

Η Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης και η Ευρωπαϊκή μελέτη ARISTOS-HF trial

ΙΩΑΝΝΗΣ Δ. ΛΑΟΥΤΑΡΗΣ PhD, FESC
 Φυσικοθεραπευτής,
 Τμήμα Φυσικοθεραπείας-Αποκατάστασης,
 Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα

Λέξεις ευρητηρίου

Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης;
 Άσκηση; Αποκατάσταση; Καρδιακή ανεπάρκεια;
 ARIS; ARISTOS-HFtrial

Ιωάννης Λαουτάρης

Φυσικοθεραπευτής

Διεύθυνση επικοινωνίας

Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο,
 Λεωφόρος Συγγρού 356, 17674, Αθήνα
 Τηλ.: 2109493000
 E-mail: ylaoutaris@yahoo.gr

Η Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης (ΚΑΔΚ) έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στην μελέτη της επίδρασης της άσκησης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ). Η Ευρωπαϊκή μελέτη ARISTOS-HF trial αναζήτησε το ιδανικό πρόγραμμα άσκησης γι αυτούς τους ασθενείς. Η μελέτη έδειξε ότι το τριπλό πρόγραμμα αερόβιας άσκησης / μυϊκής ενδυνάμωσης / άσκησης εισπνευστικών μυών (aerobic / resistance / inspiratory muscle training, ARIS) υπερτερεί άλλων προγραμμάτων άσκησης στην βελτίωση καρδιοαναπνευστικών δεικτών, σε δείκτες διαστάσεων της αριστερής κοιλίας όπως και σε λειτουργικούς δείκτες ασθενών με ΚΑ.

Περίληψη

Πολυκεντρικές μελέτες όπως η HF-ACTION trial και η SMARTEX-HF trial έδειξαν ότι το ιδανικό πρόγραμμα άσκησης για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) δεν έχει βρεθεί ακόμη. Η Ευρωπαϊκή μελέτη ARISTOS-HF trial εξέτασε την υπόθεση εάν ο συνδυασμός αερόβιας άσκησης (Aerobic Training (AT))/ασκήσεων μυϊκής ενδυνάμωσης (Resistance Training (RT))/ άσκησης των εισπνευστικών μυών (Inspiratory Muscle Training (IMT)) (ARIS-hypothesis) μπορεί να παράγει μέγιστα παθοφυσιολογικά και λειτουργικά οφέλη, αναζητώντας το άριστο πρόγραμμα άσκησης. Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 88 ασθενείς με χρόνια ΚΑ, NYHA II-III, LVEF≤35%, σε 4 προγράμματα άσκησης όπως ARIS,AT/IMT,AT/ RT,AT, και διάρκεια άσκησης 60 λεπτά - 3 φορές την εβδομάδα(συνολικά 180 λεπτά/εβδομάδα) για 12 εβδομάδες. Πριν και μετά τα προγράμματα άσκησης όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης, υπέρηχο καρδιάς καθώς και σε αξιολόγηση λειτουργικών δεικτών. Τα ευρήματα της μελέτης έδειξαν ότι το πρόγραμμα ARIS υπερτερούσε των άλλων προγραμμάτων σε δείκτες αερόβιας ικανότητας και διαστάσεων της αριστερής κοιλίας, στην 6-λεπτη δοκιμασία βάρδισης όπως και σε αξιολόγηση της ποιότητα ζωής. Η μελέτη ARISTOS-HF trial προτείνει 180 λεπτά/εβδομάδα άσκηση και υποστηρίζει την συνταγογράφηση του τριπλού προγράμματος άσκησης (ARIS) για ασθενείς με χρόνια ΚΑ.

Εισαγωγή

Η Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης (ΚΑΔΚ) έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στην μελέτη της επίδρασης της άσκησης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ).¹ Σημαντικός αριθμός - κυρίως μικρών - μελετών έχει δείξει ότι η μέτρια έντασης συνεχή αερόβια άσκηση [moderate continuous aerobic training (AT)] μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου (peakVO_2) σε ένα ποσοστό 10-20%.² Αναφέρεται επίσης ότι μία αύξηση του peakVO_2 κατά 1 mL/kg/min μπορεί να ισοδυναμεί με μείωση της θνησιμότητας από καρδιολογικά αίτια κατά 10%.³ Τα ευεργετικά αποτελέσματα αυτής της άσκησης περιλαμβάνουν ακόμη βελτίωση της ποιότητας ζωής, οφέλη στην λειτουργία του ενδοθελίου και στο νευρο-ορμονικό προφίλ, αντιφλεγμονώδη δράση αντιστροφή της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας καθώς και μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας.^{1,4}

