

Физические нагрузки как модуляторы периферических факторов развития хронической сердечной недостаточности

А.С. Носкова¹, А.А. Лаврухина²

¹Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д.Ушинского; ²Ярославская государственная медицинская академия. Ярославль, Россия

Physical training – modulator of peripheral factors for chronic heart failure development

A.S. Noskova¹, A.A. Lavrukhina²

¹K.D. Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University; ²Yaroslavl State Medical Academy. Yaroslavl, Russia.

В обзоре представлены данные о влиянии аэробных и силовых физических тренировок на периферические механизмы хронической сердечной недостаточности (ХСН) с акцентом на изменения структуры и функции скелетной мускулатуры. Указывается, что физические нагрузки в аэробном режиме и в меньшей степени силовые тренировки предотвращают прогрессирование ХСН именно за счет благоприятного воздействия на метаболизм периферических мышц и улучшение вазодилатирующей способности сосудов скелетной мускулатуры.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, физические нагрузки.

The review contains literature data about aerobic and power physical training effects on peripheral mechanisms of chronic heart failure (CHF), with focus on skeletal muscle structure and function dynamics. Aerobic and, to a lesser extent, power training prevents CHF progression, due to improving peripheral muscle metabolism and vascular vasodilatation.

Key words: Chronic heart failure, physical training.

Хроническую сердечную недостаточность (ХСН) чаще определяют как состояние несоответствия сердечного выброса метаболическим потребностям организма. В основе принципов физической реабилитации больных с ХСН десять лет назад лежали принципы о благоприятном влиянии «физического покоя» и нежелательности «физической активности». В настоящее время доказана возможность улучшения клинических показателей, определяющих качество жизни (КЖ) и, в первую очередь, ежедневной физической активности (ФА) больных с ХСН.

Максимальная физическая работоспособность (ФР) снижается после 30 лет на ~ 10% за каждое десятилетие. Связанные со старением физиологические изменения в скелетных мышцах у людей > 65 лет напоминают изменения, наблюдающиеся при ХСН, и предрасполагают к утяжелению клинических симптомов при развитии ХСН [1].

Больные с ХСН потребляют больше кислорода (O₂) при выполнении равноценной со здоровыми людьми физической работы, что коррелирует с симптомами усталости и одышки. Улучшение клинической картины при ХСН может быть достигнуто посредством повышения эффективности кислородного метаболизма в скелетных мышцах. Роль физической адаптации в этом плане не вызывает сомнений [2].

Одним из основных показателей тяжести и прогноза ХСН является снижение ФР [3]. Хотя в основе развития ХСН чаще лежат нарушения сократительной способности миокарда, прогрессирующее снижение ФР в последние 20 лет стало ассоциироваться не столько с изменениями центральной гемодинамики, сколько с периферическими нарушениями [4]. К последним относят изменения легочной вентиляции, ухудшение микроциркуляции и поражение скелетных мышц [5,6].

Периферические изменения при ХСН обычно неадекватно трактуются и лечатся в клинической практике, т.к. стандарты фармакологической терапии ориентированы на сократительную функцию миокарда и нейрогуморальные аспекты [7]. Улучшение центральной гемодинамики под влиянием медикаментозной терапии — положительные инотропные средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) может быть быстрым, но не сопровождается одновременным повышением ФР. Средства физической реабилитации теоретически могут положительно влиять на толерантность к физической нагрузке (ТФН), легочную функцию и скелетную мускулатуру, а также на функцию сосудистого эндотелия у больных с ХСН.

Ежедневная ФА имеет ключевое значение для больных с ХСН. Исследование предикторов способности больных с ХСН сохранять ФА методом многофакторного регрессионного анализа показало, что только от 11% до 26% разницы в ежедневной жизненной активности могут быть объяснены известными учитываемыми клиническими, инструментальными, лабораторными, патофизиологическими, демографическими, психологическими и социальными факторами. При этом только расстояние 6-минутной ходьбы служило единственным, постоянным предиктором поддержания ежедневной ФА. Большая часть различий в ежедневной деятельности пожилых больных с ХСН в настоящее время не находит объяснения и требует дальнейших исследований [8].

У больных с ХСН эффективность вентиляции снижена, что проявляется ненормально высоким вентиляционным эквивалентом при проведении пробы с ФН. Вентиляционная эффективность (ВЭ) — это увеличение вентиляции относительно производства углекислого газа (CO_2) при ФН. Степень повышения ВЭ отражает тяжесть и прогноз ХСН [9]. Предполагаемые причины снижения ВЭ включают нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений в легких в связи с патологией легочного кровотока и вазоконстрикцией малого круга кровообращения, а также нарушениями нервной регуляции [10-12].

