

Czy wskaźniki wentylacji zastąpią szczytowe zużycie tlenu w ocenie chorych z niewydolnością serca?

Can ventilatory parameters replace maximal oxygen uptake in the assessment of patients with heart failure?

Ewa Straburzyńska-Migaj

I Klinika i Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Kardiologia Pol 2009; 67: 1274-1279

Testy spiroergometryczne są stosowane w praktyce klinicznej od lat 80. ubiegłego wieku. Obecnie są standardem w ocenie chorych z przewlekłą niewydolnością serca (ang. *congestive heart failure*, CHF), ich tolerancji wysiłku, określaniu rokowania czy ocenie efektów stosowanego leczenia. Należą do zestawu podstawowych badań wykonywanych w kwalifikacji do przeszczepu serca (THX) [1]. Najważniejszym parametrem testu spiroergometrycznego jest szczytowe zużycie tlenu (VO_2 peak). Liczne badania wykonane przed i po włączeniu beta-adrenolityków do schematów leczenia CHF w sposób powtarzalny wykazały przydatność VO_2 peak w ocenie rokowania [2–4]. Mimo pewnych ograniczeń (przede wszystkim zależności wyniku od motywacji badanego i interpretacji badającego) [2, 5] zużycie tlenu na szczycie wysiłku pozostaje uznany „złoty standardem” w ocenie chorego z niewydolnością serca w kwalifikacji do THX. Właśnie te ograniczenia spowodowały, że zwrócono uwagę na inne parametry testu spiroergometrycznego, zwłaszcza związane z wentylacją, jako potencjalne wskaźniki rokownicze (Tabela I).

Duszność i nieprawidłowa reakcja wentylacji na wysiłek są charakterystycznymi cechami niewydolności serca. Zaleca się, żeby badanie spiroergometryczne poprzedzone było spirometrią [6, 7]. Wykonanie spirometrii pozwala na wykluczenie współistnienia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) [8]. W licznych pracach, w których określano przydatność wskaźników testu spiroergometrycznego w ocenie rokowania u chorych z niewydolnością serca, z analizy wykluczani byli chorzy na POChP. Wykonanie spirometrii pozwala ponadto na wyliczenie wysiłkowej rezerwy oddechowej.

U wielu chorych z niewydolnością serca czynność płuc jest nieprawidłowa już w spoczynku [9–12]. Zwykle są to

zaburzenia niewielkiego stopnia, o charakterze restrykcji i/lub obturacji, tym bardziej nasilone, im bardziej zaawansowana jest niewydolność serca. Przyczyn tych zmian upatruje się w zmniejszonej podatności płuc, włóknieniu płuc w następstwie przewlekłego zastoju lub miopatii mięśni szkieletowych [10, 11]. Istotnie zmniejszona jest również pojemność dyfuzyjna płuc (DLCO), a jej wielkość koreluje z VO_2 peak [13]. Co ważniejsze, wykazano, że zmniejszona DLCO ma istotne znaczenie rokownicze u chorych z CHF [14]. Według nielicznych badań wartość rokowniczą ma również pomiar spoczynkowego ciśnienia CO_2 w powietrzu końcowowydechowym ($P_{ET}CO_2$) u chorych z CHF poddawanych testowi spiroergometrycznemu [15]. Sugeruje się, że ten nieinwazyjny, zabierający niewiele czasu, niedrogi, bezpieczny i dobrze tolerowany pomiar może być wartościowym uzupełnieniem oceny klinicznej. Jedno badanie wykazało, że ocena tego parametru podczas wysiłku ma też istotne znaczenie rokownicze [16].