Παρ' όλα αυτά η μεγαλύτερη σε αριθμό ασθενών (n = 2, 331) μελέτη άσκησης HF-ACTION trial έδειξε μία μέτρια βελτίωση του peakVO_2 (4%) και της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με ΚΑ ενώ η νοσηρότητα και θνησιμότητα μειώθηκαν μόνο ύστερα από την στάθμιση συγκεκριμένων προγνωστικών παραγόντων.^{5,6} Τα αποτελέσματα αυτά αποδόθηκαν σε ελλιπή συμμόρφωση των ασθενών στο πρόγραμμα άσκησης καθώς και στην μοντέρνα φαρμακευτική αγωγή που ελάμβαναν οι ασθενείς στην μελέτη HF-ACTION trial σε σύγκριση με τις προηγούμενες μελέτες, η οποία μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την γενική υγεία, την βιοχημική και λειτουργική ικανότητα των μυών και την φυσική δραστηριότητα των ασθενών, πιθανά 'διυλίζοντας' τα οφέλη της αερόβιας άσκησης.^{7,8}

Έτσι προτάθηκε και μελετήθηκε μία υπόθεση αύξησης της έντασης της άσκησης με στόχο την βελτίωση της αποτελεσματικότητας. Ενώ οι πρώτες μικρές μελέτες έδειξαν ότι η υψηλή έντασης διαλλειμματική άσκηση (high intensity interval training) υπερέχει της μέτριας έντασης συνεχούς αερόβιας άσκησης,⁹ η μεγάλη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη SMART-EX-HF trial έδειξε ότι σε ασθενείς υπό μοντέρνα φαρμακευτική αγωγή, οι δύο μορφές άσκησης παράγουν μικρότερα και παρόμοια αποτελέσματα από ότι αναμένονταν σε δείκτες όπως το peakVO_2 και σε δείκτες διαστάσεων και λειτουργικότητας της αρι-

στερής κοιλίας, ενώ η βελτίωση του peakVO_2 με την διαλλειμματική άσκηση ήταν της τάξης του 5%.¹⁰

Παράλληλα πολλά Κέντρα ξεκίνησαν να χρησιμοποιούν συνδυασμό ασκήσεων σε ασθενείς με ΚΑ σε μια προσπάθεια να επιτύχουν καλύτερα αποτελέσματα. Με βάση μελέτες που αναφέρουν μείωση της μυϊκής δύναμης σε ασθενείς με ΚΑ,¹¹ ή χρήση ασκήσεων μυϊκής ενδυνάμωσης (Resistance Training (RT)) οδήγησε σε αύξηση της μυϊκής δύναμης αλλά και της αερόβιας ικανότητας ενώ ο συνδυασμός αυτών των ασκήσεων με αερόβια άσκηση είχε ως αποτέλεσμα πρόσθετα οφέλη στην μυϊκή δύναμη, ποιότητα ζωής και απόσταση βάρδισης όπως και σε δείκτες αναπνευστικής, μεταβολικής και αγγειακής ανταπόκρισης σε σύγκριση με τα προγράμματα αερόβιας άσκησης.¹¹⁻¹⁷ Μελέτες έδειξαν επίσης σημαντική μείωση της δύναμης και της ισχύος των εισπνευστικών μυών (διάφραγμα).^{18,19} Πρόσφατη μελέτη επιβεβαίωσε σημαντική μιοπάθεια του διαφράγματος ύστερα από βιοψίες που πραγματοποιήθηκαν στο διάφραγμα ασθενών με ΚΑ που υπεβλήθησαν σε τοποθέτηση συσκευής υποστήριξης αριστερής κοιλίας (LVAD).²⁰ Σειρά μελετών από το Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (ΩΚΚ) και από άλλα Κέντρα έδειξαν ότι η άσκηση των εισπνευστικών μυών (Inspiratory Muscle Training (IMT)) βελτίωσε τους δείκτες δύναμης και ισχύος του διαφράγματος όπως και την αερόβια ικανότητα, ενώ ο συνδυασμός αυτού του τύπου άσκησης με αερόβια άσκηση οδήγησε σε επιπλέον βελτίωση της λειτουργικότητας του διαφράγματος, απόστασης βάρδισης, peakVO_2 , δεικτών φλεγμονής (CRP), του νατριουρητικού πεπτιδίου NT-pro BNP και της ποιότητας ζωής, συγκριτικά με αερόβια άσκηση μόνο.²¹⁻²⁷ Οι βελτιώσεις αυτές από την άσκηση των εισπνευστικών μυών, έχουν αποδοθεί στην μείωση της δύσπνοιας και στην πιθανή καθυστέρηση της κόπωσης του διαφράγματος και της ενεργοποίησης ενός διαφραγματικού μεταβο-αντανακλαστικού που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της αγγειοδιαστολής στην περιφέρεια και των επιδόσεων στην άσκηση.^{28,29}

