

# Trening av hjertepasienter

**Trine Moholdt og Arnt Erik Tjønna, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, NTNU, Trondheim**

Selv om trening som behandling og forebygging av hjerte- og karsykdom er godt dokumentert, blir det relativt lite benyttet. Paradoksalt nok øker kostnadene i helsevesenet betraktelig parallelt med at dette billige og svært effektive tiltaket i liten grad brukes. Internasjonale treningsanbefalinger [1-3] er lite presise sammenlignet med anbefalingene for medikamentell behandling. Det er derfor en utfordring å fastslå det optimale treningsregimet ved hjerte- og karsykdommer i forhold til intensitet, frekvens og varighet av treningen. Vi vil i det følgende oppsummere data på effekter av trening fra flere studier, primært kliniske studier av mennesker med hjertesykdom, men også eksperimentelle dyrestudier og epidemiologiske undersøkelser. Etter vår oppfatning finnes det nå nok dokumentasjon til å anbefale trening med høyere intensitet enn hva tradisjonen har vært hos denne pasientgruppen. Vi avslutter derfor med å gi eksempler på hvordan vi mener at trening kan gjennomføres i praksis.

## Trening som medisin- betydningen av intensitet

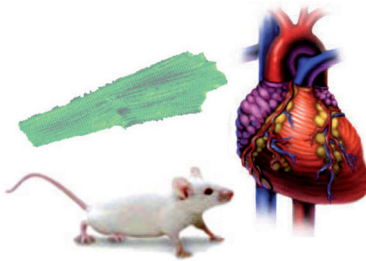
Det er nå vel etablert at fysisk kapasitet er en bedre indikator for prognose både hos hjertefriske og hjertesyke individer enn de tradisjonelle risikofaktorene [4, 5]. Nylig er det dokumentert at dette også gjelder pasienter som tar betablokkere [6]. Meta-analyser viser at trening reduserer dødeligheten med 20 % hos koronar-pasienter [7] og hele 35 % ved kronisk hjertesvikt [8]. Spørsmålet blir derfor; hvordan trene for å øke kondisjonen eller det maksimale oksygenopptaket ( $VO_{2max}$ )? I vårt forskningsmiljø ved Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk (NTNU) mener vi at treningsintensitet er av avgjørende betydning for bedring av  $VO_{2max}$  og for effekt på andre faktorer knyttet til kardiovaskulær helse. At intensitet er viktig er imidler-

tid ikke noe nytt. Allerede i 1986 gjennomførte Wenger og Bell [9] en systematisk gjennomgang hvor de konkluderte med at *"Intensity seems to be the key factor in producing improvements since increasing intensity up to 100 % of  $VO_{2max}$  produces the greatest improvements across all frequencies, durations, programme lengths and initial fitness levels. The 90 to 100 % of  $VO_{2max}$  intensity is the most effective in producing improvements"* ([9], s. 354-355). Disse funnene er støttet av en rekke nyere studier, både på friske forsøkspersoner [10] og i ulike pasientgrupper [11-14].

De fleste treningsfysiologiske miljøer er nå enige i at  $VO_{2max}$  begrenses av hjertets pumpekapasitet. Siden maksimal hjertefrekvens ikke er trenbart, blir slagvolumet det eneste vi kan påvirke i denne sammenhengen [15]. Tidligere trodde man at maksimal slagvolum ble nådd ved ca 50 % av maksimal hjertefrekvens. Nyere studier tyder på at dette kan variere og at i alle fall hos noen individer vil slagvolumet øke helt opp mot 95 % av maksimal hjertefrekvens [16]. Dette tilsier at man kan trene slagvolumet ved å trene på høy intensitet. Dette er mindre slitsomt enn det kan høres ut, og organisert som intervalltrening er dette absolutt gjennomførbart for både friske og hjertesyke.

## Translasjonsforskning

Vi jobber med å finne cellulære og molekylære mekanismer for treningstilpasningene gjennom eksperimentelle studier og å overføre denne kunnskapen til studier av mennesker. Målet er at kunnskapen skal få betydning for klinisk praksis. Vi vil her presentere noen av de studiene som er gjort ved laboratoriet vårt og håper å vise hvordan de har dannet grunnlaget for våre kliniske studier og anbefalinger. I 2001 utviklet Wisløff et al [17] en eksperimentell dyremodell for utholdhetstrening og testing på rotter. Mo-



dellen bekreftet tidligere treningsresponser funnet hos mennesket, og det ble konkludert med at denne modellen kunne brukes i fremtidige studier for å studere treningsinduserte mekanismer. En tilsvarende dyremodell er også utviklet på mus her hos oss [18].