Do uzyskania diagnostycznego wyniku pomiaru VO_2 peak w czasie spiroergometrii konieczne jest, by pacjent wykonał maksymalny wysiłek. Według zaleceń amerykańskich towarzystw kardiologicznych (ACC/AHA) warunkiem postąpienia się w kwalifikacji do THX wartością VO_2 peak jest określenie progu wentylacyjnego (progu beztlenowego – VAT) [1]. W codziennej praktyce klinicznej u znacznej liczby chorych nie można określić VAT, co ogranicza stosowanie VO_2 peak jako wskaźnika rokowniczego. Opasich i wsp. [17] ocenili wartość rokowniczą VO_2 peak w grupie chorych, z których część nie osiągnęła VAT. Gdy VAT nie było określone, tylko wartość VO_2 peak ≤ 10 ml/kg/min wiązała się z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. U pozostałych chorych bez VAT z VO_2 peak > 10 ml/kg/min test jest niediagnostyczny i zaleca się jego powtórzenie. Ponieważ

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Ewa Straburzyńska-Migaj, I Klinika i Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: +48 61 854 91 46, faks: +48 61 854 90 94, e-mail: ewa.migaj-straburzynska@sk1.am.poznan.pl

Praca wpłynęła: 27.05.2009. Zaakceptowana do druku: 03.06.2009.

Tabela I. Wybrane badania kliniczne dokumentujące wartość rokowniczą parametrów wentylacyjnych u chorych z CHF

Parametr	Wartość	Liczba chorych	Liczba zdarzeń [%]	Źródło
VE/VCO ₂ w VAT	≤ 29,5 vs 29,6–34,0 vs 34,1–40,4 vs > 40,4	104	19	MacGowan i wsp. 1997 [49]
VE/VCO ₂ slope	> 130% należnego dla wieku	142	29	Kleber i wsp. 2000 [24]
VE/VCO ₂ slope (u chorych z VO ₂ peak > 18 ml/kg/min)	> 34	123	28	Ponikowski i wsp. 2001 [23]
VE/VCO ₂ slope (u chorych z VO ₂ peak 10–18 ml/kg/min)	≥ 35	600	15	Corra i wsp. 2002 [26]
VE/VCO ₂ slope z pierwszych 3 min testu	> 40,26	216	41	Jankowska i wsp. 2007 [37]
Wentylacja oscylacyjna (EOV)	cykliczne występowanie hipo- i hiperwentylacji w ≥ 60% testu o amplitudzie ≥ 15% amplitudy w spoczynku	323	16	Corra i wsp. 2002 [38]
Peak RER (u chorych z VO ₂ peak < 10 ml/kg/min)	≥ 1,15	570	12	Mezzani i wsp. 2003 [18]
P _{ET} CO ₂ w spoczynku	≥ 33 mmHg	353	29	Arena i wsp. 2008 [15]
P _{ET} CO ₂ w VAT	≤ 36,1 mmHg	130	40	Arena i wsp. 2007 [16]
OUES	< 1,47	243	57	Davies i wsp. 2006 [45]

VAT trudno określić nawet u 30% badanych, zdefiniowano maksymalny test wysiłkowy jako taki, w przebiegu którego współczynnik wymiany gazowej (ang. *respiratory exchange ratio*, RER = VCO₂/VO₂) na szczycie wysiłku jest większy lub równy 1,05 [2]. Znaczenie wartości RER na szczycie wysiłku podkreśla badanie Mezzanego i wsp. [18], w którym wykazano, że rokowanie chorych z VO₂ peak < 10 ml/kg/min zależy od wartości RER osiągniętej w czasie spiroergometrii. Grupę bardzo wysokiego ryzyka stanowili chorzy z VO₂ peak < 10 ml/kg/min i RER ≥ 1,15. Rokowanie chorych z VO₂ peak < 10 ml/kg/min i RER < 1,15 było istotnie lepsze, podobne jak u chorych z VO₂ peak między 10 a 14 ml/kg/min. Wyniki te sugerują, że chorzy z CHF i obniżoną tolerancją wysiłku powinni być zachęceni do wykonania wysiłku, w czasie którego wartość RER będzie możliwie najbliższa 1,15, aby zapewnić wiarygodność rokowniczą VO₂ peak. W innym badaniu oceniającym rokowanie w kontekście wartości RER, a więc stopnia intensywności wysiłku, stwierdzono, że wskaźniki rokownicze dla grupy z RER ≥ 1,0 i < 1,0 się różnią [19]. W grupie chorych, którzy nie wykonali maksymalnego testu wysiłkowego, ani VO₂ peak, ani wskaźniki wentylacji nie miały znaczenia rokowniczego. Sugeruje się, że warto brać pod uwagę puls tlenowy w ocenie chorych, którzy nie mogą wykonać maksymalnego wysiłku. Potwierdzono również, że znaczna liczba chorych, zwłaszcza starszych (42% badanych), nie jest w stanie wykonać maksymalnego wysiłku, definiowanego jako RER ≥ 1,0.

