

## Физические тренировки больных с хронической сердечной недостаточностью

А.В. Снытникова\*, Д.А. Андреев, А.А. Долецкий, А.В. Свет, А.В. Чаплыгин

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова Росздрава, Клиника кардиологии. Москва, Российская Федерация

### Physical training in patients with chronic heart failure

A.V. Snytnikova\*, D.A. Andreev, A.A. Doletsky, A.V. Svet, A.V. Chaplygin

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Cardiology Clinic. Moscow, Russia

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) проявляется неспособностью сердца обеспечить адекватный кровоток в органах и тканях. Один из наиболее значимых симптомов ХСН – снижение переносимости физических нагрузок (ФН), обусловленное нарушениями центральной гемодинамики и различными периферическими механизмами. Физические тренировки (ФТ) повышают толерантность к ФН, улучшают качество жизни и прогноз у больных с ХСН. В условиях доказанной эффективности ФТ при ХСН, в настоящее время существуют различные подходы к методам их проведения, в частности, используют два типа тренировок – с постоянной интенсивностью ФН и интервальные ФН. В этом обзоре литературы суммированы данные о механизмах снижения переносимости ФН при ХСН и эффектах ФТ у таких больных, рассматриваются аспекты методологии: сроки начала после эпизода декомпенсации, продолжительность, интенсивность ФТ.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, кардиологическая реабилитация, физические нагрузки, интервальные тренировки.

Chronic heart failure (CHF) manifests in heart insufficiency and inadequate blood flow in various organs and tissues. One of the most important CHF symptoms is reduced physical stress (PS) tolerability, due to impaired central hemodynamics and various peripheral mechanisms. Physical training (PT) improves PS tolerability, quality of life and prognosis in CHF patients. While PT effectiveness in CHF has been proved, there are various approaches to PT methodology. In particular, two types of PT are used – PT with constant PS intensity and interval PT. This literature review summarizes the evidence on the mechanisms of PS tolerability in CHF and PT effects in these patients. PT methodology (start time after decompensation, length, and intensity) is also discussed.

**Key words:** Chronic heart failure, cardiologic rehabilitation, physical stress, interval training.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН – грозное заболевание, при котором сердце неспособно обеспечить адекватный кровоток в органах и тканях. Даже на фоне оптимальной медикаментозной терапии отмечается прогрессирование симптомов, наиболее значимым из которых является снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН), часто связанное не только с ограничением резервов сердечно-сосудистой системы, но и с развитием синдрома миопатии. Одним из важных аспектов ведения больных с ХСН в настоящее время является применение программ физической реабилитации.

Несмотря на доказанное положительное влияние физических тренировок (ФТ) на качество жизни (КЖ) и прогноз таких пациентов существуют различные подходы к выбору режимов ФН, сроков их начала после эпизода декомпенсации, интенсивности и продолжительности реабилитационных программ.

#### Механизмы, приводящие к снижению ТФН

Факторы, обуславливающие низкую ТФН при ХСН, можно подразделить на центральные, вызванные нарушениями сердечной гемодинамики, и периферические, связанные с нейрогу-

© Коллектив авторов, 2009  
e-mail: snytnikovann@mail.ru  
Тел.: (499) 248-78-77, 248-06-03

[Снытникова А.В. (\*контактное лицо) – аспирант кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ, Андреев Д.А. – профессор этой кафедры, Долецкий А.А. – врач-кардиолог кабинета кардиореабилитации клиники кардиологии, Свет А.В. – заведующий этим кабинетом, Чаплыгин А.В. – врач-кардиолог этого кабинета].

моральными изменениями, эндотелиальной дисфункцией (ЭД), синдромом миопатии и др.

#### Центральные факторы

К центральным факторам, вызывающим ограничение физической активности (ФА) при СН, прежде всего, относится снижение сердечного выброса (СВ). Возможность выполнения ФН определяется способностью увеличивать СВ для усиления перфузии работающих мышц. У больных ХСН на фоне ФН прирост СВ составляет < 50% от такового у здоровых людей, а увеличение ударного объема (УО) не превышает 50–65 мл ( $\geq 100$  мл у здоровых) [1]. Небольшой прирост СВ обусловлен незначительным увеличением УО, которое, в свою очередь, вызвано отсутствием резервов для увеличения конечного диастолического объема (КДО) левого желудочка (ЛЖ) и уменьшения его конечного систолического объема (КСО) [2]. Неспособность дальнейшего увеличения КДО объясняется тем фактом, что близкий к максимальному КДО достигается расширенным ЛЖ еще при работе в покое. Более полному опорожнению ЛЖ в систолу на фоне ФН помимо нарушения сократимости препятствуют снижение чувствительности  $\beta$ -адренорецепторов миокарда, повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), вызывающее активацию симпатической и ренин-ангиотензиновой систем (РАС), а также уменьшение способности периферических артерий к дилатации в ответ на ФН.

Между степенью снижения ТФН и уменьшением СВ на фоне нагрузки существует довольно сильная корреляция [2], эти изменения гемодинамики соответствуют более низкому пиковому потреблению кислорода ( $VO_{2peak}$ )<sup>1</sup> у пациентов с ХСН по сравнению со здоровыми людьми.

#### Периферические факторы

ТФН у пациентов с ХСН определяется в значительной степени периферическими механизмами. Это подтверждается слабой корреляцией между переносимостью ФН и систолической функцией ЛЖ в покое [3], а также несоответствием между быстрыми изменениями центральной гемодинамики на фоне фармакологической терапии и относительно медленным (недели, месяцы) улучшением переносимости нагрузок [4,5]. К периферическим факторам относятся нейрогуморальный дисбаланс, ЭД, изменения метаболизма скелетных мышц, патологическое перераспределение СВ, гиперактивация мышечного метаболизма.

*Нейрогуморальные дисбаланс.* Недостаточная перфузия мышц во время ФН при ХСН связана

с нарушением вазодилатации периферических сосудов. Снижение перфузии мышц приводит к чрезмерной симпатической стимуляции (следствием чего является вазоконстрикция), активации РАС и повышению уровня эндотелина [6]. Повышенное содержание натрия, вследствие активации РАС, может усиливать ригидность сосудистой стенки, что подтверждается утолщением базальной мембраны капилляров при ХСН [7].