En viktig bakgrunn for translasjonsforskningen vår er at kondisjonsnivå synes å være en bedre prognostisk markør for livslengde, både hos friske og hjertepasienter, enn de tradisjonelle markørene som bl.a. kolesterol, røyking, høyt blodtrykk, hjerteinfarkt og fedme [19]. For å øke kunnskapen om årsak-virkningsforholdet knyttet til kondisjon og livslengde, ble en dyremodell etablert der rotter ble selektert og avlet i to linjer på basis av om de hadde medfødt god eller dårlig kondisjon [20]. Etter seleksjon i 11 generasjoner hadde rottene med medfødt dårlig kondisjon en opphopning av risikofaktorer for hjerte- og karsykdom som i dag har fått betegnelsen metabolsk syndrom [21]. Dette tyder på et årsak-virkningsforhold mellom kondisjon og risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer [22]. Haram et al [23] viste nylig at rottene med medfødt lav aerob kapasitet hadde betydelig bedre effekt av intervalltrening enn moderat trening når det gjelder å redusere de kardiovaskulære risikofaktorene som er relatert til metabolsk syndrom.

De dyreeksperimentelle studiene fra vår gruppe viser at intensitetskontrollert intervalltrening bedrer kontraktiliteten i hjertecellene, med bedret kalsiumsensitivitet i myofilamentene, fremmet kalsiumhåndtering og pH-regulering som mulige forklaringsmekanismer [24, 25].

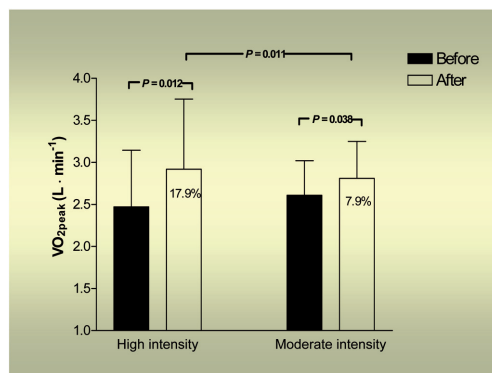
Kemi et al [26] fant at kardiovaskulær tilpasning ved systematisk trening var veldig dynamisk siden bedret aerobe kapasitet etter 2-3 måneder med trening var tapt etter 2-4 uker med detrening. Kemi et al [27] har også funnet at de kardiovaskulære tilpasningene til trening hos rotter er intensitetsavhengige, med betydelig større forbedringer i forhold til  $VO_{2max}$ , kontraktile egenskaper og hjertecelledimensjoner etter høyintensitetstrening. Blodårefunksjon var imidlertid like mye forbedret etter trening med moderat intensitet [27]. Wisløff et al [14] viste at intervalltrening av rotter med post-infarkt hjertesvikt ga en positiv effekt på remodelering; redusert dilatasjon av venstre ventrikkel og patologisk hypertrofi i tillegg til betydelig

økning i  $VO_{2max}$  og normalisert hjertecellefunksjon. Wisløff brukte dette som bakgrunn for å gjøre en tilsvarende studie på hjertesviktpasienter, og denne presenteres nærmere nedenfor.

Kort oppsummert har de fleste dyreeksperimentelle studiene utført av vår gruppe vist bedring i kardiovaskulær funksjon etter trening, og det ser det ut til at trening med høy intensitet gir best effekt. Flere studier er i gang for å avdekke underliggende mekanismer som mulige forklaringsvariabler av trening i forhold til kardiovaskulær tilpasning.

## Angina pectoris og hjerteinfarkt

Hambrech et al [28] randomiserte 101 stabile koronarpatienter til enten PCI eller trening. De fant signifikant færre iskemiske hendelser i treningsgruppen, større økning i maksimalt oksygenopptak og reduserte kostnader knyttet til behandling av pasientene. I denne studien trente pasientene daglig på ergometersykel på moderat intensitet. Årsaken til at treningspasientene klarte seg bedre er trolig at trening påvirker hele koronartreet og ikke bare bedring i en avgrenset del, slik som utblokkning gir. Rognmo et al [11] har vist at intervalltrening på 85-95 % av maksimal hjerterefrvens hos koronarpatienter gir større økning i maksimalt oksygenopptak enn trening på 70 % av maksimal hjerterefrvens (Se Figur 1).

