

## 慢性心不全患者に対する在宅酸素療法の効果

## Effects of Home Oxygen Therapy on Patients With Chronic Heart Failure

小島 里織  
 中谷 眞  
 城谷 知彦  
 池田 嘉弘  
 国吉 達也  
 田尻 英一  
 古田 豊  
 稲留 哲也  
 横山 光宏\*

Rio KOJIMA, MD  
 Makoto NAKATANI, MD  
 Tomohiko SHIROTANI, MD  
 Yoshihiro IKEDA, MD  
 Tatsuya KUNIYOSHI, MD  
 Eiichi TAJIRI, MD  
 Yutaka FURUTA, MD  
 Tetsuya INATOME, MD  
 Mitsuhiro YOKOYAMA, MD, FJCC

### Abstract

**Objectives.** Dyspnea on exertion and/or hypoxemia due to nocturnal respiratory disturbance may occur in patients with stable chronic congestive heart failure. Such patients with respiratory disorder during sleep have a poor prognosis. The effects of treatment with home oxygen therapy on patients with congestive heart failure are unclear when symptoms are stable at rest. This study investigated the effects of home oxygen therapy on patients with stable chronic congestive heart failure.

**Methods.** Thirty-three patients with stable chronic congestive heart failure (New York Heart Association functional class II-III) and hypoxemia during exercise or sleep were treated with oxygen above the level of 90% SaO<sub>2</sub>. The following factors were compared before and after home oxygen therapy: Subjective minimal capacity on exercise (metabolic equivalents: METs) before and 1 month after patients first became aware of dyspnea on effort using the specific activity scale (SAS); SaO<sub>2</sub> at rest before and 1 month after; and frequency of admission during 1 year due to deterioration of heart failure.

**Results.** After home oxygen therapy, SAS improved from 2.5 ± 0.9 to 3.3 ± 1.0 METs ( $p < 0.0001$ ), and SaO<sub>2</sub> at rest improved from 92.8 ± 2.5% to 96.3 ± 1.6% ( $p < 0.0001$ ). The frequency of admission was decreased from 1.3 ± 1.2 to 0.8 ± 1.2 times ( $p = 0.03$ ).

**Conclusions.** Home oxygen therapy is effective for improving the symptoms and activity of daily life in patients with chronic heart failure. Home oxygen therapy may prevent the deterioration of heart failure.

J Cardiol 2001; 38(2): 81-86

### Key Words

Heart failure, treatment (chronic, home oxygen therapy)  
 Prognosis

Quality of life

### はじめに

慢性呼吸不全患者に対する在宅酸素療法は、一般的な治療法として広く用いられている。一方、心不全の

急性増悪時の低酸素血症に対する酸素投与は行われるが、症状が安定している慢性心不全症例に対して、通常の治療法として酸素療法が積極的に適用されることはいまだ少ない。慢性心不全患者において、安静時の

市立加西病院 内科: 〒675-2393 兵庫県加西市北条町横尾1-13; \*神戸大学医学部 第一内科

Division of Internal Medicine, Municipal Kasai Hospital, Hyogo; \*The First Department of Internal Medicine, Kobe University School of Medicine, Kobe

Address for correspondence: NAKATANI M, MD, Division of Internal Medicine, Municipal Kasai Hospital, Yokoo 1-13, Hojo-cho, Kasai, Hyogo 675-2393

Manuscript received December 11, 2000; revised February 23 and April 12, 2001; accepted April 13, 2001

低酸素血症は軽度であっても、軽労作による呼吸困難や倦怠感のため日常活動が制限されることが多い。また、心不全症例において夜間の中枢性の呼吸障害の合併が高頻度であり<sup>1)</sup>、合併例の予後は非合併例に比べて悪いとの報告もある<sup>2,3)</sup>。