Nieprawidłową nadmierną wentylację wysiłkową u chorych z CHF odzwierciedla zwiększone nachylenie przebiegu relacji wentylacji do produkcji CO₂ w czasie wysiłku o rosnącej intensywności – VE/VCO₂ slope [9]. Jest to najlepiej dotąd przebadany wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej. Z matematycznego punktu widzenia VE/VCO₂ slope jest determinowany przez 3 czynniki: ilość produkowanego CO₂, stosunek fizjologicznej przestrzeni martwej do objętości oddechowej (VD/VT) i ciśnienie parcjalne CO₂ we krwi tętniczej [20]. Ocenia się, że do nadmiernej wentylacji wysiłkowej dochodzi w mechanizmie zwiększenia przestrzeni martwej i jej nieefektywnej wentylacji, wczesnego występowania kwasicy mleczanowej oraz nieprawidłowej aktywacji chemoreceptorów i/lub metaboreceptorów [21–23]. W licznych pracach wykazano dużą przydatność VE/VCO₂ slope w ocenie stanu klinicznego i rokowania u chorych z niewydolnością serca, nawet większą niż dla VO₂ peak [24–26]. Stwierdzono, że jest niezależnym, silnym wskaźnikiem rokowniczym zarówno u chorych z umiarkowaną i zaawansowaną niewydolnością serca oraz VO₂ peak > 10 i < 18 ml/kg/min, jak i chorych z dobrą tolerancją wysiłku i VO₂ peak > 18 ml/kg/min [23, 26]. Również w rozkurczowej niewydolności serca parametr ten zachowuje istotną wartość rokowniczą [27, 28]. W licznych badaniach określono i potwierdzono jako wartość odcięcia dla rokowania VE/VCO₂ slope = 34 lub 35 [29]. Wartość ta nie zależy od etiologii niewydolności serca i jest podob-

na w niewydolności o etiologii niedokrwiennej i nieniedokrwiennej [30]. Wiadomo, że odpowiedź na wysiłek zależy od metodyki badania spiroergometrycznego. W badaniu na cykloergometrze VO_2 peak jest mniejsze niż na bieżni, podobnie jak VE/VCO_2 slope [7]. Wydaje się, że nie ma to również znaczenia dla wartości odcięcia VO_2 peak i VE/VCO_2 slope przyjętych dla oceny rokowania [31]. Wartość VE/VCO_2 slope zachowuje znaczenie rokownicze u chorych z CHF niezależnie od wielkości indeksu masy ciała (BMI) [32]. Wartość VE/VCO_2 slope, w odróżnieniu od VO_2 peak, które ocenia się na szczycie wysiłku, jest parametrem ocenianym na podstawie danych z przebiegu wysiłku. Wartość rokownicza VO_2 peak, jak już wspomniano, zależy od przeprowadzenia maksymalnego testu wysiłkowego, tzn. takiego, w przebiegu którego $RER > 1$, a najlepiej $> 1,05$ lub nawet $1,1$ [33, 34]. Wartość rokownicza VE/VCO_2 slope jest największa, gdy wskaźnik oblicza się na podstawie danych z całego testu, i nadal istotna, gdy oblicza się go z części początkowej badania wysiłkowego, przed osiągnięciem progu beztlenowego [35, 36]. Badania Jankowskiej i wsp. [36] wskazują, że ocena VE/VCO_2 slope w pierwszych 3 min wysiłku pozwala na klasyfikację rokowniczą chorych niezdolnych do wykonania maksymalnego testu spiroergometrycznego. Postulowana wyższość tego parametru nad VO_2 peak ma wynikać z jego niezależności od wielkości wykonanego wysiłku. Atrakcyjna koncepcja zakładająca, że VE/VCO_2 slope jako pojedynczy parametr mógłby stanowić podstawę klasyfikacji chorych z CHF, na podstawie której można prowadzić leczenie, jest przedmiotem dyskusji i nie znalazła odzwierciedlenia w zaleceniach [25, 37].