В частности, в обеспечении пропорциональности между потреблением и доставкой O_2 при динамических ФН значительную роль играет мышечный эргорефлекс [13], при котором афферентная стимуляция эргорецепторов сокращающихся скелетных мышц поддерживает адекватный уровень легочной вентиляции, сердечного выброса и сосудистого тонуса [14,15]. Существенное значение в регуляции дыхания и кровообращения играет метаболический рефлекс, обеспечивающий повышение симпатического тонуса, усиление легочной вентиляции и вазоконстрикцию в неработающих конечностях, приводя тем самым к доставке большего количества насыщенной O_2 крови к работающим мышцам [16].

У больных с клинически выраженной ХСН снижается мышечная масса и нарушается соотношение мышечных волокон, в мышцах гликолитический метаболизм преобладает над окислительным, уменьшается количество и площадь поверхности митохондрий [10,17]. В результате этих изменений во время ФН рано развиваются лактат-ацидоз и истощение макроэргических фосфатов, что в свою очередь провоцирует включение компенсаторных механизмов в виде активации центрального и периферического хеморефлексов и метаболических скелетных мышц [11]. Однако длительная гиперактивация метаболического рефлекса может стать источником неблагоприятной постоянной гиперсимпатикотонии, вазоконстрикции, снижения парасимпатической активности и активности барорефлекса.

Действительно, у больных с ХСН симпатический баланс смещен в симпатотоническую сторону [18]. Активность автономной деятельности нервной системы также непрерывно уменьшается с возрастом и является мощным предиктом болезни и смерти. Логичны попытки реактивации автономного режима с намерениями улучшения здоровья. У пожилых мужчин в возрасте 73,5 года интенсивные велоэргометрические физические тренировки (ФТ) в течение 14 недель увеличили максимальное потребление O_2 на 18,6% с одновременным возрастанием ночных парасимпатических индексов вариабельности сердечного ритма (ВСР) и индексов сердечной барорефлекторной активности [19].

«Мышечная гипотеза» прогрессирования ХСН предполагает, что метаболический рефлекс, связывая изменения скелетных мышц с субъективными ощущениями (слабостью, одышкой), избыточной вентиляцией, вазоконстрикцией и прочими нарушениями, обусловленными повышением симпатического тонуса, может играть ключевую роль не только в развитии симптомов, ограничивающих ФА, но и, поддерживая и стимулируя порочный круг компенсаторных механизмов и отрицательной динамики заболевания [11,20,21]. В свою очередь, ФТ малой мышечной массы (лишь одного предплечья) у пациентов с ХСН может привести к частичной нормализации вентиляционной и сосудистой реакции на ФН за счет уменьшения влияния мышечной афферентации [20]. Прием β -адреноблокаторов также может приводить к увеличению ВЭ при ХСН, улучшая тем самым функциональный класс (ФК) и КЖ [22].

Учитывая недостаточную изученность данной проблемы, была предпринята попытка выяснения роли центральных и периферических механизмов в наступлении клинического улучшения после 5-месячной программы физической реабилитации — сочетания контролируемых аэробных и силовых ФТ 2 раза в неделю у 21 пожилого больного (средний возраст 68 лет) с ХСН II-III ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). При

этом не было зарегистрировано никаких осложнений от ФТ [23]. По окончании курса ФТ отмечено значительное возрастание дистанции 6-минутной ходьбы — +37,1 м vs +5,3 м ($p=0,01$); работоспособности в велоэргометрической пробе — +6,1 W vs +2,1 W ($p=0,03$); силы четырехглавых мышц бедра — +2,8 кг vs +0,2 кг ($p=0,003$) по сравнению с контрольной группой ($n=22$). Одновременно зарегистрировано улучшение КЖ больных и показателей общего здоровья. Существенные изменения в эхокардиографических параметрах и содержании натрий-уретических пептидов в сравниваемых группах отсутствовали. Авторы пришли к выводу, что улучшение функционального состояния больных с ХСН при аэробных ФТ в большей мере связаны с положительной динамикой именно периферических, а не центральных механизмов [23].