*Эндотелиальная дисфункция.* Эндотелий сосудов вырабатывает вазоактивные вещества, которые играют важную роль в поддержании периферического сосудистого тонуса. К медиаторам, обеспечивающим дилатацию и констрикцию сосудов, относят оксид азота (NO), эндотелины и простагландины. Они высвобождаются из эндотелия в ответ на различные химические, фармакологические, механические воздействия, а также в ответ на ФН. Было показано, что высвобождение вазодилатора — NO, стимулируемое ФН у здоровых людей, снижено у пациентов с ХСН. Вследствие чего наблюдается уменьшение способности периферических сосудов к расширению, а значит и снижение перфузии тканей [8-10]. Нарушения эндотелий-зависимой дилатации сосудов коррелирует со степенью снижения ТФН и функциональным классом (ФК) СН по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) [11].

*Синдром миопатии.* Еще одним периферическим механизмом снижения ТФН при ХСН являются процессы в скелетных мышцах, обусловленные изменением соотношения мышечных волокон I и II типов и различными нарушениями метаболизма. На фоне СН в скелетных мышцах происходит уменьшение количества обладающих малой утомляемостью и способных к медленным, длительным тоническим сокращениям мышечных волокон I типа. Им свойственно высокое содержание в саркоплазме миоглобина, большее число митохондрий, высокая активность в них сукцинатдегидрогеназы и аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы) медленного типа. Количество способных к быстрым, сильным, но непродолжительным сокращениям мышечных волокон IIb типа, для которых характерно высокое содержание гликогена и активность фосфоорилазы и АТФ-азы быстрого типа, напротив, возрастает [12-14].

Изменения количества мышечных волокон I и II типов, в свою очередь, приводят к увеличению концентрации гликолитических ферментов и уменьшению концентрации окислительных ферментов [13]. В частности, снижаются концентрации митохондриальных ферментов (цитрат-

<sup>1</sup> Наиболее высокое потребление кислорода при максимально переносимой нагрузке, рассчитываемое как количество кислорода, экстрагированное из выдыхаемого газа в единицу времени (мл/мин); для удобства сравнения это значение нормируется на массу тела (мл/кг в мин).

синтазы и сукцинатдегидрогеназы) и ферментов, участвующих в  $\beta$ -окислении жирных кислот (ЖК) (3-гидроксил-СоА-дегидрогеназы). Отмечают обратную зависимость между активностью окислительных ферментов и уровнем лактата крови, накапливающегося при выполнении субмаксимальной нагрузки [15]. Известна прямая зависимость между содержанием цитохром-*c*-оксидазы, митохондриальной объемной плотностью и  $VO_{2peak}$  [14]. Наконец, доказано, что количество изоформ тяжелых цепей миозина I типа при ХСН уменьшается пропорционально  $VO_{2peak}$  [16].

Таким образом, все перечисленные изменения, происходящие в скелетных мышцах при ХСН, приводят к нарушению доставки и утилизации, как кислорода, так и субстратов метаболизма, что в результате приводит к снижению ТФН.

*Патологическое перераспределение кровотока.* ТФН определяется не только доставкой кислорода к работающим мышцам посредством деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, но и способностью сосудистого русла перераспределять кровоток при нагрузке. В норме при нагрузке высокой интенсивности к работающим мышцам поступает 85% СВ. При ХСН такого распределения не происходит. Было показано, что доля СВ, распределенного к нижним конечностям во время максимальной нагрузки, у больных ХСН составляет лишь 51% по сравнению с 76% в группе здоровых [2]. Сосудистое сопротивление в мышцах у пациентов с СН не снижается при нагрузке до нормального уровня, при этом адекватный кровоток поддерживается преимущественно в мышцах, не участвующих в работе, а мышцы, выполняющие нагрузку, находятся в состоянии гипоперфузии [17,18].

*Гиперактивация мышечного метаболического рефлекса.* В норме мышечный метаболический рефлекс – стимуляция циркуляторных и дыхательных центров через активацию внутримышечных эргорецепторов, обеспечивает адаптацию системы доставки кислорода возрастающим потребностям мышц при ФН. На эргорецепторы воздействуют образующиеся при работе мышц продукты метаболизма (метаболический ацидоз). Кроме того, эргорецепторы в некоторой степени чувствительны к вазоконстрикции, обусловленной усилением симпатического тонуса, и увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) [19]. Гиперактивация мышечного метаболического рефлекса (гиперстимуляция циркуляторных и дыхательных центров), возникающая при ХСН, проявляется избыточной неэффективной гипервентиляцией и усилением симпатического тонуса, что приводит к еще большему увеличению ОПСС и, вследствие этого, к снижению перфузии мышц.

Эффективным методом повышения переносимости нагрузок путем воздействия на много-

численные патологические механизмы при ХСН служат ФТ.

## Физические тренировки при сердечной недостаточности

### Развитие концепции ФТ при ХСН

За последние 20 лет представления о роли ФТ у пациентов с СН претерпели значительные изменения. До конца 80-х годов прошлого столетия ограничение ФА было стандартной рекомендацией при лечении пациентов с ХСН. Предпосылками для изменения этой позиции стали публикации результатов небольших исследований, продемонстрировавших увеличение ТФН на фоне курса ФТ у пациентов с выраженной систолической дисфункцией [20].

Наиболее ранние сообщения о ФТ пациентов с выраженными нарушениями систолической функции представляли собой описания отдельных случаев или серии случаев. Одно из первых исследований, посвященных тренировкам больных с СН, было выполнено в России в 1987г А.А. Липченко и И.Л. Фоминым. Авторы оценивали эффекты ФТ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и имеющих признаки СН. Было получено значительное улучшение переносимости ФН после курса реабилитации по сравнению с нетренировавшимися больными.

В дальнейшем большой вклад в изучение физиологии благоприятных эффектов ФН при СН, внесли другие исследователи [21,22]. Затем последовали первые рандомизированные, контролируемые исследования ФТ у пациентов с ХСН, которые выявили увеличение ТФН, а также улучшение клинического статуса у этих пациентов [23,24].

К концу 1990-х годов увеличилось количество хорошо спланированных и включающих большее число больных исследований, демонстрировавших повышение ТФН, улучшение систолической и диастолической функции миокарда, функции скелетных мышц, эндотелиальной и нейрогуморальной функций.

