

13. Hjertesvigt

Konklusion og træningstype

Der er høj grad af evidens for, at fysisk træning af mere end 6 måneders varighed nedsætter både totale og hjertespecifikke antal hospitalsindlægger. Der er ligeledes stærk evidens for en positiv effekt på livskvalitet. I studier med op til 1 års opfølgning er der ikke effekt på mortalitet, mens der er fundet en tendens mod nedsat dødelighed i studier med længere tids opfølgning.

Træning foreslås til alle personer med hjertesvigt i New York Heart Association (NYHA) funktionsklasse II-III, som er i optimal medicinsk behandling og velkompenserede gennem tre uger. Generelt anbefales ikke træning af personer i NYHA IV, dvs. personer med åndenød i hvile. Alle personer med hjertesvigt bør vurderes af en kardiolog inden initiering af et træningsprogram. Af sikkerhedsmæssige grunde og for at fastlægge individuel arbejdskapacitet, bør træningen forudgås af en symptomlimiteret arbejdstest. Af sikkerhedsmæssige grunde skal træningen initialt være superviseret.

Der anbefales fortrinsvis gradueret aerob træning, hvor intensiteten og varigheden af træningsgangene gradvist øges, alternativt intervaltræning eller sekventiel dynamisk/styrketræning af små muskelgrupper.

Baggrund

Hjertesvigt er en tilstand, hvor hjertets pumpeevne ikke kan opfylde de metaboliske krav fra de perifere væv (1). Hjertesvigt med reduceret systolisk funktion af venstre ventrikel er en tilstand med tegn på væskeretention, åndenød eller træthæd, i hvile eller under anstrengelse, og med objektive tegn på reduceret systolisk funktion af venstre ventrikel i hvile, oftest påvist ved ekkokardiografi. Se rapport fra Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) 2008 (2).

Asymptomatisk venstre ventrikeldysfunktion er ofte forløber for dette syndrom. Symptomerne varierer fra ganske let funktionsbegrænsning til svære invaliderende symptomer. Hjertesvigt inddeles i venstresidigt hjertesvigt med reduceret pumpefunktion, venstresidigt hjertesvigt med bevaret pumpefunktion, og højresidigt hjertesvigt.

Hjerteinsufficiens er ofte forårsaget af iskæmisk sygdom, men kan også være forårsaget af fx hypertension eller hjerteklapfejl (1). Det skønnes, at der i Danmark er 60.000 personer med kronisk hjertesvigt og et lignende antal med nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel uden klinisk hjertesvigt. Årligt er der ca. 11.000 indlæggelser for hjertesvigt i Danmark, og på trods af forbedrede behandlingstilbud til disse patienter er 1 års mortaliteten omkring 20 %, efter at diagnosen er stillet, og den mediane overlevelse 4-5 år. Det skønnes, at den årlige incidens af hjertesvigt er 1,0-1,5 ‰, svarende til 5.000-7.500 personer årligt i Danmark.

Høj fitness og fysisk aktivitet ud over anbefalingerne er associeret med nedsat risiko for udvikling af hjertesvigt (3;4). Maksimal iltoptagelse ($VO_2\text{max}$) er reduceret hos personer med hjerteinsufficiens (5-7). Dette er bl.a. forårsaget af hjertets reducerede pumpefunktion samt af perifere forhold i muskulaturen (5;8;9). Hos den hjerteinsufficiente patient ses hyppigt muskelatrofi, hurtig udtrætning og nedsat muskelstyrke (10-12). Hjerteinsufficiente personer er præget af defekter i renin-angiotensin-systemet, forhøjede værdier af cytokiner, bl.a. tumor- nekrotiserende faktor (TNF) (13), forhøjet noradrenalin (14), samt insulinresistens (15). Disse metaboliske forhold kan alle være af betydning for udviklingen af muskelatrofi ved hjerteinsufficiens (12), om end man ikke har fundet en direkte sammenhæng mellem $VO_2\text{max}$ og noradrenalin (16). Den hjerteinsufficiente patient er således præget af både dårlig kondition, dårlig muskelstyrke og muskelatrofi.

Hjertepatientens karakteristiske træthed er formentlig relateret til den svækkede fysiske formåen. Mens der i 1970'erne var konsensus om at fraråde fysisk aktivitet og tilråde sengeleje for personer med alle stadier af hjerteinsufficiens (17), er der nu konsensus om det modsatte (5). Se også Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje (18).

Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Effekten af fysisk træning hos personer med hjerteinsufficiens er vurderet i flere metaanalyser (19-25). Der er samstemmende fundet evidens for en gavnlig effekt af at træne personer med hjerteinsufficiens. Der er sikker effekt på hjerteinsufficiensrelaterede hospitalsindlæggelser, fysisk funktion og livskvalitet. Studierne er udført på stabile personer i NYHA-klasse II-III, og de fleste studier ekskluderer personer med konkurrerende sygdomme, fx diabetes eller kronisk obstruktiv lungesygdom.

Et Cochrane review fra 2010 (20) vurderede effekten af fysisk træning hos personer med venstresidigt hjertesvigt. Analysen identificerede 19 randomiserede, kontrollerede studier, der sammenlignede træning i mindst 6 måneder med en

kontrolgruppe, der ikke trænede. De 19 studier inkluderede i alt 3.647 personer, de fleste var mænd, og i NYHA-klasse II-III med en venstresidig ejection fraction på mindre end 40 %. I modsætning til flere tidligere metaanalyser, baseret på færre studier, var der ingen signifikant forskel mellem træningsgruppe og kontrolgruppe på dødelighed/mortalitet. Der var en insignifikant effekt af samme størrelsesorden som i tidligere studier. Hjertheinsufficiensrelaterede indlæggelser var signifikant lavere i træningsgruppen (RR: 0,72, 95 % CI: 0,52-0,99). Der kunne herudover konstateres en klar forøgelse i livskvalitet (SDM: -0,63, 95 % CI: -0,80,-,0,37) i træningsgruppen (20).

Et Cochrane review fra 2014 (26) opdaterede det tidligere Cochrane review fra 2010 (20) og havde fokus på mortalitet, indlæggelser, sygelighed og livskvalitet. Studiet inkluderede i modsætning til tidligere både personer med venstresidigt og højresidigt hjertesvigt, hvor personerne var mindst 18 år. Randomiserede kontrollerede træningsstudier af mindst seks måneders varighed blev inkluderet og sammenlignet med en kontrolgruppe. Metaanalysen inkluderede 33 studier med 4.740 personer med hjertesvigt, primært venstresidigt, NYHA-klasse II og III. For træningsstudier med op til 1 års varighed var der ikke effekt på mortalitet (25 forsøg, 1871 personer: risk ratio (RR) 0,93; 95 % CI: 0,69-1,27. Der var en trend mod reduceret mortalitet i studier med mere end 1 års opfølgning (6 studier, 2845 personer: RR: 0,88; 95 % CI: 0,75-1,02).

Fysisk træning reducerede totale indlæggelser (15 forsøg, 1.328 personer: RR: 0,75; 95 % CI: 0,62-0,92) og hjertesvigtsspecifikke indlæggelser (12 forsøg, 1.036 personer: RR: 0,61; 95 % CI: 0,46-0,80). Fysisk træning gav signifikant bedre livskvalitet. To studier inkluderede sundhedsøkonomiske analyser og fandt, at rehabilitering med fysisk træning var kosteffektivt, hvad angår quality-adjusted life years (QALYs).

Flere studier viser, at personer med hjertesvigt, der træner, opnår fremgang i kondition og gangdistance (24;27). To metaanalyser konkluderer, at klinisk stabile personer med hjertesvigt tolererer aerob træning ved høj intensitet, og at denne træningsform har større effekt på fitness end træning ved moderate intensiteter (28;29). Der er god erfaring med aerob træning i form af fx cykling, gang og jogging. Der er især god erfaring med indendørs ergometercykeltræning. Der er ligeledes god effekt af intervaltræning på ergometercykel. Fx har intervaltræning med 30 sekunders aktivitet ved 50 % af VO_2 max med 60 sekunders pause givet en stigning i VO_2 max på 20 % i løbet af 3 uger (5;30), hvilket svarer til det, man har opnået i andre studier med kontinuerlig træning af længere varighed (31-36). Der er rapporteret om gode træningsresultater af træning ved intensiteter på mellem 40-80 % af VO_2 max (31-36). Varighed af træningsgangene har været mellem 10

og 60 min., udført 3-7 gange om ugen (5;30-34;36). Der ses forbedring af konditionen allerede efter 3 uger, men plateau nås normalt efter 16-26 uger (5;36).

Et randomiseret, kontrolleret studie fra 2004 studerede effekten af progressiv gangtræning i hjemmet (n=42 deltagere) versus normal daglig aktivitet (n=37 deltagere) og fandt positiv effekt på gangdistancen (p=0,001) (37).