Ostatnie lata to początki intensywnej badań wentylacji oscylacyjnej – zaburzeń oddychania polegających na cyklicznym występowaniu okresów hiper- i hipowentylacji, zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku. Nie opracowano jeszcze jednolitych kryteriów rozpoznania, ale ocenia się, że wysiłkowa wentylacja oscylacyjna (EOV) występuje u 12–35% chorych, tym częściej, im bardziej zaawansowana jest choroba [20]. Niezbyt jeszcze liczne prace wskazują, że obecność EOV jest wskaźnikiem złego rokowania [38, 39]. W jednym z badań stwierdzono, że EOV może być istotnym wskaźnikiem zagrożenia nagłą śmiercią sercową i jak sugerują autorzy, jej rozpoznanie może być dodatkowym czynnikiem w kwalifikacji do priorytetowego wszczęcia kardiowertera-defibrylatora (ICD) [39]. Wydaje się, że poziom ryzyka chorych z EOV jest niejednakowy i zależy m.in. od czasu trwania pojedynczych oscylacji [40]. Nie zostały potwierdzone wyniki sugerujące, że EOV jest silniejszym wskaźnikiem rokowniczym niż VE/VCO_2 slope [41], podobnie jak związki EOV z występowaniem ciężkich zaburzeń oddychania podczas snu (SDB) z AHI (liczba bezdechów i epizodów hipowentylacji na godzinę snu) > 30 /godz. [42]. Autorzy tego ostatniego badania sugerują, że stwierdzenie EOV w teście spiroergometrycznym powinno stanowić wskazanie do wykonania

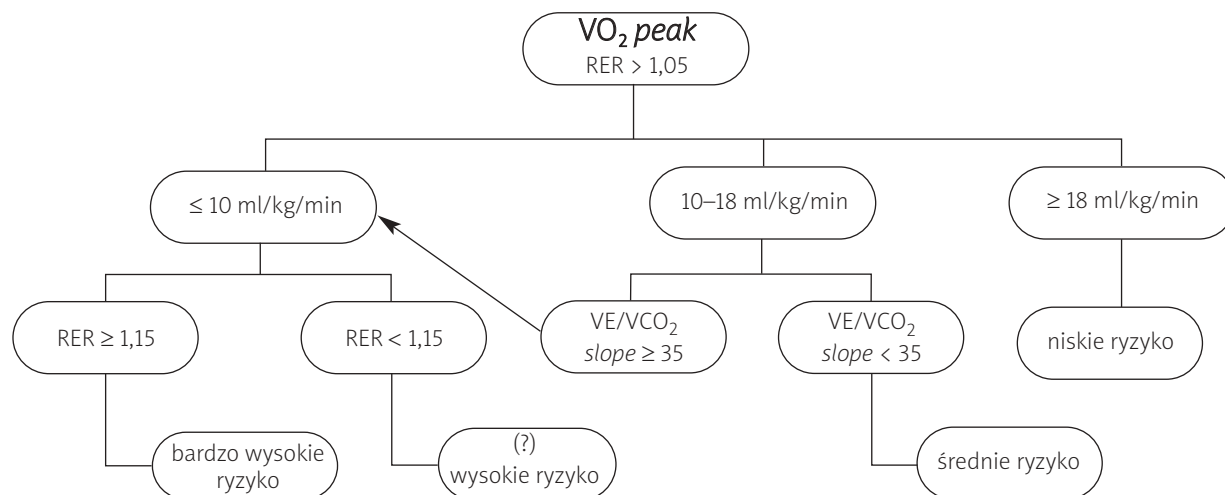
badania polisomnograficznego i odwrotnie, stwierdzenie $AHI > 30$ /godz. powinno stanowić wskazanie do badania spiroergometrycznego. Wysiłkowa wentylacja oscylacyjna budzi duże zainteresowanie, ponieważ jej występowanie nie zależy od wykonania maksymalnego wysiłku. Badane są jej powiązania z mechanizmami patofizjologicznymi niewydolności serca [43].