В настоящее время доказано, что ФТ уменьшают клинические проявления ХСН и благоприятно влияют на прогноз у этих пациентов. По результатам мета-анализа ExTraMaTCH (**Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure**), смертность и частота повторных госпитализаций по поводу ХСН были статистически значимо ниже у пациентов, прошедших курс ФТ [25]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2008г) ФТ при ХСН рекомендуются всем пациентам в стабильном клиническом состоянии (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) [26].

### Эффекты физических тренировок

ФТ приводят к существенной адаптации периферических механизмов и ограниченным, но край-

не значимым, благоприятным изменениям центральной гемодинамики. В совокупности это способствует замедлению прогрессирования СН.

Большое значение в оценке эффективности ФТ имеет динамика показателей сердечно-легочного нагрузочного теста, или эргоспирометрии.

*Эргоспирометрия в кардиореабилитации пациентов с ХСН.* Использование показателей эргоспирометрии позволяет наиболее точно определить уровень ТФН у пациентов с ХСН. При стабильной ХСН  $VO_{2peak}$  и уровень анаэробного порога (АТ-anaerobic threshold)<sup>1</sup> не зависят от субъективных факторов и высоко воспроизводимы, поэтому их можно использовать для стандартизации функционального состояния больных. При невозможности достичь истинного  $VO_{2peak}$ , как это обычно бывает, достаточно достижения АТ — минимальной цели пробы с ФН (ПФН), выполнимой для большинства пациентов. Как и  $VO_{2peak}$ , этот показатель можно применять для прогнозирования и оценки динамики состояния при серийном тестировании.

В кардиореабилитации пациентов с ХСН эргоспирометрия используется для определения ТФН больных, включаемых в программы ФТ, оценки их прогноза и расчета интенсивности тренировочного режима. Динамика показателей эргоспирометрии —  $VO_{2peak}$ , АТ, легочная вентиляция (VE), вентиляторный эквивалент углекислого газа (VE/VCO<sub>2</sub>) и др., при повторных исследованиях в течение и по окончании курса физической реабилитации дает возможность оценить его эффективность.

*Увеличение ТФН и пикового потребления кислорода.* ФТ значительно увеличивают  $VO_{2peak}$ , наиболее точно отражающее ТФН [27]. Согласно результатам, полученным в работах на фоне ФТ, наблюдалось увеличение  $VO_{2peak}$  на 24% [28] и 18% [29], также существенно увеличился анаэробный порог (до 30%) [28,29]. Было продемонстрировано, что в группе тренировавшихся пациентов  $VO_{2peak}$  увеличилось на 17%, время нагрузочного теста — на 29%, а дистанция, которую пациент проходит за время теста с 6-минутной ходьбой (Т6мх) — на 20%; на 24% увеличилась максимальная, выполняемая пациентом во время теста, нагрузка [30]. В результате ФТ было достигнуто увеличение  $VO_{2peak}$  (31%) и максимальной выполняемой пациентом во время теста нагрузки (26%) [31]. Прирост  $VO_{2peak}$  в группе пациентов, прошедших курс интервальных ФТ,

составил 46%, а в группе тренировок с постоянной интенсивностью ФН — 14% [32].

*Улучшение дыхательной функции.* Аэробные ФТ приводят к снижению VE при субмаксимальной нагрузке и ее увеличению на пике нагрузки, снижению частоты дыхания, дыхательного объема, VE/VCO<sub>2</sub>, а также к увеличению АТ [33]. В частности, было показано значимое увеличение минутного дыхательного объема и анаэробного порога у пациентов с ХСН на фоне ФТ: так после 8 нед. ФТ на велоэргометре VE и АТ увеличились на 30% по сравнению с исходными [28]; в другом случае, после 14 мес. ФТ на велоэргометре, прирост VE и АТ по сравнению с исходными значениями составил 40% и 30% соответственно [29].

*Влияние ФТ на центральную гемодинамику.* Не все авторы отмечают влияние ФТ на показатели центральной гемодинамики [20]. В частности, корреляция между ТФН и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, а также другими показателями центральной гемодинамики в покое, невысокая [3]. Однако на пике нагрузки эта корреляция становится довольно значимой, поэтому улучшение систолической функции также является важным эффектом программ кардиореабилитации. На фоне ФТ на пике нагрузки отмечалось увеличение УО на 14% (в группе нетренировавшихся больных прирост составил всего 1%) и СВ на 18% (в группе нетренировавшихся больных прироста не отмечалось) [34]. Показано также, что аэробные ФТ замедляют процесс ремоделирования ЛЖ, улучшают систолическую и диастолическую функции [35]. На фоне ФТ отмечалось уменьшение КДО на 5%, КСО на 9% [30], а в исследовании [34] эти цифры составили 10%, 17% соответственно. Сходные данные были получены в группе пациентов, прошедших курс интервальных тренировок: КДО и КСО уменьшились на 15% и 25% соответственно, ФВ ЛЖ увеличилась на 35% [32]. Некоторые другие исследования [28,37] показали, что ФВ на фоне ФТ не изменялась или изменялась статистически незначимо.

*Сосудистые, метаболические и противовоспалительные эффекты.* Систематические аэробные ФТ воздействуют на различные сосудистые и метаболические процессы. В частности, ФН увеличивают плотность капилляров, активируют синтез и высвобождение NO, стимулируют ангиогенез, улучшают вазодилатационную и эндотелиальную функции, уменьшают окислительный стресс (ОС)

<sup>1</sup> При очень интенсивной работе потребление O<sub>2</sub> достигает такого уровня, когда реакция сердечно-сосудистой системы не успевает его обеспечивать. Для получения необходимой энергии в работающих мышцах усиливается менее эффективный путь ее образования — анаэробный, что приводит к повышенной продукции лактата. Его взаимодействие с бикарбонатным буфером является источником дополнительного CO<sub>2</sub>, который стимулирует дыхание и вызывает рост легочной вентиляции. Активация анаэробного метаболизма при возрастающей нагрузке сопровождается ростом вентиляции и выделением CO<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>), непропорциональным увеличению VO<sub>2</sub>. Этот момент называется анаэробным порогом.

<sup>2</sup> Центральным звеном в регуляции потока опосредованной дилатации является биодоступность оксида азота (NO), нарушения которой приводят к эндотелиальной дисфункции. Точно установлено, что усиление окислительного стресса и увеличение концентрации окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛНП) снижают биодоступность NO.