Styrketræning:

Der er kun få studier, der vurderer effekten af styrketræning alene. 16 ældre kvinder (+65 år) med hjertheinsufficiens (NYHA klasse I-III) blev randomiseret til 10 ugers styrketræning eller 10 ugers kontrolgruppe med strækøvelser. Træningen forbedrede ikke blot muskelstyrke og muskelmasse, men også udholdenhed (38). Et andet studie inkluderede patienter med hjertheinsufficiens (NYHA-klasse II-III) og fandt, at 5 måneders styrketræning øgede muskelstyrken og forbedrede den anaerobe tærskel (39).

Lokal muskeltræning:

Baggrunden for lokal muskeltræning er, 1) at man ved at revertere de perifere abnormaliteter i musklen kan beskytte hjertet (40;41), og 2) at sekventiel dynamisk træning af små muskelgrupper kan inducere betydelig træningsadaptation med minimalt cirkulatorisk stress (41). Det er principielt en fordel, at man hos patienter med dårligt hjerte kan træne en enkelt muskelgruppe med høj intensitet med kun moderat belastning af den kardiale kapacitet. Den positive effekt af at træne hjerterpatienter er som sagt i høj grad medieret af perifer muskel adaptation (40;41), og ved at træne forskellige mindre muskelgrupper på skift i stedet for at træne mange muskler på én gang kan der opnås træningsmæssige fordele. Der er gennemført en række studier (42-46), som har vurderet effekten af blandet aerob træning og styrketræning af forskellige mindre muskelgrupper på skift. Der er tale om en form for cirkeltræning, men med en større aerob komponent, end man normalt forbinder med cirkeltræning. Der er vist forbedring af sekventiel træning af små muskelgrupper, ikke blot på lokal muskelstyrke og udholdenhed, men også på VO_2 max samt livskvalitet.

Mulige mekanismer

Træningen øger myokardiets funktion vurderet ved det maksimale minutvolumen (5;31;47-49), øger systemisk arteriel komplians (50;51), øger slagvolumen (51), modvirker kardiomegali (51), inducerer hensigtsmæssige ændringer i den arbejdende muskel (5;32;47;52) og øger den anaerobe tærskel (5;30;32;47;53;54). Træning reducerer de sympatiske og renin-angiotensin systemer (5;31;55;56). Træning inducerer endvidere muskelcytokrom C-oxidase-aktivitet, som fører til

reduceret lokal ekspresion af proinflammatoriske cytokiner og inducerbar nitrat-oxid-syntase (iNOS) samt øgning af lokal insulin-like growth factor (IGF-1) (57). Dermed vil træning kunne hæmme de kataboliske processer i den hjerteinsufficiente patient og modvirke muskelatrofi. Træning nedsætter koncentrationen af cirkulerende TNF receptor-1 og -2 (58), TNF og FAS-L (59) samt mængden af cirkulerende adhæsionsmolekyler (60) hos patienter med hjerteinsufficiens.

Fysisk træning hæmmer ekspresionen af cytokiner i skeletmuskulaturen (61) og i blodet (62).

Kontraindikationer

Patienter, der har angina pectoris, bør træne til niveauet lige under den iskæmiske tærskel. Patienterne bør informeres om, at hjertesmerter eller andet ubehag ikke skal "arbejdes væk", men at symptomerne er et signal om at sætte tempoet ned eller holde en pause.

Kontraindikationer følger i øvrigt Dansk Cardiologisk Selskab (63):

- >1.8 kg vægtøgning over 1-3 dage
- Fald i systolisk BT ved belastning (arbejdstest)
- NYHA IV
- Kompleks ventrikulær arytmi i hvile eller ved belastning (arbejdstest)
- Hjerterefrekvens i hvile >100

Absolutte kontraindikationer:

- Forværring i funktionsdyspnø eller nyopstået hviledyspnø over 3-5 dage
- Signifikant iskæmi ved lav belastning (<2 METS eller 50W)
- Akut sygdom eller feber
- Nylig thromboemboli
- Aktiv perikarditis eller myokarditis
- Moderat/svær aortastenose
- Operationskrævende klapinsufficiens
- AMI inden for 3 uger
- Nyopstået atrieflimmer