В результате ФТ у пациентов с ХСН может наблюдаться повышение ТФН и улучшение КЖ, несмотря на отсутствие положительных изменений показателей центральной гемодинамики. Улучшение выносливости периферических мышц при регулярных ФН вносит вклад в повышение ФР, уменьшение одышки и восприятия одышки [24]. Периферийная мышечная адаптация вызывает увеличение способности к экстракции и утилизации O_2 , отсроченное начало анаэробного метаболизма в течение ФН, а также меньшую усталость в результате физической деятельности и действий ежедневного проживания [25].

Комбинированные ФТ — сочетание силовых упражнений и упражнений на выносливость, 4 раза в неделю в течение 6 месяцев у 61 больного с ХСН показали, что работоспособность и максимальное потребление O_2 уменьшились за время наблюдения в контрольной группе — -4,1% и -4% и возросли после ФТ — +5% и +4% ($p<0,05$). Максимальная сила мышц ног выросла у больных с ФТ, но не изменялась в контрольной — +13,0% и 0,0 соответственно ($p<0,05$). Множественный регрессионный анализ позволил объяснить 60% возрастания ФР увеличением максимальной силы мышц ног. ФТ, таким образом, предотвращали потерю мышечной массы при ХСН, увеличивали силу и выносливость мышц [26].

Предполагают, что снижение ТФН при ХСН может быть следствием атрофии миофибрилл и нарушений процессов окислительного фосфорилирования в скелетных мышцах [27]. При 8-недельных велоэргометрических ФТ в биоптатах мышц больных с ХСН обнаружена тенденция к нормализации диаметра и соотношения миофибрилл I и II типов [28].

6-месячные ФТ (комбинация аэробных и силовых упражнений) 4 раза в неделю у 29 больных ХСН с ФВ $26,3 \pm 7,2\%$ в возрасте 60 ± 8 лет сопровождались увеличением ФР при неизменных плазменных уровнях маркеров эндотелиальной дисфункции. К

окончанию тренировочного периода лишь в отношении фактора Виллебранда стала положительной проба с максимальной ФН [29].

При умеренной ХСН прогрессирующая мышечная атрофия сопровождается снижением локальной экспрессии инсулин-подобного фактора роста I (IGF-I). Была проверена гипотеза, что местный дефицит фактора роста в скелетных мышцах у пациентов с ХСН может изменяться при 6-месячных аэробных ФТ. 18 больных с ХСН и ФВ 27%, средний возраст 52,4 года, проходили курс физической реабилитации или сохраняли малоподвижный образ жизни. ФТ существенно увеличивали пиковое потребление O_2 на 26% — от 20,3 до 25,2 мл/кг в минуту ($p=0,003$). Локальная экспрессия IGF-I увеличилась после ФТ на 81% — от 6,3 до 11,4 ед ($p=0,007$). Уровень гормона роста сыворотки повысился не столь существенно, а IGF-I в сыворотке оставался фактически неизменным. Таким образом, ФТ улучшали локальную экспрессию IGF-I без существенных изменений системных параметров гормона роста и IGF-I. Эти результаты указывают, что у больных с умеренной ХСН ФТ обладают терапевтическим потенциалом, уменьшая поражение периферических скелетных мышц, за счет увеличения локальной экспрессии IGF-I [30].

Известно, что ХСН сопровождается воспалительной активностью, которая наблюдается как системно, так и в скелетных мышцах. Внутриклеточно оксид азота (NO) может ингибировать окислительное фосфорилирование и вносить вклад в мышечную дисфункцию при ХСН. Физические упражнения способны уменьшить местное выделение цитокинов и активность синтазы NO в мышечных биоптатах у лиц с ХСН. Исследование зависимости между изменениями в локальной активности синтазы NO (NOS) при ФТ больных с ХСН и динамикой активности аэробных ферментов в скелетных мышцах у 20 мужчин с ФВ 25% в возрасте 54 года, рандомизированных в группу с ФТ и контрольную группу, выявило, что активность цитохромоксидазы, измеренной электродом Кларка, повысилась через 6 месяцев ФТ на 27% — от 21,8 до 27,7 нмоль O_2 /мг в мин ($p=0,02$). Изменения индуцибельной NOS (iNOS) активности были обратно пропорциональны изменениям активности цитохромоксидазы ($r=-0,60$, $p=0,01$). Обратная корреляционная зависимость между активностью NOS и активностью цитохромоксидазы может внести вклад в улучшение мышечного окислительного метаболизма во время физической реабилитации при ХСН [31].