и снижают ОПСС, ускоряют метаболизм и кровоток в скелетных мышцах [3, 36].

Наблюдали значимое улучшение поток опосредованной дилатации — диаметр плечевой артерии после сдавления ее манжетой, измеренный с помощью ультразвукового датчика, которое коррелировало с увеличением ТФН<sup>2</sup>. По результатам данной работы у пациентов, прошедших курс аэробных интервальных ФТ, отмечалось улучшение состояния антиокислительной системы на 15%, на что указывали снижение уровня активных форм кислорода и увеличение продукции NO. В соответствии с этим, улучшение поток опосредованной дилатации коррелировало с увеличением уровня всех компонентов антиокислительной системы в плазме крови. Аналогично аэробные интервальные ФТ способствовали снижению концентрации окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в плазме [32].

ФТ у пациентов с ХСН также приводят к снижению концентрации лактата плазмы крови в покое и при субмаксимальной нагрузке. На пике нагрузки концентрация лактата крови, напротив, существенно возрастает. Порог лактата (резкое увеличение концентрации лактата в артериальной крови за счет увеличения его продукции в мышцах) становится более отсроченным по времени и увеличивается на ~ 30% [37]. Снижение концентрации лактата в плазме крови при субмаксимальных нагрузках, в свою очередь, обуславливает ускорение ресинтеза фосфокреатинина [36], необходимого для поддержания постоянной концентрации АТФ во время периодов мышечной активности (реакция перефосфолирования), и активацию митохондриального фермента цитратсинтазы [3].

При аэробных ФТ увеличивается общая объемная митохондриальная плотность, ферментативная митохондриальная активность и окислительная способность скелетных мышц [3,37,38]. Согласно результатам некоторых исследований на фоне ФТ увеличивается количество мышечных волокон I типа [39] и происходит перераспределение волокон II типа в пользу типа IIa [3].

ФТ оказывают влияние на систему медиаторов воспаления, которые имеют немаловажное значение в патогенезе миопатии при СН. Нагрузки обеспечивают регуляцию тромбоцитарных медиаторов воспаления по принципу отрицательной обратной связи, уменьшая концентрацию растворимых CD40-лиганда и Р-селектина в плазме крови у пациентов с ХСН [40]. Модулирующее воздействие на иммунную систему выражается в увеличении на фоне ФТ уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов [41]. Это, в свою очередь, приводит к стимуляции антиапоптозных факторов и повышению чувствительности к инсулиноподобному фактору роста 1 (IGF-1), который также препятствует апоптозу и развитию мышечной атрофии [36,42].

*Снижение симпатического тонуса и адаптация хронотропного ответа на нагрузку.* ФН при СН вызывают значительное снижение симпатической активности мышц, концентрации катехоламинов, повышают парасимпатический тонус и чувствительность барорецепторов [36,43]. Активация центральных антиокислительных механизмов и улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) приводят к снижению ПСС [32,44].

На фоне ФТ отмечается уменьшение ЧСС в покое [23,29,45]. Изменяется хронотропный ответ на ФН: при субмаксимальной нагрузке ЧСС ниже, чем до ФТ [23,30,46]. В то же время, становится возможным достижение более высокой ЧСС при максимальной нагрузке [27,28].

*Изменения на молекулярном уровне.* В небольшом количестве существующих в настоящее время исследований, посвященных изучению воздействия ФН на молекулярный уровень, показано, что на фоне ФТ стимулируется синтез мышечных белков посредством активации P13K/Akt-молекулярного сигнального пути в результате увеличения экспрессии IGF-1 в скелетных мышцах и миокарде. Под влиянием ФТ происходит замедление процесса деструкции белков путем ингибирования транскрипционных факторов (FOXO), которые вызывают обусловленную протеолизом мышечную атрофию [3].

Кроме того, ФН активируют в скелетных мышцах и миокарде экспрессию белка (PGC-1), регулирующего митохондриальный биогенез и окисление ЖК [32]. С ФН связано также усиление экспрессии обеспечивающего ангиогенез сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [47].

*Улучшение КЖ.* Тренировки больных с ХСН наряду с гемодинамическими периферическими и центральными эффектами улучшают КЖ пациентов. Существенное улучшение КЖ на фоне ФТ обусловлено уменьшением симптоматики ХСН (одышка, мышечная слабость, утомляемость), возрастанием переносимости повседневных нагрузок, благоприятными изменениями в эмоциональном статусе (уменьшение уровней депрессии и тревожности), что в совокупности приводит к лучшей социальной адаптации этих пациентов. В клинических исследованиях КЖ оценивается с помощью опросников, которые можно подразделить на общие и специфические для оценки КЖ больных с ХСН.

Общим опросником для оценки КЖ является Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), который состоит из 11 разделов и позволяет оценить субъективную удовлетворенность больного своим физическим и психическим состоянием, социальным функционированием, а также отражает самооценку степени выраженности болевого синдрома. SF-36 широко используется для оценки КЖ, в т.ч. у больных с сердечно-сосудистой патологией и ХСН в частности. Для оценки КЖ больных

с ХСН, наряду с другими, использовали опросник SF-36. По окончании 16-недельного курса ФТ на велоэргометре у пациентов с систолической дисфункцией (ФВ < 35%) отмечался прирост практически по всем восьми шкалам опросника [48].

Опросник Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) был создан в 1984г для оценки влияния симптомов СН и эффективности лечения ХСН на КЖ больных. Опросник состоит из 21 пункта, в каждом из которых предлагается оценить по 6-балльной шкале Likert (от 0 до 5) насколько наличие СН ограничивает пациента в связи с наличием клинической (одышка, утомляемость, периферические отеки, нарушения сна) и психологической (наличие тревоги, депрессии) симптоматики. Кроме того, оценивается воздействие ХСН на такие аспекты жизнедеятельности, как: прогулки, подъем по лестнице, работа по дому, необходимость в отдыхе, возможность зарабатывать на жизнь, возможность путешествовать, общение с друзьями и близкими, секс, питание, способность к концентрации внимания, память, самоконтроль. Опросник MLHFQ позволяет оценить КЖ в течение предшествующих 4 нед.

Ряд авторов [29,48,49] в своих работах применяли специально для пациентов с ХСН опросник MLHFQ. Было показано, что КЖ улучшилось через первые 2 мес. ФТ и затем оставалось стабильным на протяжении последующих 12 мес. тренировочной программы. Следует отметить, что эти изменения коррелировали с увеличением  $VO_{2peak}$ .