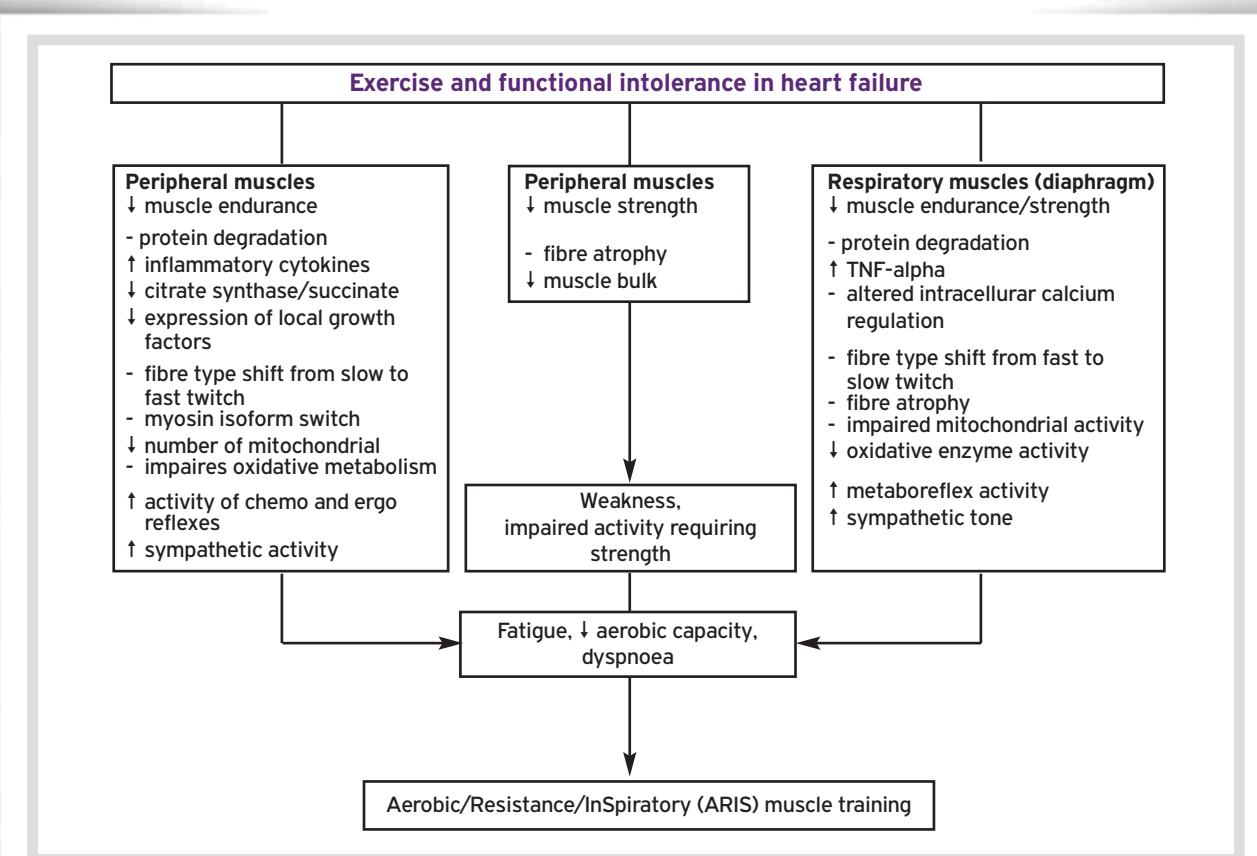
Φαίνεται λοιπόν ότι διαφορετικά Κέντρα χρησιμοποιούν διαφορετικές πρακτικές όσον αφορά την συνταγογράφηση της άσκησης σε ασθενείς με ΚΑ ενώ ένα κοινό, ιδανικό ('optimum') πρόγραμμα άσκησης δεν έχει βρεθεί ακόμη για αυτούς τους ασθενείς.

Ευρωπαϊκή μελέτη ARISTOS-HF trial

Σύμφωνα με (i) τα προηγούμενα ευρήματα, (ii) τα ευρήματα από προοπτική μελέτη μας στο ΩΚΚ που έδειξαν για πρώτη φορά ότι ο συνδυασμός αερόβιας άσκησης/ασκήσεων μυϊκής ενδυνάμωσης / άσκησης των εισπνευστικών μυών (AT/RT/IMT (ARIS)) μπορεί να βελτιώσει καρδιοαναπνευστικούς και λειτουργικούς δείκτες σημαντικά περισσότερο από ένα πρόγραμμα αερόβιας άσκησης,³⁰ και (iii) με βάση την αποκωδικοποίηση της ‘μυϊκής υπόθεσης’,³¹⁻³⁴ διατυπώθηκε η ‘μυϊκή υπόθεση ARIS’³⁴ όπως παρακάτω:

The ‘Aerobic/Resistance/Inspiratory muscle training hypothesis (ARIS hypothesis) in heart failure’:

‘Η μειωμένη ανοχή στην άσκηση και η χαμηλή λειτουργικότητα ασθενών με ΚΑ σχετίζονται όχι μόνο με μείωση της μυϊκής ισχύος (muscle endurance), αλλά και με μείωση της μυϊκής δύναμης (muscles trength) και της λειτουργικής ικανότητας των εισπνευστικών μυών (muscle strength and endurance) που φαίνεται να συμβάλλουν σε αδυναμία, δύσπνοια, κόπωση και χαμηλή αερόβια ικανότητα. Ο συνδυασμός αερόβιας άσκησης/ασκήσεων μυϊκής ενδυνάμωσης/άσκησης των εισπνευστικών μυών (ARIS training) μπορεί να οδηγήσει σε μέγιστα παθοφυσιολογικά και λειτουργικά οφέλη σε αυτούς τους ασθενείς.’³⁴



Σχήμα 1. The ‘Aerobic/Resistance/Inspiratory muscle training hypothesis (ARIS hypothesis) in heart failure.’