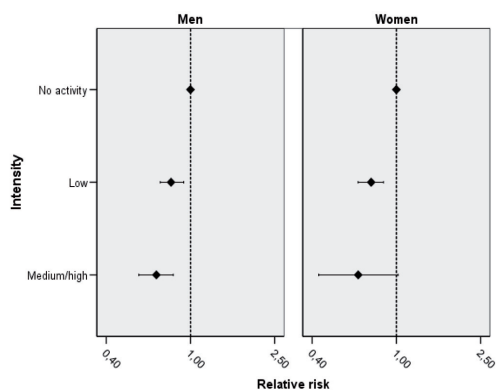


Figur 1.  $VO_{2peak}$  før og etter 10 uker intervalltrening versus langkjøring hos koronarpatienter. Fra Rognmo et al 2004 [11].

Årsaken til at trening med høy intensitet gir større økning av oksygenopptaket er at hjertets slagvolum er den begrensende faktor for maksimalt oksygenopptak hos de aller fleste. Helgerud et al [29] viste i en studie med friske

personer at det er kun ved høyintensitetstrening at vi kan forvente økt slagvolum.

Vi har data fra helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) som viser at personer med hjerteinfarkt og/eller angina pectoris lever lenger om de er fysisk aktive [30]. Denne studien viste at trening bare én gang i uka var forbundet med redusert dødelighet. Hyppigere trening var forbundet med større reduksjon, men den største forskjellen var mellom ingen og litt trening. Også i denne studien så vi større effekter forbundet med høy enn lav treningsintensitet (se figur 2).

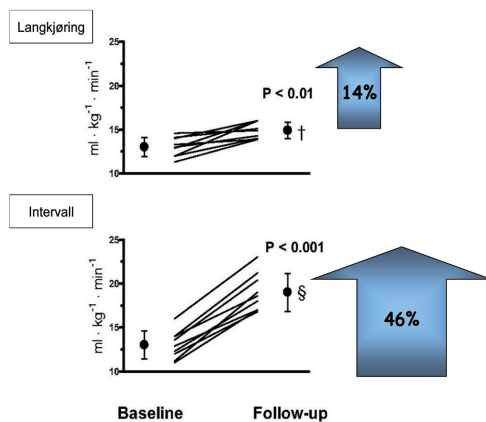


Figur 2. Sammenhengen mellom treningsintensitet og relativ risiko for død av alle årsaker hos menn og kvinner. Fra Moholdt et al 2008 [30].

## Hjertesviktpasienter

De fleste treningsstudier på hjertesviktpasienter er gjennomført på pasienter med dominerende systolisk dysfunksjon i NYHA-klasse I-III. Det finnes liten dokumentasjon når det gjelder trening av pasienter i NYHA-klasse IV og pasienter med utelukkende diastolisk dysfunksjon [31, 32]. Effektene av trening synes ikke å være avhengig av hjertesvikts etiologi eller alvorlighetsgrad målt som  $VO_{2max}$  eller ejectionfraksjon (EF) [8, 33]. I treningsstudiene som er gjort så langt, er det stor variasjon mellom intensitet, varighet, frekvens og treningsmodell. Mange studier viser at trening med moderat intensitet og varighet har fordelaktige effekter hos pasienter med kronisk hjertesvikt [34-38] reflektert som bedret arbeidskapasitet og redusert NYHA-klassifisering. Studier med høy treningsintensitet viser imidlertid betydelig større kardiovaskulære tilpasninger også i pa-