Другой, более новый опросник – MacNew Heart Disease Health-Related Quality of Life Questionnaire (MacNew) применяется для обследования и оценки КЖ больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). MacNew включает в себя 27 вопросов, 5 из которых, непосредственно, касаются таких симптомов, как стенокардия или боль за грудиной, одышка, утомляемость, головокружение, усталость ног. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 3 шкалам (более высокая оценка указывает на лучшее КЖ): физические ограничения, эмоциональное состояние, социальное функционирование. Опросник MacNew предназначен для оценки КЖ в течение предшествующих 2 нед.

Несмотря на новизну, опросник MacNew уже достаточно широко используется в практике и научных исследованиях. Так, MacNew применяли в работе, где с его помощью оценивалось изменение КЖ больных с ХСН на фоне ФТ [32]. Улучшение показателей КЖ наблюдалось как в группе ФТ с постоянной интенсивностью нагрузки –  $4,4 \pm 0,4$  vs  $5,2 \pm 0,2$  ( $p < 0,01$ ), так и в группе интервальных тренировок –  $4,41 \pm 0,32$  vs  $5,73 \pm 0,19$  ( $p < 0,001$ ), с некоторым преимуществом в группе интервальных тренировок ( $p < 0,02$ ). В контрольной группе (ГК) показатели КЖ не изменились по сравнению с исходными.

Помимо опросников MacNew и MLHFQ, примером специфического опросника, также служит модифицированный Likert Symptom Questionnaires, где пациентам предлагается оценивать одышку, утомляемость, загрудинную боль, повседневную активность и свое эмоциональное состояние по 6-балльной шкале. Данный опросник в научных работах используется значительно реже [30].

*Влияние ФТ на прогноз при ХСН.* ФТ положительно влияют на прогноз больных ХСН, уменьшая число повторных госпитализаций и увеличивая продолжительность жизни. Среди пациентов, прошедших курс ФТ, частота развития всех сердечно-сосудистых событий была статистически значимо ниже по сравнению с нетренировавшимися больными: из 99 завершивших исследование пациентов у 54 были отмечены сердечно-сосудистые события: 17 (34%) в группе тренировавшихся больных и 37 (76%) в ГК ( $p = 0,006$ ). Сердечно-сосудистая летальность в группе тренировок составила 18% по сравнению с 40,8% в ГК. Частота повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН в группе тренировок была ниже таковой в ГК в ~ 3 раза – 10% и 29% соответственно. Выживаемость в течение года в группе тренировок была выше по сравнению с ГК [29], что в дальнейшем было подтверждено результатами мета-анализа ExTraMaTCH [25], включившего в себя 9 рандомизированных, контролируемых исследований, посвященных изучению эффектов ФТ при ХСН и систолической дисфункции. Согласно этому мета-анализу летальность среди тренировавшихся пациентов была значительно ниже – 88 случаев по сравнению с 105 ( $p = 0,015$ ). На фоне ФТ наблюдалось снижение частоты госпитализаций (по какой-либо причине): 127 случаев по сравнению со 173, причем средняя продолжительность периода до госпитализации в группе тренировок составила 426 дней, в ГК – 371 день ( $p = 0,011$ ).

Согласно результатам большого многоцентрового рандомизированного исследования HF-ACTION (Heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training) [50,51] частота первичной комбинированной конечной точки (общая летальность или общая частота госпитализаций) в течение 3 лет наблюдения была ниже в группе ФТ на 4%. Авторами исследования было выделено 4 независимых, прогностически значимых для первичной конечной точки фактора: продолжительность исходного нагрузочного теста, ФВ ЛЖ, наличие депрессии, наличие в анамнезе фибрилляции или трепетания предсердий. При повторном анализе с учетом данных прогностических факторов снижение частоты первичной комбинированной конечной точки в группе ФТ составило 11% ( $p = 0,03$ ). ФТ снижали сердечно-сосудистую летальность, частоту госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и частоту госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН.

## Методология ФТ при ХСН

В условиях доказанной эффективности ФТ при ХСН, в настоящее время существуют различные подходы к методике их проведения. Открытыми остаются вопросы о сроках начала программ кардиореабилитации после эпизода декомпенсации, их продолжительности и режиме.

### Сроки начала ФТ

ФТ согласно рекомендациям ЕОК показаны, при отсутствии противопоказаний, всем пациентам с ХСН в стабильном клиническом состоянии (IB) [26]. В то же время, отсутствуют четкие указания на сроки начала тренировок при стабилизации состояния после эпизода декомпенсации.

В программы ФТ включали пациентов с ХСН, находящихся в стабильном клиническом состоянии не менее 3 мес. [28,29,37]. Эти же сроки использовались в работе [30], при этом обращает на себя внимание тот факт, что 2 пациента из группы ФТ были госпитализированы в связи с нарастанием симптомов декомпенсации и сразу после выписки вновь продолжили тренировки, что фактически может составлять 2-3 нед. от дня госпитализации.

Согласно другим исследованиям [48,52] курс физической реабилитации начинали через 1 мес. после стабилизации состояния. В большом, многоцентровом, рандомизированном исследовании HF-ACTION [50] период стабильного клинического состояния перед началом тренировок составлял не менее 6 нед., а в одной из работ – 4 нед [53].

Таким образом, в литературе отмечается тенденция к сокращению срока между декомпенсацией и началом ФТ, при этом некоторых больных включали в программы реабилитации меньше, чем через месяц от момента декомпенсации.

### Продолжительность курса ФТ

В большинстве опубликованных исследований длительность тренировочных программ составляла 8-26 нед. [28,30,32,34,37,48]. В некоторых случаях продолжительность тренировочного периода достигала 14 месяцев [29], а иногда тренировки длились всего 3 нед. [53,54].

В исследовании HF-ACTION [51] пациенты в группе ФТ выполнили 36 ФТ в реабилитационных центрах под наблюдением врачей (в течение 3 месяцев 3 раза в нед.), затем им были даны рекомендации по ФТ в домашних условиях. В среднем срок наблюдения составил 2,5 года.