今回我々は慢性心不全患者に対して在宅酸素療法を導入し、自覚症状、日常生活の活動性に与える影響について検討を行った。

## 対象と方法

### 1. 対象

対象は、急性増悪期には全例心不全重症度が New York Heart Association (NYHA) 心機能分類 Ⅲ度以上で入院治療を要したが、薬物療法により症状が安定した慢性心不全例で、在宅酸素療法導入前に1ヵ月間の観察期間を置き、症状に変化のないことを確認した。睡眠時を含む安静時に低酸素血症を有する例、または労作時に動脈血酸素飽和度 (arterial oxygen saturation: SaO<sub>2</sub>) の低下を伴う呼吸困難を自覚する慢性心不全例 33 例を対象とした。心不全重症度は NYHA 分類 Ⅲ度で、内訳は Ⅲ度が 3 例、Ⅳ度が 13 例、Ⅴ度が 15 例、Ⅵ度が 2 例であった。基礎疾患は虚血性心疾患が 14 例、弁膜症が 11 例、心筋症が 8 例であり、その心機能は各疾患群ともに約半数の症例で僧帽弁逆流を、とくに弁膜症群で全例弁逆流を有しているため短縮率が比較的高値になっているが、全例左心機能低下を有していた。治療内容は 遮断薬 (虚血性心疾患群 57%、弁膜症群 64%、心筋症群 88%)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (虚血性心疾患群 57%、弁膜症群 45%、心筋症群 63%)、ホスホジエステラーゼ Ⅲ阻害薬 (虚血性心疾患群 43%、弁膜症群 64%、心筋症群 75%) であり、心筋症群で両薬の併用例が多かったが、他に各基礎疾患群間に差はなかった (Table 1)。

### 2. 方法

上記の心不全対象症例に対して在宅酸素療法を導入し、以下の3項目についてその変化を観察し検討を行った。1) 在宅酸素療法導入前と導入1ヵ月後において、労作時呼吸困難を自覚する最小運動量 (metabolic equivalents: METs) を Sasayama ら<sup>4)</sup>の方法に準じた身体活動能力質問表 (specific activity scale: SAS) を用いたアンケート法により求める。2) 在宅酸素療法導入前

と導入1ヵ月後における安静時 SaO<sub>2</sub> を求める。3) 在宅酸素療法導入前後1年間の心不全増悪による入院の頻度を求める。

低酸素血症の判定は、24時間 SaO<sub>2</sub> モニターで SaO<sub>2</sub> が 90% 未満が 10 分以上持続するか、1時間当たり連続的な SaO<sub>2</sub> の 4% 以上の低下の回数 (oxygen desaturation index: ODI) を 10 dips/hr 以上認めるか、または労作時に SaO<sub>2</sub> が 4% 以上の低下を伴い呼吸困難を訴えるものを有意とした。酸素投与は以下の機械を用い、夜間睡眠時と有意な SaO<sub>2</sub> 低下を伴う労作時に 1 - 3 l/min 投与し、SaO<sub>2</sub> モニターにより再評価し、SaO<sub>2</sub> が 90% 以上を保つように酸素吸入量を設定した。また、導入前後1ヵ月間は投薬の変更はせず、その後症状に応じて変更可とした。

酸素供給機器はベストサンソ 3A (藤沢製) とハイサンソ TO-90-3L タイプ (帝人製) を使用した。

在宅酸素療法導入に際し必要性と効果および必要経費につき説明し、全例より同意を得てカルテに記載した。

統計処理方法として 結果は平均 ± 標準偏差で表し、単変量解析には対応のある *t* 検定を用いた。 *p* < 0.05 を有意差の判定とした。

なお、今回の研究は対象をもたないパイロット研究として行った。

## 結 果

各評価は各症例の酸素投与設定下 (夜間のみ 23 例、夜間および労作時 7 例、終日 3 例) により行った。

1) 酸素は夜間に平均 7.3 ± 2.6 時間、日中安静時に平均 2.3 ± 3.3 時間、および日中労作時に平均 0.5 ± 1.2 時間の吸入をした。夜間の酸素吸入量は 1.5 l/min が 6 例、2.0 l/min が 17 例、2.5 l/min が 9 例、3.0 l/min が 1 例であった。

2) SAS による労作時呼吸困難の出現する最小運動量は在宅酸素療法導入前、虚血性心疾患群 2.7 ± 1.0 METs、弁膜症群 2.4 ± 1.0 METs、心筋症群 2.3 ± 0.3 METs、平均 2.5 ± 0.9 METs であった。導入1ヵ月後には、虚血性心疾患群 3.7 ± 1.0 METs、弁膜症群 2.9 ± 0.9 METs、心筋症群 2.9 ± 0.9 METs、平均 3.3 ± 1.0 METs であり、有意に改善が認められた (*p* < 0.0001)。全例で導入前に比較して日常労作が楽になり「良く眠れるようになった」という回答が得られ、