Η υπόθεση ARIS μελετήθηκε από την Ευρωπαϊκή πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη **ARISTOS-HF trial** (Aerobic Resistance In Spirotry Training Outcomes in Heart Failure) όπου σύγκρινε 4 διαφορετικά προγράμματα άσκησης, ARIS, AT/RT, AT/IMT και AT με στόχο να προτείνει το ιδανικό, (**άριστο**) πρόγραμμα άσκησης για ασθενείς με ΚΑ.³⁵

Στην μελέτη συμμετείχαν το ΩΚΚ (Συντονιστικό Κέντρο), το Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιολογίας, Κέντρο Τηλε-Καρδιολογίας της Βαρσοβίας, Πολωνία και το Τμήμα Καρδιολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Ασκληπείου Βούλας, Αθήνα.

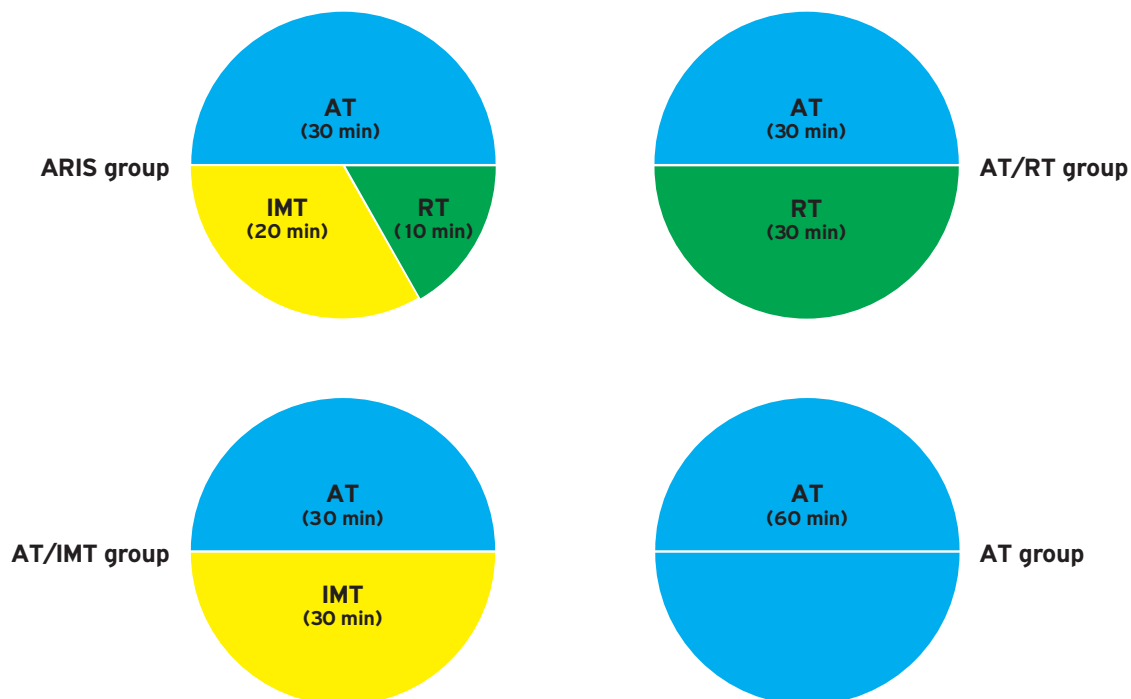
Συνολικά, στα τρία Κέντρα τυχαιοποιήθηκαν 88 ασθενείς με χρόνια ΚΑ, NYHAI-II-III και κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας (LVEF) ≤35%, στις 4 ομάδες άσκησης (ARIS, AT/RT,

AT/IMT, AT) ενώ τελικά ολοκλήρωσαν τα προγράμματα άσκησης 74 ασθενείς. Όλα τα προγράμματα είχαν διάρκεια 12 εβδομάδες, με συχνότητα άσκησης 3 φορές την εβδομάδα και χρόνο άσκησης 60 λεπτά ανά συνεδρία άσκησης (συνολικά 180 λεπτά/εβδομάδα). Η αερόβια άσκηση πραγματοποιήθηκε με την μορφή μέτριας έντασης συνεχούς αερόβιας άσκησης.

Συγκεκριμένα, η άσκηση στην ομάδα ARIS περιελάμβανε 30 λεπτά AT, 20 λεπτά IMT και 10 λεπτά RT. Η άσκηση στην ομάδα AT/IMT περιελάμβανε 30 λεπτά AT και 30 λεπτά IMT, στην ομάδα AT/RT, 30 λεπτά AT και 30 λεπτά RT ενώ στην ομάδα AT οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε 60 λεπτά AT (ή σε δύο περιόδους από 30 λεπτά AT) (Σχήμα 2).