В настоящее время не существует четких рекомендаций по продолжительности курса ФТ. Длительность реабилитационных программ и сроков наблюдения в различных исследованиях варьирует. Однако первый значимый эффект тренировок, в частности их положительное воздействие на переносимость нагрузок и КЖ у больных с ХСН, наблюдается достаточно быстро. В частности, значительные результаты наблюдали уже через 3 нед. ФТ [53,54].

## Режимы ФТ

В качестве реабилитационных программ для ФТ больных с ХСН в настоящее время рассматриваются 2 типа тренировок: тренировки с постоянной интенсивностью нагрузки и интервальные тренировки.

*Тренировки с постоянной интенсивностью нагрузки.* ФТ с постоянной интенсивностью нагрузки наиболее часто используются в кардиореабилитации. Они продемонстрировали свою эффективность во вторичной профилактике ИБС, и поэтому в большей степени знакомы практическим врачам. Это, отчасти, объясняет тот факт, что в большинстве исследований, посвященных реабилитации больных с ХСН, преимущественно использовались ФТ с постоянной интенсивностью нагрузки.

Обычно для расчета тренировочной нагрузки проводят нагрузочное тестирование на тредмиле или на велоэргометре, либо следуют субъективной оценке пациентом прилагаемого усилия. По результатам нагрузочного тестирования ориентируются на выполненную во время теста максимальную нагрузку (например, в Вт) либо на достигнутую максимальную ЧСС. Наиболее точным и воспроизводимым показателем является  $VO_{2peak}$ , определенное во время эргоспирометрии. Протоколы симптом-лимитированной ПФТ по данным различных работ значительно варьируют. В случае тредмил-теста часто используют протокол Naughton либо модифицированный Bruce. Велоэргометрическую пробу часто проводят по индивидуальному протоколу, используют также рамп-тест с инкрементом 1 Вт/5 секунд [29], 25 Вт/3 минуты [34], 10 Вт/1 минута [28,30,52].

В исследованиях с использованием интенсивности тренировочной нагрузки на уровне 40-80% от  $VO_{2peak}$  [24,28-30,34], было показано, что у пациентов с исходной низкой ТФН возможно применение тренировок с низкой интенсивностью ФН. Учитывая тот факт, что эффекты ФТ коррелируют с их интенсивностью и продолжительностью, использование ФТ с низкой интенсивностью нагрузки может быть компенсировано большей продолжительностью тренировочных сессий и большей частотой [55].

Использование максимальной достигнутой во время симптом-лимитированного нагрузочного теста ЧСС для расчета оптимальной интенсивности тренировочной нагрузки основывается на наличии относительной линейной связи между ЧСС и  $VO_2$  [56]. В большинстве работ использовались тренировочные нагрузки, при которых ЧСС составляла 60-80% от максимально достигнутой во время симптом-лимитированного нагрузочного теста [32,52] или 60-80% от ожидаемой ЧСС [24,57]. Адекватное урежение ЧСС является благоприятным прогностическим фактором [58,59], следовательно, ЧСС во время ФТ должна быть как можно ниже. В связи с этим интервальные ФТ более предпочтительны

для пациентов с ХСН, т. к. позволяют выполнять более интенсивные ФН без существенного увеличения ЧСС [55].

У здоровых людей нагрузки с интенсивностью на уровне 40-80% от  $VO_{2peak}$  соответствуют по шкале величины испытываемого усилия Борга [60] (от 6 до 20 баллов) 12-15 баллам [56,61]. Пациенты с ХСН хорошо переносят и успешно применяют ФН, если прилагаемое усилие оценивается в  $\leq 13$  баллов [62]. Следует отметить, что шкала Борга может использоваться лишь в качестве дополнительного способа определения оптимальной интенсивности тренировочной нагрузки, поскольку величина прилагаемого усилия является субъективным показателем и не всегда соотносится с такими объективными параметрами как  $VO_{2peak}$ , ЧСС, АД и др. [55].

**Интервальные тренировки.** Данный вариант ФТ представляет собой чередование коротких фаз нагрузки высокой и низкой интенсивности (активный отдых) или пауз. Несмотря на то, что большинство опубликованных исследований посвящено тренировкам с постоянной интенсивностью нагрузки, интервальные тренировки оказались более эффективными [32,54,55]. У пациентов с ХСН с исходно низкой ТФН отмечалось увеличение АТ в среднем на 24% и  $VO_{2peak}$  в среднем на 20% после 3 нед. интервальных тренировок на велоэргометре [53]. Для достижения сходных результатов в исследованиях, где применялся режим тренировок с постоянной интенсивностью нагрузки, потребовался гораздо более длительный тренировочный период [19,24,37,62,63].

С практической точки зрения, наиболее удобным оказалось сочетание фаз нагрузки и отдыха продолжительностью 30 и 60 с с интенсивностью фазы нагрузки на уровне 50% от максимально достигнутой. Интенсивность фазы отдыха составляла при этом 10 Вт [54]. При использовании других комбинаций продолжительности фаз нагрузки и отдыха: 15/60 с, интенсивность фазы нагрузки 70%; 10/60 с, интенсивность фазы нагрузки 80%, где за счет увеличения интенсивности фазы нагрузки сокращалась ее продолжительность, не было получено достоверных различий по ЧСС, АД, потреблению кислорода, уровню лактата крови и субъективной оценке прилагаемых усилий [64].

С целью снижения риска ССО и травм интенсивность первых и последних трех циклов уменьшается до 40%, 60% и 80%, соответственно, от установленной тренировочной нагрузки. Оптимальной продолжительностью ФТ считается 15 мин, что соответствует 10-12 циклам при соотношении фаз нагрузки и отдыха 30/60 с, 20/40 с, 15/60 с, 10/60 с [54].

При сравнении параметров интервальных тренировок – 50% от достигнутой во время рамп-теста с инкрементом 25 Вт/10 с, с тренировками постоянной интенсивности на уровне 75% от  $VO_{2peak}$ ,

достигнутого во время обычного рамп-теста с инкрементом 12,5 Вт/1 мин, было показано, что интенсивность интервальных тренировок почти в 2 раза выше (240%;  $p < 0,0001$ ), а кардиальная нагрузка (ЧСС  $\times$  АД<sub>сист</sub>) ниже (86%;  $p < 0,01$ ) [54]. При этом показатели метаболизма, уровни лактата, катехоламинов крови, а также субъективные ощущения пациента (утомление, одышка) существенно не различались. Таким образом, интервальные тренировки позволяют более интенсивно воздействовать на скелетные мышцы, не увеличивая кардиальную нагрузку, что не представляется возможным при использовании тренировок с постоянной интенсивностью нагрузки. Интервальные тренировки можно рекомендовать пациентам со значительным ограничением ФА, обусловленным ХСН [55].

