletal muscle myosin heavy chain composition. *Circulation* 1998;98:1742-9.
103. Mattioli AV, Castellani ET, Casali E, Mattioli G. Symptomatic achievements with diuretics in congestive heart failure. *Cardiology* 1994;84(Suppl 2):131-4.