ARISTOS-HF trial: Looking for the 'optimum' exercise program in heart failure

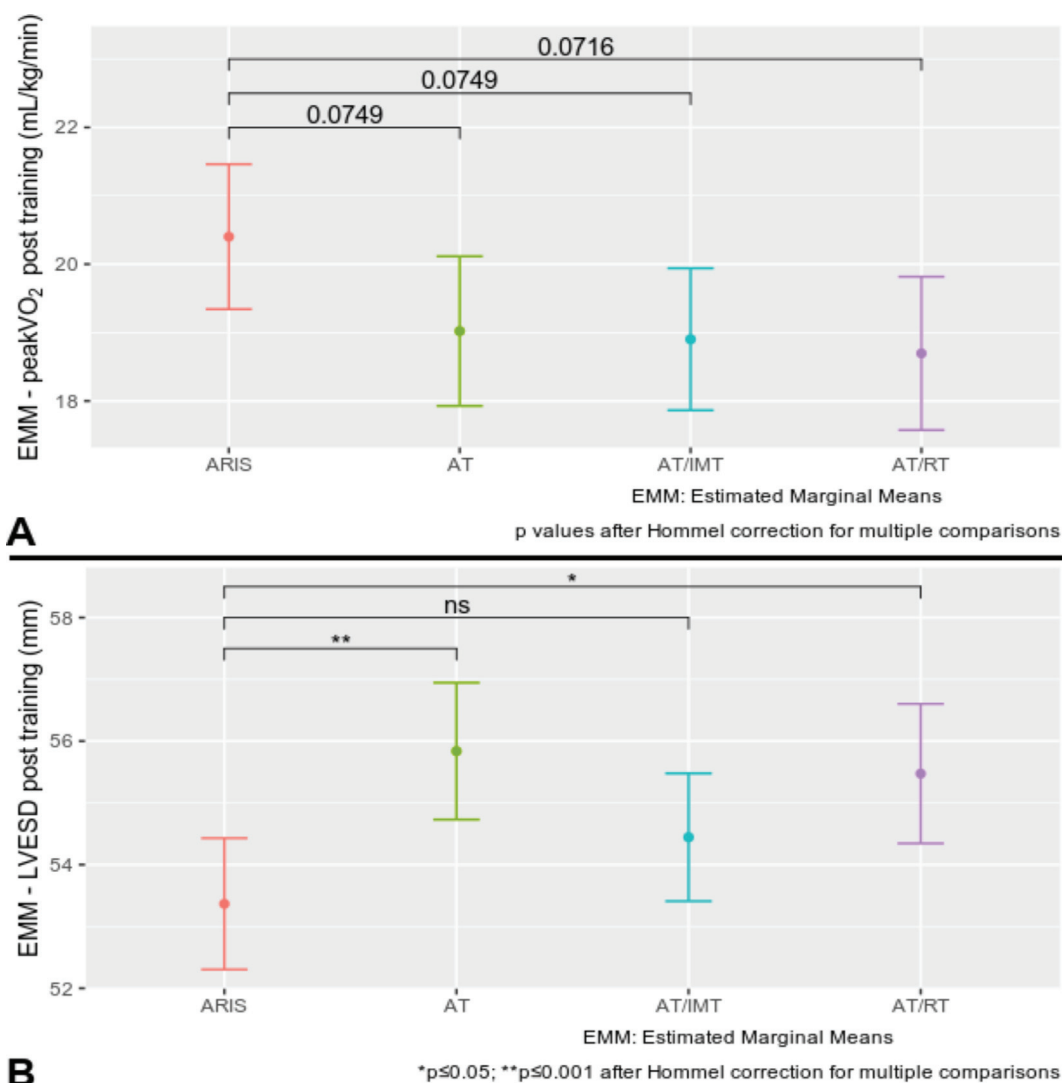
Aerobic training (AT), Resistance training (RT), Inspiratory Muscle Training (IMT)