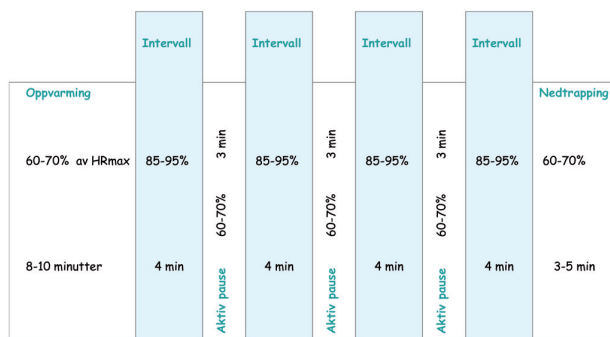
sienter med hjertesvikt [35, 39, 40]. Wisløff et al [14] sammenlignet kardiovaskulære effekter av aerob intervalltrening med kontinuerlig trening med moderat intensitet (70 % av maksimal hjertefrekvens) blant pasienter med post-infarkt hjertesvikt (NYHA I-III). Intervallgruppen hadde langt større effekter på  $VO_{2max}$  (se figur 3) og hjerte-, skjelettmuskel- og blodårefunksjon enn moderatgruppen. Alle pasientene var optimalt medisinert med betablokkere og ACE-hemmere [14].



Figur 3. Endring i  $VO_{2peak}$  etter 12 uker langkjøring versus intervalltrening av hjertesviktpasienter. Fra Wisløff et al 2007 [14].

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 hvor man studerer sikkerhetsaspektet ved å trene på høy intensitet før man på generell basis kan anbefale denne type trening til hjertesviktpasienter.

Videre har vi nettopp avsluttet en studie på pasienter med metabolsk syndrom hvor intervalltrening også her kom bedre ut når det gjelder maksimalt oksygenopptak og kardiovaskulær helse [13]. Studier med intervalltrening av blodtrykkspasienter, infarktpasienter og bypass-opererte er underveis, og vi håper at disse blir publisert i løpet av året. Basert på disse studiene mener vi å ha solid grunn til å anbefale bruk av intervalltrening for pasienter med stabil hjerte/karsykdom og hos personer som står i fare for å utvikle slik sykdom.



Figur 4. Intervalltrening 4 x 4 minutter.

## Praktisk gjennomføring av trening

### Utholdenhetstrening, intensitet, frekvens og varighet

Vi beskriver her intervalltreningens modellen som vi har brukt i studiene våre (se figur 4). Anbefalte aktiviteter er gange/løping, skigåing, sykling, svømming eller andre aktiviteter med bruk av store muskelgrupper. Treningen starter alltid med god oppvarming. Intensiteten i intervalldragene er på 85-95 % av maksimal hjertefrekvens. Dette tilsvarer at man blir kraftig andpusten, men uten at man får veldig vondt i muskulaturen pga. melkesyre. De aktive pausene på tre minutter mellom hvert drag gjør at melkesyra som blir produsert i draget, forbrennes effektivt.

En slik økt tar bare en drøy halvtime. To økter i uka bør være overkommelig for de fleste. Vi opplever at mange blir motivert av denne treninga siden de får en merkbar bedring i kondisjonen. En vanlig ”bivirkning” er at de begynner å gå turer i skog og mark i tillegg til intervalltreningen. Vi mener at et slikt råd ikke dreper lysten til å trene hos pasientene, men derimot gjør at de holder seg fysisk aktive lengre enn om de skal begynne å trene hver eneste dag. Selv om vi anbefaler intervalltrening for hjertepasienter, vil vi gjerne også formidle at all aktivitet er bedre enn ingenting.

### Styrketrening

Det er relativt nytt at hjertesviktpasienter anbefales å trene styrke, og antallet studier på denne typen trening er derfor begrenset. I den grad gjeldende retningslinjer for styrketrening av hjertepasienter sier noe om intensitet på trenin-

gen, er de fortsatt svært konservative [1, 41-43]. Dette innebærer at for pasienter som har redusert muskelstyrke, vil mange av dagliglivets aktiviteter gi større belastninger enn den anbefalte intensiteten på treningen [44]. Hvis pasienten har svært lav fysisk kapasitet, kan det i enkelte tilfeller være nødvendig å starte med styrketrening for at pasienten skal klare å drive utholdenhetstrening. Det er vist at trening i form av for eksempel beinpress med en belastning svarende til 60-80 % av maksimum ikke gir større påvirkning

på hemodynamiske variabler (puls, systolisk blodtrykk, ejsjonsfraksjon, minuttvolum, venstre ventrikkels endediastolisk volum) enn testing på tredemølle eller sykkel. Det er heller ikke funnet noen negativ effekt på funksjonen til venstre hjertekammer [45, 46]. Til tross for restriktive retningslinjer for styrketrening hos hjertesviktpasienter, er det blitt gjort noen få studier med høyere intensitet. En studie inkluderte kvinner over 65 år som trente tre ganger i uka i 10 uker på en intensitet tilsvarende 80 % av deres maksimum [47]. I gjennomsnitt økte disse kvinnene muskelstyrken med 43 % og muskulær utholdenhet med nærmere 300 %, noe som vil være av stor praktisk betydning i dagliglivet.