W poszukiwaniu idealnego wskaźnika rokowniczego pochodzącego z badania spiroergometrycznego, którego określenie nie wymagałoby wykonania testu maksymalnego, zwrócono uwagę na opisany w 1996 r., związany z wentylacją wskaźnik wydajności zużycia tlenu (ang. *oxygen uptake efficiency slope*, OUES) [44]. Wskaźnik OUES wyraża bezwzględny przyrost VO_2 związany z 10-krotnym zwiększeniem wentylacji. Odwrotnie niż w przypadku VE/VCO_2 slope, wartość OUES jest istotnie mniejsza u chorych z CHF niż u osób zdrowych, a większa wartość OUES związana jest z lepszym rokowaniem u chorych z CHF [45]. Atutem tego wskaźnika jest to, że jego wartość w bardzo niewielkim stopniu zależy od intensywności wysiłku [44–46]. Wstępne badania wskazują na przydatność tego parametru w ocenie rokowania chorych z CHF. Rozbieżne są wyniki dotyczące mocy rokowniczej w porównaniu z VE/VCO_2 slope [45, 46].

Obserwuje się, że kombinacja nieprawidłowych reakcji w teście spiroergometrycznym ma często większą moc prognostyczną niż pojedynczy parametr [41, 47]. Stąd poszukiwania prostych, łatwych schematów integrujących informacje rokownicze testu spiroergometrycznego. Takim przykładem jest proponowany przez zespół badaczy wskaźnik punktowy (CPX score) będący sumą punktów określonych dla wybranych parametrów, które są silnymi niezależnymi wskaźnikami rokowniczymi w CHF, takich jak: VO_2 peak, wskaźniki wentylacji (VE/VCO_2 slope, OUES, $P_{ET}CO_2$) i czynności autonomicznego układu nerwowego (HRR) [48]. Jest to wielośrodkowa analiza wyników badań spiroergometrycznych 710 chorych ze skurczową i/lub rozkurczową niewydolnością serca, u których badania wykonano na bieżni (ośrodki amerykańskie) lub cykloergometrze (ośrodki europejskie). Wyliczony wskaźnik punktowy był najdokładniejszym wskaźnikiem rokowniczym spośród analizowanych parametrów testu spiroergometrycznego. Czy ta stosunkowo prosta metoda integrująca odpowiedź na wysiłek znajdzie zastosowanie kliniczne, zależy od potwierdzenia jej przydatności w dalszych badaniach.

Podsumowanie

Coraz liczniejsze badania potwierdzają istotne znaczenie wskaźników wentylacji w ocenie klinicznej chorych z CHF. Stanowią one cenne uzupełnienie VO_2 peak. Ich zastosowanie podnosi wartość rokowniczą testu spiroergometrycznego. Obecnie stosowane są algorytmy określania ryzyka, które obok VO_2 peak uwzględniają wartość RER osiągniętą podczas wysiłku oraz VE/VCO_2 slope (Rycina 1.). Zgodnie z wytycznymi Międzynarodowego Towarzystwa



Rycina 1. Algorytm oceny rokowania chorych z CHF (wg Corra i wsp.)

Tabela II. Wskazówki dotyczące stosowania testu spiroergometrycznego w kwalifikacji do przeszczepu serca (wg International Society for Heart and Lung Transplantation 2006)