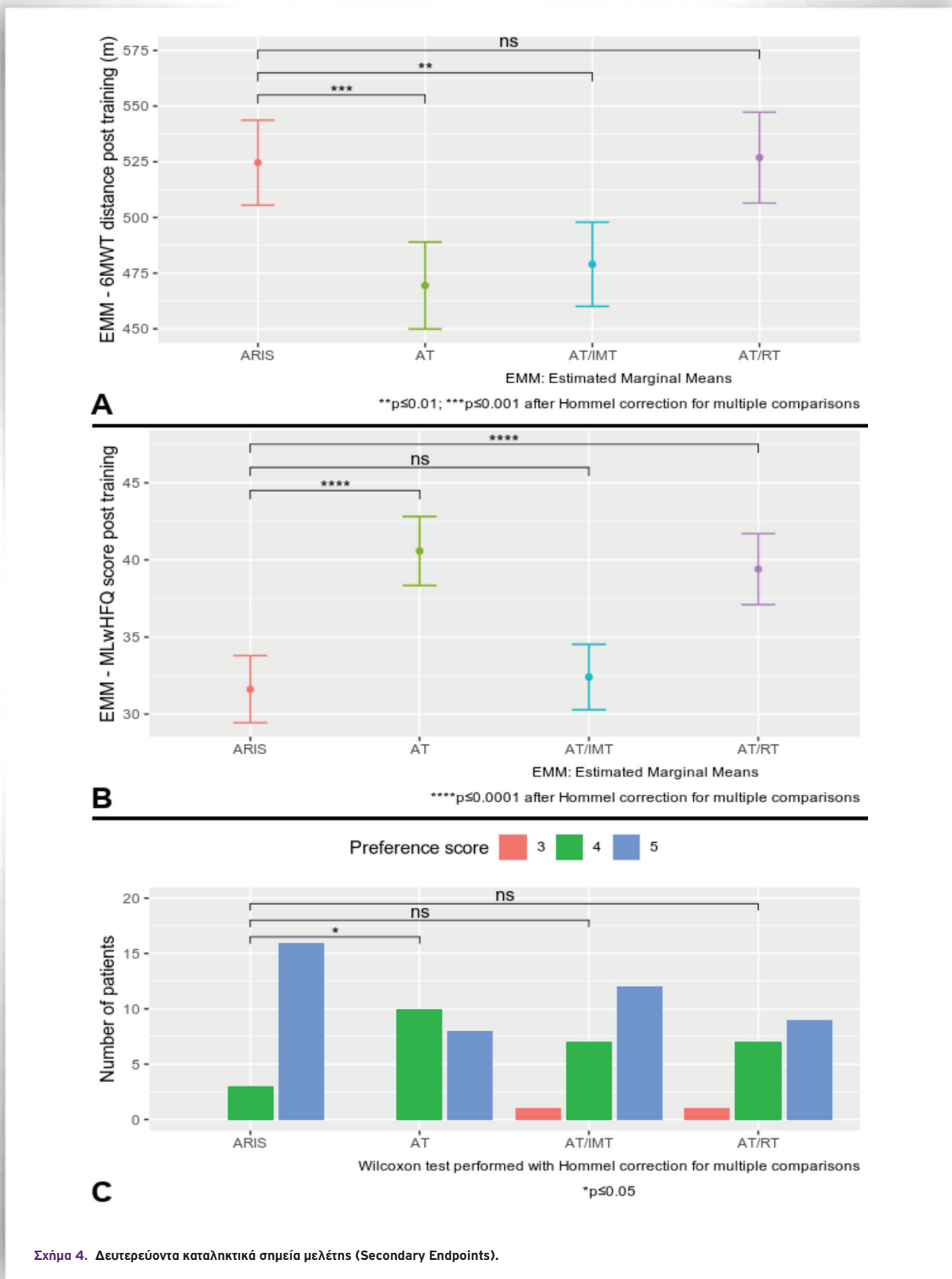
Σχήμα 2. Προγράμματα άσκησης – Ευρωπαϊκή μελέτη ARISTOS-HF trial.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όλες οι ομάδες βελτίωσαν το peakVO_2 , την τελοδιαστολική διάμετρο και το κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας επισημαίνοντας τα σπουδαία οφέλη της άσκησης σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ. Την μεγαλύτερη ποσοστιαία αύξηση στο peakVO_2 πέτυχε η ομάδα ARIS (19%) σε σχέση με τα άλλα προγράμματα AT/RT (9%), AT/IMT (11%), AT (10%). Στατιστικά, η αύξηση του peakVO_2 για το πρόγραμμα ARIS συγκριτικά με όλες τις υπόλοιπες ομάδες ήταν της τάξης του $p = 0.07$ (trend)

(Σχήμα 3). Αξίζει να αναφερθεί ότι η μελέτη HF-ACTION trial έδειξε ότι μία αύξηση του peakVO_2 κατά 6%, (ύστερα από στάθμιση προγνωστικών παραγόντων), ισοδυναμούσε με 5% μείωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας.³⁶ Η ΚΑΔΚ έδειξε επίσης ότι η κυκλοφορική ισχύς ($\text{peakVO}_2 \times \text{peak systolic blood pressure}$) αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά στη ομάδα ARIS συγκριτικά με όλες τις υπόλοιπες 3 ομάδες ενώ και ο χρόνος άσκησης κατά την ΚΑΔΚ αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα ARIS συγκριτικά με τις ομά-



Σχήμα 3. Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία μελέτης (Primary Endpoints).



δες ΑΤ και ΑΤ/RT. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η κυκλοφορική ισχύς αποτελεί μεγάλης αξίας προγνωστικό δείκτη επιβίωσης σε ασθενείς με ΚΑ αφού η χαμηλή κυκλοφορική ισχύς συσχετίζεται με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας.³⁷ Επιπλέον, η τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα ARIS συγκριτικά με τις ομάδες ΑΤ και ΑΤ/RT (Σχήμα 3).