**Table 1 Clinical characteristics of the patients**

	IHD group (n = 14)	VHD group (n = 11)	CM group (n = 8)	Total (n = 33)
Age( yr )	70.9 ± 6.7	74.4 ± 13.3	70.3 ± 19.1	71.9 ± 12.6
Male/female	11/3	5/6	3/5	20/13
NYHA class				
s/ m/ /	2/5/7/0	0/5/4/2	1/3/4/0	3/13/15/2
Base disease	OMI 5 CABG 3	MR 2 MSR 1 ASR 1 MR + AR 2	DCM 3 Myocarditis 4 RCM 1	
Echocardiography				
LVDd( mm )	59.1 ± 11.9	56.5 ± 8.9	55.0 ± 9.7	57.2 ± 10.2
Fractional shortening( % )	21.7 ± 8.6	31.1 ± 11.9	25.3 ± 10.4	25.6 ± 10.6
Pulmonary hypertension	0	1	0	1
Medication				
Beta-blocker	8( 57 )	7( 64 )	7( 88 )	22( 67 )
ACE-I	8( 57 )	5( 45 )	5( 63 )	18( 55 )
PDE- inhibitor	6( 43 )	7( 64 )	6( 75 )	19( 58 )
SaO <sub>2</sub> at rest( % )	92.9 ± 2.7	92.2 ± 2.7	93.3 ± 1.8	92.8 ± 2.5
SAS( METs )	2.7 ± 1.0	2.4 ± 1.0	2.3 ± 0.5	2.5 ± 0.9
Frequency of admission( times )	1.4 ± 0.8	1.5 ± 1.0	0.6 ± 0.5	1.3 ± 1.2

Continuous values are mean ± SD. ( ) : %.

IHD = ischemic heart disease; VHD = valvular heart disease; CM = cardiomyopathy; NYHA = New York Heart Association; OMI = old myocardial infarction; MR = mitral regurgitation; DCM = dilated cardiomyopathy; CABG = coronary artery bypass grafting; MSR = mitral stenosis and regurgitation; ASR = aortic stenosis and regurgitation; RCM = restrictive cardiomyopathy; AR = aortic regurgitation; LVDd = left ventricular end-diastolic diameter; ACE-I = angiotensin converting enzyme inhibitor; PDE- = phosphodiesterase- ; SaO<sub>2</sub> = arterial oxygen saturation; SAS = specific activity scale; METs = metabolic equivalents.

**Table 2 Effects of home oxygen therapy**

	Before	After	p value
SaO <sub>2</sub> at rest( % )	92.8 ± 2.5	96.3 ± 1.6	<0.0001
SAS( METs )	2.5 ± 0.9	3.3 ± 1.0	<0.0001
Frequency of admission( times )	1.3 ± 1.2	0.8 ± 1.2	0.03

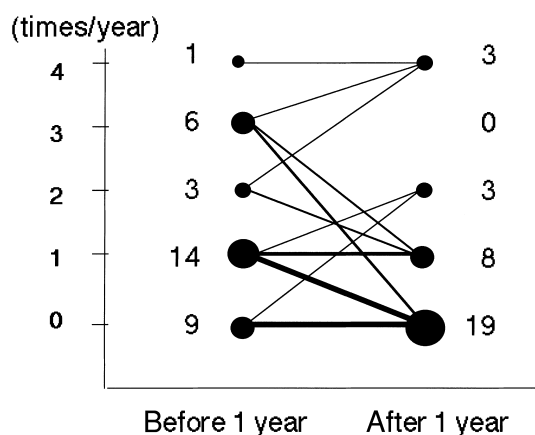
Values are mean ± SD.

Abbreviations as in Table 1.

日常生活動作の改善が認められた( Table 2 ).