Известно, что сосудистый эндотелий играет главную роль в регуляции сосудистого тонуса, в процессе воспаления и в тромботических механизмах. В последнее время стало ясно, что дисфункция эндотелия (ДЭ) является важным компонентом патофизиологии прогрессирования ХСН. ХСН может приводить к ДЭ различными путями, в частности,

посредством уменьшения синтеза и высвобождения NO, увеличения распада NO и повышения продукции эндотелина-1. Лечение, направленное на ДЭ, может улучшить прогноз при ХСН [32].

Острые ФН вызывают активацию воспалительных цитокинов и периферическую гипоксию у больных с ХСН. Регулярные физические упражнения у 18 больных с ХСН в течение 8 недель — 9 минут гимнастических упражнений и 30 минут велоэргометрических субмаксимальных ФН 5 дней в неделю, привели к повышению максимального потребления O₂. Никаких изменений в уровнях растворимого е-селектина, растворимых внеклеточных молекул адгезии, фактора некроза опухоли-альфа (TNF-alpha — tumor necrosis factor- α), растворимых рецепторов к TNF-alpha и интерлейкина-6 не наблюдалось, хотя количественно уровень этих медиаторов превышал контрольные значения. Таким образом, курсовое назначение интенсивных регулярных ФН при ХСН не увеличивает уровень воспалительных цитокинов и маркеров ДЭ [33].

Эти же исследователи отметили у больных с ХСН повышение содержания гипоксантина — проокислительного субстрата и маркера гипоксии, по сравнению со здоровыми людьми. После 8 недель интенсивных ФТ уровень гипоксантина снижался ($p < 0,01$). Содержание L-аргинина и диметиларгинина не отличалось между группами здоровых и больных и не изменялось при ФТ. Уровень нитратов — маркера ДЭ, был ниже у больных с ХСН — 416 ± 31 мкмоль/л, чем в контрольной группе — 583 ± 35 мкмоль/л ($p < 0,001$). ФТ достоверно повышали содержание нитратов. Предполагают, что длительная физическая реабилитация может сопровождаться снижением содержания гипоксантина и нитратов [34]. Однако попытка медикаментозного снижения концентрации гипоксантина посредством назначения больным с ХСН аллопуринола по 300 мг/сут. в течение 3 месяцев, не привела к росту ФР [35].

Клиренс L-аргинина, предшественника NO, после 8-недельной программы физической реабилитации возрос с $69,4 \pm 7,8$ до $101,0 \pm 9,5$ мл/мин ($p = 0,04$), тогда как в контрольной группе он не изменялся — от $78,4 \pm 17,5$ до $81,0 \pm 14,9$ мл/мин ($p > 0,05$). Возможно, что с этим связано улучшение функции сосудистого эндотелия после ФТ при ХСН [36].

Активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы в биоптатах скелетных мышц была снижена у 23 больных с ХСН на 31%, 57% и 51% соответственно, тогда как содержание нитротирозина, свидетельствующее об интенсивности окислительного стресса, было увеличено на 107%. ФТ в течение 6 месяцев увеличили активность глутатионпероксидазы и каталазы на 41% ($p < 0,05$) и 42% ($p < 0,05$) соответственно, и уменьшили уровень нитротирозина на 35%. Снижение ак-

тивности главных антиокислительных ферментов в скелетных мышцах при ХСН связано с увеличенным местным окислительным напряжением. ФТ проявляют антиокислительные свойства при ХСН частично за счет повышения активности ферментов — ловушек свободных радикалов [37].

Нарушения нормальных реологических свойств крови рассматриваются в качестве независимого фактора риска при сердечно-сосудистых заболеваниях, играя существенную роль в этиологии атеротромбогенеза. Гемореологические изменения, связанные с острыми избыточными ФН, приводят к увеличенному окислительному напряжению и истощению антиокислительной способности, а также к тканевой гипоксии. При регулярных ФН происходит снижение вязкости крови за счет уменьшения гематокрита и вязкости плазмы, тогда как деформируемость и агрегационные свойства эритроцитов остаются неизменными. Влияние длительных ФТ на реологию крови остается не изученным. Теоретически, увеличенная текучесть крови может облегчить поставку O₂ к работающим мышцам из-за уменьшения сопротивления потоку крови в микроциркуляторном русле [38].