Klasa zaleceń – I	Poziom dowodów
1. Maksymalny test spiroergometryczny (CPX) definiuje się jako przeprowadzony w trakcie optymalnej terapii farmakologicznej, w przebiegu którego RER > 1,05 i osiągnięty został próg beztlenowy	B
2. Wartość $VO_2 peak \leq 14$ ml/kg/min powinna być stosowana w kwalifikacji chorych, którzy nie tolerują beta-blokerów	B
3. Wartość $VO_2 peak \leq 12$ ml/kg/min powinna być stosowana w kwalifikacji chorych leczonych beta-blokerami	B
Klasa zaleceń – IIa	
1. U młodych chorych (< 50 lat) i u kobiet rozsądne jest rozważenie stosowania alternatywnych standardów w połączeniu z oceną $VO_2 peak$, w tym odsetka należnego $VO_2 (\leq 50\%)$	B
Klasa zaleceń – IIb	
1. W przypadku submaksymalnego CPX (RER < 1,05) można rozważać stosowanie wskaźnika wzmożonej wentylacji wysiłkowej – $VE/VCO_2 slope > 35$ w kwalifikacji do przeszczepu	C
2. U chorych otyłych (BMI > 30 kg/m ²) można rozważać stosowanie wartości $VO_2 peak$ odniesionej do beztłuszczowej masy ciała. Wartość $VO_2 peak$ odniesiona do beztłuszczowej masy ciała < 19 ml/kg/min wydaje się optymalna w ocenie rokowania	B
Klasa zaleceń – III	
1. Nie powinno się opierać kwalifikacji jedynie na wartości $VO_2 peak$	C

ds. Transplantacji Serca i Płuc wartość $VE/VCO_2 slope$ może być uwzględniana w kwalifikacji do przeszczepu serca (Tabela II). Najbliższa przyszłość pokaże, czy również inne wskaźniki wentylacji (wymienione wyżej) znajdą swoje stałe miejsce w ocenie chorych z CHF. By tak się stało, konieczne są dalsze badania, które określą m.in. ich związki z mechanizmami patofizjologicznymi niewydolności serca oraz wpływ na nie różnych sposobów postępowania stosowanych w niewydolności serca.

Piśmiennictwo

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure

in adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-235.
 2. Mehra MR, Kobashigawa J, Straling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates – 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1024-42.
 3. O’Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving betablockers. *Circulation* 2005; 111: 2313-8.

4. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-86.
5. Straburzyńska-Migaj E, Szyszka A, Cieśliński A. Testy wysiłkowe w niewydolności serca. Przydatność i ograniczenia. *Kardiologia Pol* 2003; 58: 77-9.
6. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. American Thoracic Society/American College of Chest Physicians. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211-77.
7. Piepoli MF, Corra U, Agostoni PG, et al. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 300-11.
8. Mascarenhas J, Lourenco P, Lopes R, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. *Am Heart J* 2008; 155: 521-5.
9. Piepoli MF, Corra U, Agostoni PG, et al. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 150-64.
10. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Giordano A. Relative contribution of resting hemodynamic profile and lung function to exercise tolerance in male patients with chronic heart failure. *Heart* 2001; 85: 179-84.
11. Dimopoulou I, Daganou M, Tsintzas OK, Tzelepis GE. Effects of severity of long-standing congestive heart failure on pulmonary function. *Respir Med* 1998; 92: 1321-5.
12. Straburzyńska-Migaj E, Ochotny R, Straburzyńska-Lupa A, et al. Cytokiny a czynność układu oddechowego i nietolerancja wysiłku w niewydolności serca. *Pol Przegl Kardiol* 2005; 7: 129-35.
13. Agostoni PG, Bussotti M, Palermo P, Guazzi M. Does lung diffusion impairment affect exercise capacity in patients with heart failure? *Heart* 2002; 88: 453-9.
14. Guazzi M, Pontone G, Brambilla R, et al. Alveolar-capillary membrane gas conductance: a novel prognostic indicator in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2002; 23: 467-76.
15. Arena R, Myers J, Abella J, et al. The partial pressure of resting end-tidal carbon dioxide predicts major cardiac events in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2008; 156: 982-8.
16. Arena R, Guazzi M, Myers J. Prognostic value of end-tidal carbon dioxide during exercise testing in heart failure. *Int J Cardiol* 2007; 117: 103-8.
17. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M, et al. Peak oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 766-75.
18. Mezzani A, Corra U, Bosimini E, et al. Contribution of peak respiratory exchange ratio to peak VO₂ prognostic reliability in patients with heart failure and severely reduced exercise capacity. *Am Heart J* 2003; 145: 1102-7.
19. Ingle L, Witte KK, Cleland JG, Clark AL. The prognostic value of cardiopulmonary exercise testing with peak respiratory exchange ratio of < 1.0 in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 127: 88-92.
20. Ingle L. Prognostic value and diagnostic potential of cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Failure* 2008; 10: 112-8.
21. Uren NG, Davies SW, Agnew JE, et al. Reduction of mismatch of global ventilation and perfusion on exercise is related to exercise capacity in chronic heart failure. *Br Heart J* 1993; 70: 241-6.
22. Chua TP, Clark AI, Amadi AA, Coats AJS. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 650-7.
23. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, et al. Enhanced ventilatory response in patients with heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001; 103: 967-72.
24. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation* 2000; 101: 2803-9.
25. Arena R, Myers J, Abella J, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation* 2007; 115: 2410-7.
26. Corra U, Mezzani A, Bosimini E, Gianuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in chronic heart failure. A prognosticating algorithm for the individual patient. *Chest* 2004; 126: 942-50.
27. Farr MJ, Lang CC, LaManca JJ, et al. Cardiopulmonary exercise variables in diastolic versus systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 102: 203-6.
28. Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1883-90.
29. Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 245-69.
30. Arena R, Tevald M, Peberdy MA. Influence of etiology on ventilatory expired gas and prognosis in heart failure. *Intern J Cardiol* 2005; 99: 217-23.
31. Arena R, Guazzi M, Myers J, Peberdy AM. Prognostic characteristics of cardiopulmonary exercise testing in heart failure: comparing American and European models. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 562-7.
32. Arena R, Myers J, Abella J, et al. The influence of body mass index on oxygen uptake efficiency slope in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 125: 270-2.
33. Piepoli MF, Corra U, Agostoni PG, et al. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 485-94.
34. 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. *Eur Heart J* 2001; 22: 37-45.
35. Tabet JY, Beauvais F, Thabut G, et al. A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO₂ slope in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prevention Rehab* 2003; 10: 267-72.
36. Jankowska EA, Witkowski T, Ponikowska B, et al. Excessive ventilation during early phase of exercise: a new predictor of poor long-term outcome in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Failure* 2007; 9: 1024-31.
37. Mancini D, LeJemtel TH. Is ventilatory classification preferable to peak oxygen consumption for risk stratification in heart failure. *Circulation* 2007; 115: 2376-8.

38. Corra U, Giordano A, Bosimini E, et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest* 2002; 121: 1572-80.
39. Guazzi M, Raimondo R, Vicenzi M, et al. Exercise oscillatory ventilation may predict sudden cardiac death in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 299-308.
40. Arena R, Myers J, Abella J, et al. Prognostic value of timing and duration characteristics of exercise oscillatory ventilation in patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 341-7.
41. Guazzi M, Arena R, Ascione A, et al. Exercise oscillatory breathing and increased ventilation to carbon dioxide production slope in heart failure: an unfavorable combination with high prognostic value. *Am Heart J* 2007; 153: 859-67.
42. Corra U, Pistono M, Mezzani A, et al. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure. *Circulation* 2006; 113: 44-50.
43. Tumminello G, Guazzi M, Lancellotti P, et al. Exercise ventilation inefficiency in heart failure: pathophysiological and clinical significance. *Eur Heart J* 2007; 28: 673-8.
44. Baba R, Nagashima M, Goto M, et al. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1567-72.
45. Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, et al. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. *Eur Heart J* 2006; 27: 684-90.
46. Arena R, Myers J, Hsu L, et al. The minute ventilation/carbon dioxide production slope is prognostically superior to the oxygen uptake efficiency slope. *J Cardiac Fail* 2007; 13: 462-9.
47. Guazzi M, De Vita S, Cardano P, et al. Normalization for peak oxygen uptake increases the prognostic power of the ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2003; 146: 542-8.
48. Myers J, Arena R, Dewey F, et al. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J* 2008; 156: 1177-83.
49. MacGowan GA, Janosko K, Cecchetti A, Murali S. Exercise-related ventilatory abnormalities and survival in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1264-6.