Referenceliste

- 1 Braunwald E, Libby P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
- 2 Overgaard Andersen U, Prescott E, Zwisler AD, Rasmussen H. Hjerterehabilitering, arbejdsgruppe under DCS. 2010.
- 3 Pandey A, Garg S, Khunger M, Darden D, Ayers C, Kumbhani DJ, et al. Dose-Response Relationship Between Physical Activity and Risk of Heart Failure: A Meta-Analysis. *Circulation* 2015 Nov 10;132(19):1786-94.
- 4 Echouffo-Tcheugui JB, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Association of Physical Activity or Fitness With Incident Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Heart Fail* 2015 Sep;8(5):853-61.
- 5 Working Group Report. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001 Jan;22(2):125-35.
- 6 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 Oct;80(4):769-81.
- 7 Cohen-Solal A, Chabernaud JM, Gourgon R. Comparison of oxygen uptake during bicycle exercise in patients with chronic heart failure and in normal subjects. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:80-5.
- 8 Massie BM, Conway M, Rajagopalan B, Yonge R, Frostick S, Ledingham J, et al. Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure. Evidence for abnormalities unrelated to blood flow. *Circulation* 1988 Aug;78(2):320-6.
- 9 Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 1990 Feb;81(2):518-27.
- 10 Harrington D, Anker SD, Chua TP, Webb-Peploe KM, Ponikowski PP, Poole-Wilson PA, et al. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997 Dec;30(7):1758-64.
- 11 Wilson JR, Mancini DM, Dunkman WB. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1993 Feb;87(2):470-5.
- 12 Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997 Jul 15;96(2):526-34.
- 13 Bradham WS, Moe G, Wendt KA, Scott AA, Konig A, Romanova M, et al. TNF- α and myocardial matrix metalloproteinases in heart failure: relationship to LV remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 Apr;282(4):H1288-H1295.

- 14 Jewitt DE, Reid D, Thomas M, Mercer CJ, Valori C, Shillingford JP. Free noradrenaline and adrenaline excretion in relation to the development of cardiac arrhythmias and heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1969 Mar 29;1(7596):635-41.
- 15 Paolisso G, De Riu S, Marrazzo G, Verza M, Varricchio M, D'Onofrio F. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic congestive heart failure. *Metabolism* 1991 Sep;40(9):972-7.
- 16 Notarius CF, Azevedo ER, Parker JD, Floras JS. Peak oxygen uptake is not determined by cardiac noradrenaline spillover in heart failure. *Eur Heart J* 2002 May;23(10):800-5.
- 17 McDonald CD, Burch GE, Walsh JJ. Prolonged bed rest in the treatment of idiopathic cardiomyopathy. *Am J Med* 1972 Jan;52(1):41-50.
- 18 National klinisk retningslinje for hjerterehabilitering. Sundhedsstyrelsen; 2015.
- 19 Lloyd-Williams F, Mair FS, Leitner M. Exercise training and heart failure: a systematic review of current evidence. *Br J Gen Pract* 2002 Jan;52(474):47-55.
- 20 Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S, et al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2010 Jul;12(7):706-15.
- 21 Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S, et al. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Apr 14;(4):CD003331.
- 22 Hwang R, Marwick T. Efficacy of home-based exercise programmes for people with chronic heart failure: a meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009 Oct;16(5):527-35.
- 23 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 Jun;19:49(24):2329-36.
- 24 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 Dec;8(8):841-50.
- 25 Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004 Jan 24;328(7433):189.
- 26 Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Apr 27;4:CD003331.
- 27 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 Jun;115(24):3086-94.
- 28 Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, McNeely M, Taylor DA, Clark AM. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol* 2013 May 15;111(10):1466-9.