Большинство рекомендаций по физической реабилитации при ХСН касаются уровня эргометричности ФН. Объем субмаксимального значения определяется по уровню лактата, функции внешнего дыхания или частоте сердечных сокращений (ЧСС). Наиболее распространенным вариантом аэробной ФТ умеренной интенсивности является быстрая ходьба или занятия на велотренажере по 20-30 минут в день до пяти раз в неделю с самоконтролем самочувствия и ЧСС; при этом эффективной считается ФН при достижении 60-80% от максимальной для пациента ЧСС. У пожилых больных с ХСН необходимо минимум 20 минут ФН в течение 3 дней в неделю с мощностью 40% от максимальной [39].

Упражнения для укрепления мышц (силовые ФТ) улучшают функциональные способности [40], не оказывая негативного влияния на функцию ЛЖ у больных с ХСН [41]. Несмотря на положительные результаты ряда исследований, рекомендации по широкому использованию ФТ на силовую выносливость, упражнения на координацию и гибкость при ХСН представляются преждевременными [42].

У здоровых людей при аэробном 30-минутном занятии на велотренажере с мощностью нагрузки 70% от максимальной энергетические затраты (441 ± 17 кал) были на 66% выше, чем при силовых ФТ — ритмичном 30-минутном приседании на корточки со скоростью 70% от репетиционного максимума (269 ± 13 кал) [43].

Изучение последствий длительных в течение 12 месяцев ФТ аэробного содержания при стабильной ХСН выявило следующие эффекты: снижение системного сосудистого сопротивления в покое и при стрессе через усовершенствование

функции эндотелия, увеличение ФР на 12%-26%, подавление местного воспаления и улучшение окислительного метаболизма в скелетных мышцах, уменьшение нейро-гуморальной активности, что предотвращает мышечную атрофию и общую смертность. Физические программы для пациентов с ХСН сегодня представляются как доказанная вспомогательная терапия с благоприятным прогнозом [7,44].