Интервальные тренировки предпочтительнее проводить на велоэргометре, однако возможно их выполнение и на тредмиле. В случае проведения интервальной тренировки на тредмиле длительность фазы нагрузки и фазы отдыха должна составлять 60 с. Учитывая отсутствие разработанной методики, при определении интенсивности тренировочной нагрузки следует ориентироваться на ЧСС во время тренировки на велоэргометре и субъективные ощущения пациента. Для активного отдыха устанавливается минимально возможная, комфортная скорость ходьбы [65].

Интенсивность фазы нагрузки рассчитывается с помощью специального рамп-теста. После педалирования без нагрузки в течение 3 мин устанавливался протокол велоэргометрии с инкрементом 25 Вт/10 с. Критерием прекращения теста являлась невозможность пациентом поддерживать заданную скорость (55-65 оборотов/мин). Кратковременность теста в данном случае (60-90 с) позволяла больным с ХСН достигать 150-200 Вт без каких-либо осложнений [54].

**Продолжительность и частота ФТ.** Продолжительность ФТ больных с ХСН определяется, прежде всего, состоянием пациента. При ТФН  $> 3$  METs (25-40 Вт) рекомендуются короткие (5-10 мин) ежедневные тренировки (7-14 раз в нед., т. е. возможно выполнение коротких тренировочных сессий дважды в день). Если ТФН составляет 3-5 METs (40-80 Вт), рекомендуется проводить 15-минутные ФТ 5-7 раз в нед. При относительно хорошей физической работоспособности ( $> 5$  METs или  $> 80$  Вт) частота тренировок может быть сокращена до 3-5 раз в нед., а продолжительность увеличена до 20-30 мин [55].

### Осложнения ФТ при ХСН

Хорошо известно, что все больные ХСН находятся в группе высокого риска. Для пациентов с тяжелой ХСН характерна частая смена ФК, вплоть до декомпенсации. В группе тренирующихся больных бывает трудно дифференцировать: связано

ли ухудшение СН непосредственно с ФН или же обусловлено естественным течением заболевания [1]. При тщательном контроле состояния больных удается свести эпизоды декомпенсаций к минимуму. В течение всего курса тренировок длительностью 1 год 5 пациентов из 50 тренировавшихся были госпитализированы в связи с появлением симптомов декомпенсации ХСН (все они продолжили участие в программе физической реабилитации после выписки) [29]. Число аналогичных госпитализаций среди нетренировавшихся пациентов в этом исследовании составило 14 (всего в ГК были включены 49 больных). Появление симптомов декомпенсации во время тренировочного периода было зарегистрировано у 4 больных (двум из которых потребовалась госпитализация) [30], в другой работе [34] — у 2 больных. В обоих случаях после стабилизации состояния все пациенты продолжили тренировки.

Наряду с декомпенсацией ХСН возможны такие непосредственные осложнения ФТ как постнагрузочная гипотензия [52], желудочковая экстрасистолия [29,52]. Следует отметить, что все эти осложнения встречаются не столь часто и поддаются коррекции. Жизнеугрожающие аритмии и внезапная смерть на фоне тренировок являются крайне редким осложнением даже в группе больных с ХСН.

### Литература

- Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and Heart Failure: A Statement From the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2003; 107:1210-25.
- Sullivan MJ, Cobb FR. Central hemodynamic response to exercise in patients with chronic heart failure. *Chest* 1992; 101 (5Suppl): 340S-6.
- Duscha BD, Schulze PC, Robbins JL, et al. Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 21-37.
- Wilson JR, Martin JL, Ferraro N. Impaired skeletal muscle nutritive flow during exercise in patients with congestive heart failure: role of cardiac pump dysfunction as determined by the effect of dobutamine. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1308-15.
- Drexler H, Banhardt U, Meinertz T, et al. Contrasting peripheral short-term and long-term effects of converting enzyme inhibition inpatients with congestive heart failure: a double blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1989; 79: 491-502.
- McMurray JJ, Ray SG, Abdullah I, et al. Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1374-9.
- Longhurst J, Capone RJ, Zelis R. Evaluation of skeletal muscle capillary basement membrane thickness in congestive heart failure. *Chest* 1975; 67: 195-8.
- Tagawa T, Imaizumi T, Endo T, et al. Role of nitric oxide in reactive hyperemia in human forearm vessels. *Circulation* 1994; 90: 2285-90.
- Loscalzo J, Vita JA. Ischemia, hyperemia, exercise, and nitric oxide: complex physiology and complex molecular adaptations. *Circulation* 1994; 90: 2556-9.
- Gilligan DM, Panza JA, Kilcoyne CM, et al. Contribution of endothelium-derived nitric oxide to exercise-induced vasodilation. *Circulation* 1994; 90: 2853-8.
- Nakamura M, Ishikawa M, Funakoshi T, et al. Attenuated endothelium-dependent peripheral vasodilation and clinical characteristics in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1994; 128: 1164-9.
- Lipkin DP, Jones DA, Round JM, et al. Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1988; 18: 187-95.
- Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 1990; 81: 518-27.
- Drexler H, Riede U, Munzel T, et al. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1751-9.
- Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Altered skeletal muscle metabolic responses to exercise in chronic heart failure: relation to skeletal muscle aerobic enzyme activity. *Circulation* 1991; 84: 1597-607.
- Sullivan MJ, Duscha BD, Klitgaard H, et al. Altered expression of myosin heavy chain in human skeletal muscle in chronic heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 860-6.
- Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, et al. 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.
- Wada O, Asanoi H, Miyagi K. Quantitative evaluation of blood flow distribution to exercising and resting skeletal muscles in patients with cardiac dysfunction using whole-body thallium-201 scintigraphy. *Clin Cardiol* 1997; 20: 785-90.
- Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscle. *JACC* 1995; 25: 1939-49.
- Coats AJS. Exercise training in heart failure. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000; 1: 155-60.

### Заключение

ФТ у больных с ХСН уменьшают ЭД, синдром миопатии и улучшают метаболизм скелетных мышц, вызывают благоприятные изменения центральной гемодинамики. Эти положительные эффекты способствуют замедлению прогрессирования СН, повышению ТФН и улучшению прогноза у больных с ХСН.