Η ομάδα ARIS έδειξε ακόμη στατιστικά σημαντική βελτίωση σε περιφερικούς μυϊκούς δείκτες και στην 6-λεπτη δοκιμασία βάρδισης σε σύγκριση με την ομάδα ΑΤ/IMT, καθώς και σε αναπνευστικούς μυϊκούς δείκτες, δύσπνοια και ποιότητα ζωής συγκριτικά με την ομάδα ΑΤ/RT. Η 6-λεπτη δοκιμασία βάρδισης, η ποιότητα ζωής, η δύσπνοια και οι περιφερικοί και αναπνευστικοί μυϊκοί δείκτες βελτιώθηκαν σημαντικά περισσότερο στην ομάδα ARIS σε σύγκριση με την ομάδα ΑΤ. Η βαθμολόγηση του ερωτηματολογίου προτίμησης άσκησης από τους ασθενείς ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα ARIS συγκριτικά με την ομάδα ΑΤ (Σχήμα 4). Αυτό το εύρημα μπορεί να συμβάλει στην βελτίωση του επιπέδου συμμόρφωσης των ασθενών στα προγράμματα άσκησης. Η μειωμένη συμμόρφωση αποτελεί την 'Αχίλλειο πτέρνα' των προγραμμάτων αποκατάστασης ενώ ο δείκτης προτίμησης άσκησης φαίνεται να σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα συμμόρφωσης αλλά και με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων άσκησης.³⁸

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι η αύξηση του peakVO_2 που βρέθηκε στην ομάδα ΑΤ (10%) στην ARISTOS-HF trial, ήταν τουλάχιστον διπλάσια συγκριτικά με την αύξηση που παρατηρήθηκε στην HF-ACTION trial (4%) και στην SMARTEX-HF trial (5%). Ο λόγος για αυτή την μεγαλύτερη αύξηση μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς στην παρούσα μελέτη ασκήθηκαν για 180 λεπτά/εβδομάδα ενώ ο χρόνος άσκησης για την ομάδα ΑΤ στην HF-ACTION trial και στην SMARTEX-HF trial ήταν κατά 75 λεπτά/εβδομάδα και 39 λεπτά/εβδομάδα αντίστοιχα λιγότερος σε σύγκριση με την ARISTOS-HF trial.

Τα αποτελέσματα της ARISTOS-HF θα πρέπει να συζητηθούν λαμβάνοντας υπόψη συγκεκριμένους περιορισμούς. Για παράδειγμα

ο τελικός αριθμός των ασθενών που μελετήθηκε ήταν μικρότερος από ότι σχεδιάστηκε (κάποιοι ασθενείς διέκοψαν την άσκηση για λόγους υγείας, χιλιομετρική απόσταση). Λαμβάνοντας υπόψη την μεγάλη τάση αύξησης του peakVO_2 ($p=0.07$) για την ομάδα ARIS συγκριτικά με τα υπόλοιπα προγράμματα, είναι πιθανό ότι ο μικρότερος αριθμός ασθενών που τελικά αναλύθηκε να περιορίσει την ισχύ (power) της μελέτης για την εύρεση στατιστικά σημαντικής διαφοράς ανάμεσα στις ομάδες (between group difference). Παρόλα αυτά η μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές σε άλλους δείκτες της ΚΑΔΚ (κυκλοφορική ισχύς, χρόνο άσκησης) και σε σημαντικούς λειτουργικούς δείκτες ενώ διατήρησε μία ισχύ πάνω από 80% για την εύρεση στατιστικά σημαντικής διαφοράς σε δείκτες διαστάσεων αριστερής κοιλίας όπως έδειξε από την σημαντική μείωση της τελοσυστολικής διαμέτρου της αριστερής κοιλίας υπέρ του προγράμματος ARIS.

Συμπεράσματα

Τα ευρήματα από την ARISTOS-HF trial έδειξαν ότι ο συνδυασμός άσκησης ARIS υπερτερεί άλλων προγραμμάτων άσκησης σε δείκτες αερόβιας ικανότητας και διαστάσεων της αριστερής κοιλίας καθώς και σε λειτουργικούς δείκτες που σχετίζονται με την καθημερινότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η ARISTOS-HF trial υποστηρίζει την συνταγογράφηση του τριπλού προγράμματος άσκησης σε ασθενείς με ΚΑ και προτείνει 180 λεπτά/εβδομάδα άσκηση για ασθενείς με χρόνια ΚΑ.