Литература

- Hambrecht R, Erbs S, Linke A, Gielen S. Physical exercise in older patients with chronic heart failure. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130(12): 710-6.
- Levy WC, Maichel BA, Steele NP, et al. Biomechanical efficiency is decreased in heart failure during low-level steady state and maximal ramp exercise. *Eur J Heart Fail* 2004; 6(7): 917-26.
- Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001; 22: 37-45.
- Cohen-Solal A, Logeart D, Gaul C, et al. Cardiac and peripheral responses to exercise in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 931-45.
- Сыркин А.Л., Полтавская М.Г., Молчанова И.В. и др. Мышечные механизмы снижения физической работоспособности при хронической сердечной недостаточности и влияние на них бета-адреноблокаторов. *Кардиология* 2005; 10: 31-8.
- Wasserman K, Yong-Ta Zhang, Gitt A, et al. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2221-7.
- Gielen S, Hambrecht R. Effects of physical training of chronic cardiac insufficiency. *MMW Fortschr Med* 2005; 147(35-36): 26-9.
- Witham MD, Argo IS, Johnston DW, et al. Predictors of exercise capacity and everyday activity in older heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(5): 720-4.
- Coats AJS. Grading heart failure and predicting survival: Slope of VE versus CO₂. In: *Cardiopulmonary Exercise Testing and Cardiovascular Health*. Ed. K. Wasserman. Armonk (NY): Futura Publishing Company 2002; 53-62.
- Opasich C, Ambrosino N, Felicetti G, et al. Heart failure related myopathy. *Eur Heart J* 1999; 20: 1991-2000.
- Ponikowski PP, Chua TP, Darrel P, et al. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2324-30.
- McConnell TR. Ventilatory markers during exercise for congestive heart failure. *J Cardiopulm Rehabil* 2004; 24(5): 321-3.
- Kaczmarek A, Jankowska EA, Witkowski T, et al. Chronic heart failure. The relationship between increased activity of skeletal muscle ergoreceptors and reduced exercise tolerance. *Kardiol Pol* 2004; 60(4): 322-32.
- Kaufman MP, Hayes SG. The exercise pressor reflex. *Clin Auton Res* 2002; 12(6): 429-39.
- Schmidt H, Francis DP, Rauchhaus M, et al. Chemo- and ergoreflexes in health, disease and ageing. *Int J Cardiol* 2005; 98(3): 369-78.
- Li J, Sinoway AN, Gao Z, et al. Muscle mechanoreflex and metaboreflex responses after myocardial infarction in rats. *Circulation* 2004; 110: 3049-54.
- Clarck AL, Poole-Wilson PA, Coats A. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of periphery. *JACC* 1996; 28: 1992-2011.
- Yamazaki T, Asanoi H, Ueno H, et al. Circadian dynamics of heart rate and physical activity in patients with heart failure. *Clin Exp Hypertens* 2005; 27(2-3): 241-9.
- Pichot V, Roche F, Denis C, et al. Interval training in elderly men increases both heart rate variability and baroreflex activity. *Clin Auton Res* 2005; 15(2): 107-15.
- Piepoli M, Ponikowski PP, Clark AL, et al. A neural link to explain the "muscle hypothesis" of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 137: 1050-6.
- Sinoway LI, Li J. A perspective on the muscle reflex: implications for congestive heart failure. *J Appl Physiol* 2005; 99(1): 5-22.
- Wolk R, Johnson BD, Somers VK, et al. Effects of beta-blocker therapy on ventilatory responses to exercise in patients with heart failure. *J Card Fail* 2005; 11(5): 333-9.
- Jonsdottir S, Andersen KK, Sigurethsson AF, Sigurethsson SB. The effect of physical training in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(6): 1023-6.
- Belardinelli R. Exercise training in heart failure patients. In: *Cardiopulmonary Exercise Testing and Cardiovascular Health*. Ed. K. Wasserman. Armonk (NY): Futura Publishing Company 2002; 209-20.
- McConnell TR. A review to develop an effective exercise training for heart failure patients. *Eura Medicophys* 2005; 41(1): 49-56.
- Senden PJ, Sabelis LW, Zonderland ML, et al. The effect of physical training on workload, upper leg muscle function and muscle areas in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2005; 100(2): 293-300.
- Williams AD, Selig S, Hare DL, et al. Reduced exercise tolerance in CHF may be related to factors other than impaired skeletal muscle oxidative capacity. *J Card Fail* 2004; 10(2): 141-8.
- Toman J, Spinarova L, Kara T, et al. Physical training in patients with chronic heart failure: functional fitness and the role of the periphery. *Vnitř Lek* 2001; 47(2): 74-80.
- Sabelis LW, Senden PJ, Fijnheer R, et al. Endothelial markers in chronic heart failure: training normalizes exercise-induced vWF release. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(9): 583-89.
- 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(4): 401-16.
- Gielen S, Adams V, Linke A, et al. Exercise training in chronic heart failure: correlation between reduced local inflammation and improved oxidative capacity in the skeletal muscle. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12(4): 393-400.
- Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C, et al. Inflammation and endothelial dysfunction as therapeutic targets in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2005; 100(3): 347-53.
- Niebauer J, Clark AL, Webb-Peploe KM, Coats AJ. Exercise training in chronic heart failure: effects on pro-inflammatory markers. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(2): 189-93.
- Niebauer J, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Home-based exercise training modulates pro-oxidant substrates in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(2): 183-8.

35. Gavin AD, Struthers AD. Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic heart failure. *Heart* 2005; 91(6): 749-53.
36. Parnell MM, Holst DP, Kaye DM. Augmentation of endothelial function following exercise training is associated with increased L-arginine transport in human heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109(6): 523-30.
37. Linke A, Adams V, Schulze PC, et al. Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure: increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. *Circulation* 2005; 111(14): 1763-70.
38. El-Sayed MS, Ali N, El-Sayed Ali Z. Haemorheology in exercise and training. *Sports Med* 2005; 35(8): 649-70.
39. Gigli G, Vallebona A. Physical training in the elderly with heart failure. *Ital Heart J* 2004; Suppl 10: 69S-73.
40. Levinger I, Bronks R, Cody DV, et al. Resistance training for chronic heart failure patients on beta blocker medications. *Int J Cardiol* 2005; 102(3): 493-9.
41. Levinger I, Bronks R, Cody DV, et al. The effect of resistance training on left ventricular function and structure of patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2005; 105(2): 159-63.
42. Meyer T, Kindermann M, Kindermann W. Exercise programmes for patients with chronic heart failure. *Sports Med* 2004; 34(14): 939-54.
43. Bloomer RJ. Energy cost of moderate-duration resistance and aerobic exercise. *J Strength Cond Res* 2005; 19(4): 878-82.
44. Larsen AI, Dickstein K. Exercise training in congestive heart failure. A review of the current status. *Minerva Cardioangiol* 2005; 53(4): 275-86.

Поступила 09/12-2005
Принята к печати 27/09-2006