В настоящее время включение ФТ в стандартную схему лечения пациентов с ХСН представляется необходимым. Тренировочные программы должны индивидуально подбираться для каждого пациента в зависимости от его клинического статуса и ТФН, определяемой по результатам симптом-лимитированного теста.

Интервальные тренировки, вероятно, наиболее предпочтительны для тяжелых больных более высоких ФК ХСН и в более ранние сроки после декомпенсации ХСН. В остальных случаях не эффективны и тренировки с постоянной нагрузкой.

Не следует забывать о необходимости тщательного врачебного контроля и безукоризненного соблюдения требований к ведению больных с ХСН для обеспечения безопасности пациентов. Не следует стремиться к стандартизации параметров нагрузки, главным принципом должен быть максимально индивидуальный подход, учитывающий особенности каждого конкретного пациента.

21. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction: Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988; 78: 506-15.
22. 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; 79: 324-9.
23. Coats AJS, Adamopoulos S, Meyer TE, et al. Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet* 1990; 335: 63-6.
24. Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation and autonomic function. *Circulation* 1992; 85: 2119-31.
25. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328: 189-92.
26. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
27. van Tol BA, Huijsmans RJ, Kroon DW, 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.
28. Belardinelli R, Georgiou D, Ginzton L, et al. 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; 97: 553-61.
29. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, 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.
30. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, 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.
31. Giallauria F, Cirillo P, Lucci R, et al. Left ventricular remodeling in patients with moderate systolic dysfunction after myocardial infarction: favourable effects of exercise training and predictive role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 113-8.
32. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, 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.
33. Papatheas G, Tsamis N, Georgiadou P, et al. Beneficial Effects of Physical Training and Methodology of Exercise Prescription in Patients with Heart Failure. *Hellenic J Cardiol* 2008; 49: 267-77.
34. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, 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.
35. Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, et al. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients. *JACC* 2007; 49: 2329-36.
36. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT. New aspects for the role of physical training in the management of patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2003; 90: 1-14.
37. Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, et al. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *JACC* 1995; 26: 975-82.
38. Piepoli MF, Flather M, Coats AJ. Overview of studies of exercise training in chronic heart failure: the need for a prospective randomized multicentre European trial. *Eur Heart J* 1998; 19: 830-41.
39. Hambrecht R, Fiehn E, Yu J, et al. Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *JACC* 1997; 29: 1067-73.
40. Bjørnstad HH, Bruvik J, Bjørnstad AB, et al. Exercise training decreases plasma levels of soluble CD40 ligand and P-selectin in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 43-8.
41. Adamopoulos S, Parissis J, Karatjas D, et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *JACC* 2002; 39: 653-63.
42. Hambrecht R, Schulze PC, Gielen S, et al. Effects of exercise training on insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 401-6.
43. Negao CE, Middlekauff HR. Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 51-60.
44. Belardinelli R. Exercise training in chronic heart failure: how to harmonize oxidative stress, sympathetic outflow, and angiotensin II. *Circulation* 2007; 115: 3042-4.
45. Klecha A, Kawecka-Jaszczka K, Baciora B, 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.
46. McKelvie RS, Teo KK, Roberts R, et al. Effects of exercise training in patients with heart failure: the Exercise Rehabilitation Trial (EXERT). *Am Heart J* 2002; 144: 23-30.
47. Ventura-Clapier R, Mettauer B, Bigard X. Beneficial effects of endurance training on cardiac and skeletal muscle energy metabolism in heart failure. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 10-8.
48. Smart N, Haluska B, Jeffries L, et al. Exercise training in systolic and diastolic dysfunction: Effects on cardiac function, functional capacity, and quality of life. *Am Heart J* 2007; 153: 530-6.
49. Austin J, Williams WR, Ross L, et al. Five-year follow-up findings from a randomized controlled trial of cardiac rehabilitation for heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 162-7.
50. Whellan DJ, O'Connor CM, Lee KL, et al. Heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION): design and rationale. *Am Heart J* 2007; 153: 201-11.
51. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009; 301(14): 1439-50.
52. Dubach P, Myers J, Dziekan G, et al. Effect of High Intensity Exercise Training on Central Hemodynamic Responses to Exercise in Men With Reduced Left Ventricular Function. *JACC* 1997; 29(7): 1591-8.
53. Meyer K, Schwaibold M, Westbrook S, 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; 78:1017-22.
54. Meyer K, Samek L, Schwaibold M, et al. Interval training in patients with severe chronic heart failure: analysis and recommendations for exercise procedures. *Med Sci Sport Exerc* 1997; 29(3): 306-12.
55. Working Group on Cardiac Rehabilitation and 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.

56. American College of Sports Medicine. ACSM'S Guidelines for exercise testing and prescription. Williams & Wilkins; Baltimore, Philadelphia 1995.
57. Adamopoulos S, Coats AJ, Brunotte F, et al. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. JACC 1993; 21: 1101-6.
58. Hasenfuss G, Holubarsch C, Hermann HP, et al. Influence of the force-frequency relationship on haemodynamics and left ventricular function in patients with non-failing hearts and in patients with dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 1994; 15: 164-70.
59. Andersson B, Strömblad SO, Lomsky M, et al. Heart rate dependency of cardiac performance in heart failure patients treated with metoprolol. Eur Heart J 1999; 20: 575-83.
60. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc 1982; 14: 377-81.
61. Pollock ML, Wilmore JH. Exercise in Health and Disease: Evaluation and prescription for prevention and rehabilitation, 2nd edn. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990.
62. Keteyian SJ, Levine AB, Brawner CA, et al. Exercise training in patients with heart failure. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 124: 1051-7.
63. Kavanagh T, Myers MG, Baigrie RS, et al. Quality of life and cardiorespiratory function in chronic heart failure: effects of 12 month's aerobic training. Heart 1996; 75: 42-9.
64. Meyer K, Samek L, Schwaibold M, et al. Physical responses to different modes of interval exercise in patients with chronic heart failure – application to exercise training. Eur Heart J 1996; 17(7): 1040-7.
65. Meyer K, Schwaibold M, Westbrook S, et al. Effects of exercise training and activity restriction on 6-minute walking test performance in patients with chronic heart failure. Am Heart J 1997; 133: 447-53.

Поступила 12/10-2009