Styrketrening bør gjennomføres 2-3 ganger i uka og 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 enn antall sett [41]. Øvelsene bør velges ut i fra pasientens behov for styrke, men bør generelt bestå av øvelser for strekkapparatet i beina, mage, rygg og overkropp.

### Interaksjoner med legemidler

Hos pasienter som behandles med betablokkere, vil maksimal hjertefrekvens og myokardkontraktilitet være nedsatt. En viss lokal tretthet kan forekomme ved trening, spesielt i beinmuskulaturen. Grunnen til dette er redusert dilatasjon av muskulære arterier under arbeid. Kondisjons-trening gir like stor økning i oksygenoptak for pasienter med og uten betablokkere [48]. Intensitet i treningen regnes ut fra høyeste målte hjertefrekvens mens pasienten står på normal betablokkerdose [49].

ACE-hemmere har moderat effekt på arbeidskapasiteten. Hjerterminuttvolumet øker og fyllingstrykket til venstre hjertekammer reduseres ved arbeid [50]. 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 før, under og etter trening. Det samme gjelder for pasienter som står på diuretika. Toleransen for arytmier reduseres normalt ved hypoglykemi og/eller dehydrering. Digitalisbehandling har lite å si for maksimal hjerterefrekvens og for anbefalinger om treningssone.

### Kontraindikasjoner for trening og risiko

Absolutte kontraindikasjoner i forbindelse med trening er alvorlige hjerterytmeforstyrrelser (som for eksempel ventrikulære takykardier, to-talt atrioventrikulært blokk), alvorlige klaffefeil, utilstrekkelig kontrollert hypertoni eller diabetes og pågående infeksjon med allmennpåvirkning. Ved symptomer eller tegn på ustabil koronarsykdom skal pasienten legges inn på sykehus. Hos hjertesviktpasienter er det i tillegg kontraindisert med trening ved forverring i arbeidskapasitet eller økende dyspné i hvile eller ved anstrengelse de siste 3-5 dager, betydelig iskemi ved lav belastning (< 50W), hjerteinfarkt de siste to uker eller nylig oppdaget atrieflimmer.

Relative kontraindikasjoner er reduksjon i systolisk blodtrykk under testing eller trening. For hjertesviktpasienter er relative kontraindikasjoner  $\geq 1,8$  kg økning i kroppsvekt de siste 1-3 dager, NYHA-klasse IV og hvilepuls (liggende)  $\geq 100$ .

Det er en viss økning i risiko for plutselig hjertedød eller hjerteinfarkt *under og like etter* trening. Denne risikoen oppveies av den beskyttende effekten av trening *over tid* [51]. Forekomsten av kardiiovaskulære hendelser under overvåket fysisk trening er lav og varierer mellom 1/50 000 til 1/120 000 persontimer trening for ikke-fatale hjertehendelser og 2/1 500 000 persontimer trening for dødsfall [52]. Sikkerheten knyttet til intervalltrening av disse pasientene er det imidlertid for tidlig å si noe om. Så langt har vi i våre studier gjennomført litt over 2800 intervalløkter av hjertepasienter uten noen hendelser.

### Referanser

1. Myers, J. Principles of exercise prescription for patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2008;13:61-8.
2. Balady, G.J., et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007;115:2675-82.
3. Borjesson, M., et al. ESC Study Group of Sports Cardiology: recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports for patients with ischaemic heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:137-49.
4. Myers, J., 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.
5. Kavanagh, T., et al. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2139-43.
6. Keteyian, S.J., et al. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2008;156:292-300.
7. Taylor, R.S., et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682-92.
8. Piepoli, M.F., et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189.
9. Wenger, H.A. and Bell, G.J. The interactions of intensity, frequency and duration of exercise training in altering cardiorespiratory fitness. *Sports Med* 1986;3:346-56.
10. Swain, D.P. and Franklin B.A. Comparison of cardioprotective benefits of vigorous versus moderate intensity aerobic exercise. *Am J Cardiol* 2006;97:141-7.
11. Rognmo, O., et al. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:216-22.
12. Slordahl, S.A., et al. Effective training for patients with intermittent claudication. *Scand Cardiovasc J* 2005;39:244-9.