- 29 Ismail H, McFarlane JR, Nojournian AH, Dieberg G, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2013 Dec;1(6):514-22.
- 30 Meyer K, Schwaibold M, Westbrook S, Beneke R, Hajric R, Gornandt L, et al. Effects of short-term exercise training and activity restriction on functional capacity in patients with severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996 Nov 1;78(9):1017-22.
- 31 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 Jun;85(6):2119-31.
- 32 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 May;25(6):1239-49.
- 33 Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, Barstow TJ, Purcaro A. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995 Oct;26(4):975-82.
- 34 Keteyian SJ, Levine AB, Brawner CA, Kataoka T, Rogers FJ, Schairer JR, et al. Exercise training in patients with heart failure. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996 Jun 15;124(12):1051-7.
- 35 Belardinelli R, Georgiou D, Ginzton L, Cianci G, Purcaro A. Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1998 Feb 17;97(6):553-61.
- 36 Kavanagh T, Myers MG, Baigrie RS, Mertens DJ, Sawyer P, Shephard RJ. Quality of life and cardiorespiratory function in chronic heart failure: effects of 12 months' aerobic training. *Heart* 1996 Jul;76(1):42-9.
- 37 Corvera-Tindel T, Doering LV, Woo MA, Khan S, Dracup K. Effects of a home walking exercise program on functional status and symptoms in heart failure. *Am Heart J* 2004 Feb;147(2):339-46.
- 38 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 Jun;90(6):2341-50.
- 39 Cider A, Tygesson H, Hedberg M, Seligman L, Wennerblom B, Sunnerhagen KS. Peripheral muscle training in patients with clinical signs of heart failure. *Scand J Rehabil Med* 1997 Jun;29(2):121-7.
- 40 Minotti JR, Massie BM. Exercise training in heart failure patients. Does reversing the peripheral abnormalities protect the heart? *Circulation* 1992 Jun;85(6):2323-5.
- 41 Gaffney FA, Grimby G, Danneskiold-Samsøe B, Halskov O. Adaptation to peripheral muscle training. *Scand J Rehabil Med* 1981;13(1):11-6.
- 42 Tyni-Lenne R, Dencker K, Gordon A, Jansson E, Sylven C. Comprehensive local muscle training increases aerobic working capacity and quality of life and decreases neurohormonal activation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001 Jan;3(1):47-52.

- 43 Tyni-Lenne R, Gordon A, Jensen-Urstad M, Dencker K, Jansson E, Sylven C. Aerobic training involving a minor muscle mass shows greater efficiency than training involving a major muscle mass in chronic heart failure patients. *J Card Fail* 1999 Dec;5(4):300-7.
- 44 Gordon A, Tyni-Lenne R, Jansson E, Jensen-Urstad M, Kaijser L. Beneficial effects of exercise training in heart failure patients with low cardiac output response to exercise – a comparison of two training models. *J Intern Med* 1999 Aug;246(2):175-82.
- 45 Gordon A, Tyni-Lenne R, Persson H, Kaijser L, Hultman E, Sylven C. Markedly improved skeletal muscle function with local muscle training in patients with chronic heart failure. *Clin Cardiol* 1996 Jul;19(7):568-74.
- 46 Magnusson G, Kaijser L, Sylven C, Karlberg KE, Isberg B, Saltin B. Peak skeletal muscle perfusion is maintained in patients with chronic heart failure when only a small muscle mass is exercised. *Cardiovasc Res* 1997 Feb;33(2):297-306.
- 47 Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988 Sep;78(3):506-15.
- 48 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 Jun;29(7):1591-8.
- 49 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 Mar 1;29(3):597-603.
- 50 Parnell MM, Holst DP, Kaye DM. Exercise training increases arterial compliance in patients with congestive heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2002 Jan;102(1):1-7.
- 51 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 Jun 21;283(23):3095-101.
- 52 Adamopoulos S, Coats AJ, Brunotte F, Arnolda L, Meyer T, Thompson CH, et al. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993 Apr;21(5):1101-6.
- 53 Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. *Circulation* 1989 Feb;79(2):324-9.
- 54 Kiilavuori K, Sovijarvi A, Naveri H, Ikonen T, Leinonen H. Effect of physical training on exercise capacity and gas exchange in patients with chronic heart failure. *Chest* 1996 Oct;110(4):985-91.
- 55 Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P. Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet* 1990 Jan 13;335(8681):63-6.
- 56 Kiilavuori K, Toivonen L, Naveri H, Leinonen H. Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur Heart J* 1995 Apr;16(4):490-5.

- 57 Schulze PC, Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Chronic heart failure and skeletal muscle catabolism: effects of exercise training. *Int J Cardiol* 2002 Sep;85(1):141-9.
- 58 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 Dec;23(23):1854-60.
- 59 Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D, Kroupis C, Georgiadis M, Karavolias 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 Feb;20;39(4):653-63.
- 60 Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, Georgiadis M, Karatzas D, Karavolias G, et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001 May;22(9):791-7.
- 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 Sep 3;42(5):861-8.
- 62 LeMaitre JP, Harris S, Fox KA, Denvir M. Change in circulating cytokines after 2 forms of exercise training in chronic stable heart failure. *Am Heart J* 2004 Jan;147(1):100-5.
- 63 Fysisk træning ved iskæmisk hjertesygdom og kronisk hjerteinsufficiens. Dansk Cardiologisk Selskab 2008.