3) 安静時 SaO<sub>2</sub> は在宅酸素療法導入前, 虚血性心疾患群 92.9 ± 2.7%, 弁膜症群 92.3 ± 2.7%, 心筋症群 93.3 ± 1.8%, 平均 92.8 ± 2.5% であり, 3 群間に差は認められなかった. 在宅酸素療法導入後, 虚血性心疾患群 96.6 ± 1.6%, 弁膜症群 95.8 ± 1.9%, 心筋症群 96.3 ± 0.9%, 平均 96.3 ± 1.6% であり, 全群において有意に改善が認められた(  $p < 0.0001$ ; Table 2 ).

4) 在宅酸素療法導入前 1 年間の心不全増悪による入院の頻度は, 0 回が 9 例, 1 回が 14 例, 2 回が 3 例, 3 回が 6 例, 4 回が 1 例, 平均 1.3 ± 1.2 回であった( 1 回以下が 23 例, 2 回以上が 10 例 ). 一方, 導入後 1 年間の入院頻度は, 0 回が 19 例, 1 回が 8 例, 2 回が 3 例, 3 回以上が 3 例で, うち心不全増悪のため入院頻度が増加したのは 5 例のみであり, 14 例で減少, 14 例で不変であり, 全体としては平均 0.8 ± 1.2 回( 1 回以下



**Fig. 1** Frequency of admission due to deterioration of heart failure during 1 year before and after home oxygen therapy

Circle diameter indicates the number of cases. Frequency of admission was increased in 5 cases, decreased in 14, and not changed in 14.

が27例, 2回以上が2例)と, 入院頻度は有意に減少し( $p = 0.03$ ), 患者の生活の質の改善につながったと考えられた(Fig. 1).

## 考 察

### 1. 心不全における睡眠時低酸素血症

1818年にCheyne<sup>5)</sup>が重症の心不全例に中枢型睡眠時呼吸障害(central sleep apnea-hypopnea syndrome: CSAS)がみられると記載し, 近年, 軽症から中等症の慢性心不全例でも高頻度にCSASを合併することが判明した. Javaheriらは, CSASでみられるCheyne-Stokes呼吸による心不全を悪化させる機序として下記のことを推察している<sup>1,2,6-10)</sup>. 1)呼吸変動が胸腔内圧の変動を介して心臓の前および後負荷を増大する, 2)低酸素血症と夜間覚醒による交感神経活性の動揺が脈拍の増加から後負荷の増大と左右両心室の酸素消費を増大する, 3)低酸素血症と高炭酸ガス血症が肺動脈の収縮を誘発し右室の後負荷を増大する, などである.

加えて, 睡眠時に仰臥位となることで上半身への静脈灌流量が増加し, それに伴う肺うっ血の増悪による酸素の取り込み低下と, 入眠に伴う脈拍の低下による全身への灌流低下が入眠初期の中枢型呼吸障害の誘因になる可能性がある. また労作時に肺機能は正常でも, 心機能不全のため全身への灌流が充足されず $\text{SaO}_2$ が低下し呼吸困難を呈し, そのような低酸素血症と代償

性の過換気に伴う慢性的低炭酸ガス血症は, 呼吸中枢の感受性の低下と過剰反応を助長し中枢型呼吸障害を悪化させる可能性があり<sup>1)</sup>, 睡眠時, 労作時のそれぞれに酸素療法を行う意義があると我々は考えている.

### 2. 心不全患者に対する酸素療法

心不全患者と同様に, 夜間睡眠時や労作時に低酸素血症が顕著化する慢性呼吸不全患者では, 積極的に在宅酸素療法を導入すべきといわれている<sup>11)</sup>. また, 在宅酸素療法を導入した肺結核後遺症と肺気腫症においては対照群と比較して5年生存率が有意に良好であり, 在宅酸素療法がこれらの2疾患で予後を改善することが明らかにされている<sup>12)</sup>. 一方, 慢性心不全患者に対する在宅酸素療法導入には明らかな基準は決まっていない. 前述したように, 症状の安定した慢性心不全患者でも中枢型呼吸障害を50%以上に合併しており, 呼吸障害を有する症例群の予後は不良と報告している<sup>1-3)</sup>. 1989年にHanlyら<sup>13)</sup>や, 1999年にJavaheriら<sup>14)</sup>は, 慢性心不全患者における中枢型呼吸障害に対して夜間の経鼻的酸素療法の有効性を示唆している. その機序として低酸素血症の改善により代償性の過換気と無呼吸の繰り返しの悪循環を断ち切る効果や, 亢進した交感神経活動の鎮静化も関与することが示されている. また, 我々は夜間のみでなく, 症例によっては労作時にも酸素療法を行い低酸素血症を改善することで自覚症状や日常生活動作の改善を得た. このように低酸素血症の改善は, その呼吸異常の予防や予後の改善に役立つ可能性があり<sup>9,10,13-15)</sup>, 今後心不全例に対する酸素投与方法について最適な投与時間帯や量についての検討が必要と考えている.