13. Tjonna, A.E., et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation* 2008;118:346-54.
14. Wisloff, U., 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.
15. Åstrand, P-O. and Rodahl K. Textbook of work physiology: physiological bases of exercise. 2003, Champaign, Ill.: Human Kinetics. V, 648 s.
16. Vella, C.A. and Robergs R.A. A review of the stroke volume response to upright exercise in healthy subjects. *Br J Sports Med* 2005;39:190-5.
17. Wisloff, U., et al. Intensity-controlled treadmill running in rats:  $VO_{2max}$  and cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H1301-10.
18. Kemi, O.J., et al. Intensity-controlled treadmill running in mice: cardiac and skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol* 2002;93:1301-9.
19. Myers, J., et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793-801.
20. Koch, L.G. and Britton S.L. Artificial selection for intrinsic aerobic endurance running capacity in rats. *Physiol Genomics* 2001;5:45-52.
21. WHO, Report of a WHO consultation: definition of the metabolic syndrome, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus., ed. D.o.N.D.S. World Health Organisation. 1999, Geneva: World Health Organisation, Department of Noncommunicable Disease Surveillance.
22. Wisloff, U., et al. Cardiovascular risk factors emerge after artificial selection for low aerobic capacity. *Science* 2005;307:418-20.
23. Haram, P.M., et al. Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats artificially selected for low aerobic capacity. *Cardiovasc Res* 2009;81:723-732.
24. Wisloff, U., et al. Increased contractility and calcium sensitivity in cardiac myocytes isolated from endurance trained rats. *Cardiovasc Res* 2001;50:495-508.
25. Wisloff, U., et al. Aerobic exercise reduces cardiomyocyte hypertrophy and increases contractility,  $Ca^{2+}$  sensitivity and SERCA-2 in rat after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2002;54:162-74.
26. Kemi, O.J., et al. Aerobic fitness is associated with cardiomyocyte contractile capacity and endothelial function in exercise training and de-training. *Circulation* 2004;109:2897-904.
27. Kemi, O.J., et al. Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovasc Res* 2005;67:161-72.
28. Hambrecht, R., et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109:1371-8.
29. Helgerud, J., et al. Aerobic high-intensity intervals improve  $VO_{2max}$  more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:665-71.
30. Moholdt, T., et al. Physical activity and mortality in men and women with coronary heart disease: a prospective population-based cohort study in Norway (the HUNT study). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:639-45.
31. Rees, K., et al. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (3):CD003331.
32. van Tol, B.A., et al. 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.
33. Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001;22:125-35.
34. Belardinelli, R., et al. 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.
35. Dubach, 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.
36. Coats, A.J., et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992;85:2119-31.
37. Belardinelli, R., et al. 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.
38. Dubach, 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.

39. Hambrecht, R., 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.
40. Giannuzzi, P., et al. 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.
41. Bjarnason-Wehrens, B., et al. 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.
42. Braith, R.W. and Beck D.T. Resistance exercise: training adaptations and developing a safe exercise prescription. *Heart Fail Rev* 2008;13:69-79.
43. Delagardelle, C. and Feiereisen P. Strength training for patients with chronic heart failure. *Eura Medicophys* 2005;41:57-65.
44. Adams, J., et al. A new paradigm for post-cardiac event resistance exercise guidelines. *Am J Cardiol* 2006;97:281-6.
45. McKelvie, R.S., et al. Comparison of hemodynamic responses to cycling and resistance exercise in congestive heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;76:977-9.
46. Meyer, K., et al. Hemodynamic responses during leg press exercise in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:1537-43.
47. Pu, C.T., et al. Randomized trial of progressive resistance training to counteract the myopathy of chronic heart failure. *J Appl Physiol* 2001;90:2341-50.
48. Gordon, N.F. and Duncan J.J. Effect of beta-blockers on exercise physiology: implications for exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:668-76.
49. Swedberg, K. Exercise testing in heart failure. A critical review. *Drugs* 1994;47 Suppl 4:14-24.
50. Kjekshus, J., Swedberg, K. and Snapinn S. Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure. *CONSENSUS Trial Group. Am J Cardiol* 1992;69:103-7.
51. Thompson, P.D., et al. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007;115:2358-68.
52. Wenger, N.K. Current status of cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1619-31.