Βιβλιογραφία

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891-975.
2. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 2004; 116: 693 - 706.
3. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF et al. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2139-2143.
4. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD003331. doi: 10.1002/14651858.CD003331.
5. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al; HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1439-1450.
6. Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, et al; HF-ACTION Investigators. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1451-9.
7. Larsen AI. The muscle hypothesis in heart failure revised: 'The multisite training approach'. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 1252-1256.
8. Valborgland T, Isaksen K, Yndestad A, et al. Increased functional capacity after 12 weeks of exercise training does not transform into improved skeletal muscle metabolism or ultrastructure in heart failure patients on modern optimal medical therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27: 2047487320919863. doi: 10.1177/2047487320919863.
9. Wisloff U, Stoylen 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: 3086-3094.
10. Ellingsen Ø, Halle M, Conraads V, et al; SMART-TEX Heart Failure Study (Study of Myocardial Recovery After Exercise Training in Heart Failure) Group. High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2017; 135: 839-849.
11. Jewiss D, Ostman C, Smart NA. The effect of resistance training on clinical outcomes in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016; 221: 674-81.
12. Selig SE, Carey MF, Menzies DG, et al. Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability, and forearm blood flow. *J Card Fail* 2004; 10: 21-30.
13. Williams AD, Carey MF, Selig S, et al. Circuit resistance training in chronic heart failure improves skeletal muscle mitochondrial ATP production rate – a randomized controlled trial. *J Card Fail* 2007; 13: 79-85.
14. Anagnostakou V, Chatzimichail K, Dimopoulos S, et al. Effects of interval cycle training with or without strength training on vascular reactivity in heart failure patients. *J Card Fail* 2011; 17: 585-591.
15. Conraads VM, Beckers P, Vaes J, et al. Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25: 1797- 805.
16. Conraads VM, Beckers P, Bosmans J, et al. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2002; 23: 1854-60.
17. Beckers PJ, Denollet J, Possemiers NM, et al. Combined endurance-resistance training vs. endurance training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2008; 15: 1858-66.
18. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, et al. Respiratory Muscle Dysfunction in Congestive Heart Failure: Clinical Correlation and Prognostic Significance. *Circulation* 2001; 103: 2153-8.
19. Laoutaris ID, Adamopoulos S, Manginas A, et al. Inspiratory work capacity is more severely depressed than inspiratory muscle strength in patients with heart failure: Novel applications for inspiratory muscle training. *Int J Cardiol* 2016; 221: 622-6.

20. Mangner N, Garbade J, Heyne E, et al. Molecular Mechanisms of Diaphragm Myopathy in Humans with Severe Heart Failure. *Circ Res* 2021 Feb 1. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.318060.
21. Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, et al. Immune response to inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 679-85.
22. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, et al. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 757-63.
23. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1663-1671.
24. Laoutaris ID, Dritsas A, Adamopoulos S, et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1888-1889.
25. Mello PR, Guerra GM, Borile S, et al. Inspiratory muscle training reduces sympathetic nervous activity and improves inspiratory muscle weakness and quality of life in patients with chronic heart failure: A clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2012; 32: 255-261.
26. Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima CO, et al. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Am Heart J* 2009; 158: 768. e1-7. doi: 10.1016/j.ahj.2009.09.005.
27. Adamopoulos S, Schmid JP, Dendale P, et al. Combined aerobic/inspiratory muscle training vs. aerobic training in patients with chronic heart failure: The Vent-HeFT trial: A European prospective multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 574-582.
28. Laoutaris I, Dritsas A, Brown MD, et al. Inspiratory muscle training using an incremental endurance test alleviates dyspnea and improves functional status in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11:489-96.
29. Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, et al. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2009; 6: 95-101.
30. Laoutaris ID, Adamopoulos S, Manginas A, et al. Benefits of combined aerobic/resistance/inspiratory training in patients with chronic heart failure. A complete exercise model? A prospective randomised study. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1967-1972.
31. Coats AJ, Clark AL, Piepoli M, et al. Symptoms and quality of life in heart failure: The muscle hypothesis. *Br Heart J* 1994; 72(Suppl): S36-S39.
32. Piepoli MF and Coats AJ. The 'skeletal muscle hypothesis in heart failure' revised. *Eur Heart J* 2013; 34: 486-488.
33. Laoutaris ID. Exercise intolerance and skeletal muscle metaboreflex activity in chronic heart failure: Do we need to recruit more muscle in exercise training? *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 1257-1262.
34. Laoutaris ID. The 'aerobic/resistance/inspiratory muscle training hypothesis in heart failure'. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 1257-1262.
35. Laoutaris ID, Piotrowicz E, Kallistratos MS, et al; ARISTOS-HF trial (Aerobic, Resistance, Inspiratory Training OutcomeS in Heart Failure) Investigators. Combined aerobic/resistance/inspiratory muscle training as the 'optimum' exercise programme for patients with chronic heart failure: ARISTOS-HF randomized clinical trial. *Eur J Prev Cardiol* 2020 Dec 2; zwaa091. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa091.
36. Swank AM, Horton J, Fleg JL, et al; HF-ACTION Investigators. Modest increase in peak VO₂ is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 579-85.
37. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, et al. A non-invasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2002; 23: 806-14.
38. Beckers PJ, Denollet J, Possemiers NM, Wuyts K, Vrints CJ, Conraads VM. Maintaining physical fitness of patients with chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17:660-7.

Cardiopulmonary Exercise Testing and the European ARISTOS-HF trial

Ioannis D. Laoutaris

Rehabilitation Department, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece

Multicenter studies such as HF-action trial and SMARTEX-HF trial have shown that the ideal exercise program for patients with heart failure has not yet been found. The European study ARISTOS-HF trial examined the hypothesis whether the combination of Aerobic training /Resistance Training /inspiratory Muscle Training (ARIS-hypothesis) can produce maximum pathophysiological and functional benefits by looking for the excellent exercise program. The findings from ARISTOS-HF trial showed that the combination of ARIS exercise outweighs other exercise programs in indicators of aerobic capacity and dimensions of the left ventricle as well as functional indicators related to the daily routine and quality of life of patients.

Keywords: Cardiopulmonary Exercise Testing, Exercise, Rehabilitation, Heart Failure, ARIS, ARISTOS-HF trial, inspiratory muscle training