### 3. 自覚症状改善の効果と機序

心不全における運動耐容能の規定因子は, 骨格筋の運動時灌流不足に伴う嫌気性代謝や心臓の収縮性および呼吸機能の労作時における適応能力とされている<sup>16,17)</sup>. それゆえ, 運動療法を行うことで骨格筋の灌流が改善され, 運動能力の増加が予想される<sup>16-18)</sup>. しかしながら, 心不全例においては, 運動療法時に労作時呼吸困難のため導入できない場合がある. そのような症例に対して, 酸素投与による低酸素血症の改善により息切れなどの自覚症状が改善し, 労作時の骨格筋への酸素供給を充足し, その結果として心臓リハビリ

テーションの導入や継続を容易にすると考えられた。また、重症の連合弁膜症で左心不全から右心不全を起こしている症例もあり、酸素吸入により肺血管拡張が起こり肺高血圧が改善する機序も考えられた。

#### 4. 身体活動能力質問表による自覚症状の評価

在宅酸素療法導入後の個々の自覚症状の変化の客観的な評価は難しいが、SASでは「一人で食事や洗面ができますか? (1.6METs) ラジオ体操をしても平気ですか? (3-4METs) など、具体的な日常労作の可否を問診により定量評価し、微妙な変化に対しても対応しうる。とくに今回用いた Sasayama らの方法<sup>4)</sup>は日本人の日常生活状況に即したもので、NYHA 分類では変化のなかった症例においても差を比較することが可能であった。在宅酸素療法導入前後で全例より日常労作が楽になったという回答が得られたが、その定量的評価に SAS による自覚症状の評価は非常に有用であったと考えられた。

#### 5. 入院回数の減少に関する検討

酸素療法による自覚症状の改善効果につき、SAS で評価した呼吸困難の出現する最小運動量は改善しており、これには労作時の骨格筋への酸素不足の解消のみならず、運動療法効果で心肺機能が向上したことも推察される。また、労作時や感冒時の軽度の心不全増悪時に酸素を吸入することで呼吸困難が改善し、救急外来を受診せずして通常外来での加療で対応できた例や、酸素が手元にある安心感を訴える例もあり、これらの相乗効果で年間入院回数が減少したと考えられ

た。

#### 6. 本研究の限界

本研究での対象は基礎疾患として虚血性心疾患、弁膜症、心筋症などを含み、その重症度や左心不全と右心不全のどちらが主体であるか異なる病態例を含んでいた。その病態により有用性に差が生まれる可能性がある。今後症例を増加して病態別の検討を行いたいと考えている。

また、今回の検討では投薬内容に差があった。実際の臨床場においては副作用などの理由により、とくに重症心不全例ではすべての症例の投薬内容を同一にすることは困難な場合が多いが、このような症例間の差をなくしたうえでの検討が望まれる。

加えて、心不全重症度が NYHA 分類 Ⅱ 度と広範囲な例を対象としたが、重症度を限定した検討も必要と考えられた。しかし、いずれの症例においても自覚症状の改善が得られており、薬効や重症度とは無関係にいずれの病態であっても低酸素血症の改善が心不全の悪化を予防改善しているものと推察された。

そのほか脳性 Na 利尿ペプチドなどの客観指標が少なく、無作為比較試験ではないなどの問題点もあり、今後の研究の課題としていきたい。今後日本で大規模試験が行われることを期待している。

## 結 論

慢性心不全患者に対する在宅酸素療法導入は患者の自覚症状の改善と日常生活動作の改善に寄与し、心不全の悪化予防効果の存在も示唆された。

## 要 約

目的: 症状の安定した慢性心不全患者にも労作時呼吸困難や夜間呼吸障害を有する例があり、それらの症例は予後不良との報告もある。しかし一般に、安定した慢性心不全患者に在宅酸素療法が導入されることはまだ少ない。今回我々は慢性心不全患者に在宅酸素療法を導入し、その導入前後における在宅酸素療法の効果について検討を行った。

方法: 対象は安静時または労作時に低酸素血症を伴う慢性心不全例(NYHA 心不全重症度 Ⅱ-Ⅲ)33例で、動脈血酸素飽和度(SaO<sub>2</sub>)が90%以上を保持するように酸素投与量を設定・投与し、以下の3項目について検討を行った。1)導入前後1ヵ月において労作時呼吸苦を自覚する最小運動量(METs)を身体活動能力質問表(SAS)により求める。2)導入前後1ヵ月における安静時SaO<sub>2</sub>を求める。3)導入前後1年間の心不全増悪による入院頻度を求める。

結果: 在宅酸素療法導入前後1ヵ月においてSASは、2.5 ± 0.9から3.3 ± 1.0METsへ、安静時

SaO<sub>2</sub>は92.8 ± 2.5%から96.3 ± 1.6%へと、いずれも有意に改善し(それぞれ $p < 0.0001$ )、自覚症状の改善が認められた。また、導入前後1年間の入院頻度は、1.3 ± 1.2から0.8 ± 1.2回へと有意に減少し( $p = 0.03$ )、生活の質の向上につながったと考えられた。

結論：慢性心不全患者における在宅酸素療法導入は、患者の自覚症状と運動耐容能を改善し、心不全の悪化を予防する効果も示唆された。

*J Cardiol* 2001; 38(2): 81 - 86

## 文献

- 1) Javaheri S: Central sleep apnea-hypopnea syndrome in heart failure: Prevalence, impact, and treatment. *Sleep* 1996; **19**: S229 - S231
- 2) Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS: Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **153**: 272 - 276
- 3) Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzzi P: Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; **99**: 1435 - 1440
- 4) Sasayama S, Asanoi H, Ishizaka S, Miyagi K: Evaluation of functional capacity of patients with congestive heart failure. *in New Aspects in the Treatment of Failing Heart*. Springer-Verlag, Tokyo, 1992; pp 113 - 117
- 5) Cheyne J: A case of hypoplexy, in which the fleshy part of the heart was converted into fat. *Dublin Hosp Rep* 1818; **2**: 216 - 223
- 6) Yamashiro Y, Kryger MH: Review: Sleep in heart failure. *Sleep* 1993; **16**: 513 - 523
- 7) Mortara A, Sleight P, Pinna GD, Maestri R, Capomolla S, Febo O, La Rovere MT, Cobelli F: Association between hemodynamic impairment and Cheyne-Stokes respiration and periodic breathing in chronic stable congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; **84**: 900 - 904
- 8) Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD: Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1993; **148**: 330 - 338
- 9) Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, Figulla HR, Kreuzer H: Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1486 - 1490
- 10) Staniforth AD, Kinnear WJM, Starling R, Hetmanski DJ, Cowley AJ: Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur Heart J* 1998; **19**: 922 - 928
- 11) 厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班: 平成元年度総括研究報告書。1990
- 12) 厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班: 昭和53年 - 平成7年度研究報告書。1979 - 1996
- 13) Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Fraiss MA, Kryger MH: The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1989; **111**: 777 - 782
- 14) Javaheri S, Ahmed M, Parker TJ, Brown CR: Effects of nasal O<sub>2</sub> on sleep-related disordered breathing in ambulatory patients with stable heart failure. *Sleep* 1999; **22**: 1101 - 1106
- 15) Oldridge NB: Outcome assessment in cardiac rehabilitation: Health-related quality of life and economic evaluation. *J Cardpulm Rehabil* 1997; **17**: 179 - 194
- 16) Weber KT, Janicki JS: Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. *Am J Cardiol* 1985; **55**: 22A - 31A
- 17) Sullivan MJ, Hawthorne MH: Exercise intolerance in patients with chronic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; **38**: 1 - 22
- 18) Afzal A, Brawner CA, Keteyian SJ: Exercise training in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; **41**: 175 - 190