

좌심실 보조장치, 심장이식 환자의 심장재활

이 병 주

부산대학교 의과대학 의생명연구원 및 부산대학교병원 재활의학과

Cardiac Rehabilitation for Patients with Left Ventricular Assist Device and Heart Transplantation

Byeong Ju Lee, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Pusan National University Hospital, Pusan National University School of Medicine and Biomedical Research Institute, Busan 49241, Korea

Abstract

Approximately 5-25% of patients with heart failure progress to end-stage despite optimal medical treatment and left ventricular assist device (LVAD) or heart transplant (HT) could be treatment option. After these treatments, the patients show still low exercise capacity and complain of dyspnea or fatigue. Cardiac rehabilitation (CR) for patients with LVAD or HT has been proposed to improve exercise capacity, skeletal muscle function and quality of life. As the evidence is limited, there is no consensus on a specific strategy. CR in LVAD patients includes appropriate screening for safety and starting with early mobilization and individualized exercise prescription. CR in HT patients is similar to that of other heart surgery patients with only one unique exception, autonomic denervation. This review summarizes the current evidence and specific method of CR in LVAD and HT patients.

Key Words

Cardiac rehabilitation, Heart failure, Heart-assist devices, Heart transplantation

서론

약 5-25%의 심부전 환자가 적절한 약물치료에도 불구하고 말기 상태로 진행하게 되고[1,2], 좌심실 보조장치나 심장이식, 혹은 완화치료를 받게 된다[3,4]. 심장 공여자가 부족하기 때문에 좌심실 보조장치는 이식 대기를 위한 치료 목적으로

사용된다[3]. 이식 수술이 여의치 않은 환자에서는 사망까지 보조하기 위한 치료로 사용되기도 한다. 좌심실 보조장치 삽입 이후 기능적 수준은 개선되나 여전히 정상에 비해 저하된 상태이다[5,6].

운동 훈련은 심부전 환자에서 기능적 수준과 예후 개선에 효과가 있으며[7,8] 최근에는 좌심실 보조장치 환자의 심장재

활도 시행되고 있다[9]. 하지만 아직 근거가 부족하고, 권고가 통일되지 않았으며, 수술 방법, 적응증에 대한 다양성으로 인해 획일화된 치료 전략은 없다.

심장이식은 약물로 조절이 되지 않는 말기 심부전 환자의 유일한 치료 방법으로 생존율, 기능 상태, 삶의 질을 향상시킨다[10]. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation's 2019 report에 따르면 1982년에서 2018년 사이에 총 146,975건의 심장이식이 이루어졌고 11년의 생존 기간을 보였다[11]. 우리나라 통계를 보면 2000년 12건을 시작으로 점차 건수가 증가하여 2017년부터 연간 180여건의 심장이식 수술이 시행되고 있다[12].

심장이식 환자에서 심장재활은 세계적으로 널리 시행되고 있으며 환자 상담, 교육, 정신적 지지, 건강 행태 개선, 위험인자 교정, 운동 프로그램이 포함된다[13]. 심장이식 환자의 심장재활은 다른 질환과 비교하여 독특한 특징이 있다. 본 종설에서는 좌심실 보조장치 및 심장이식 환자의 심장재활에 대해 기술하고자 한다.

본 론

1) 좌심실 보조장치 환자의 심장재활

(1) 좌심실 보조장치 환자에서 심장재활의 효과

2011년, Laoutaris 등[14]은 좌심실 보조장치 환자에서 운동 능력, 운동에 대한 환기 반응, 삶의 질에 대한 운동 프로그램의 효과를 처음으로 보고하였다. 그 외 여러 연구 결과에서 운동 프로그램이 최대산소섭취량을 10% 가량 개선시키고, 6분 보행거리를 52.3 m 늘렸으며 하지 근력을 17% 올리고, 삶의 질을 개선시키는 효과가 있음을 확인하였다[15-17]. Adamopoulos 등[18]은 장기간의 운동 프로그램이 N-terminal pro B-type natriuretic peptide를 감소시키고 myocardial growth factor를 자극한다는 것을 보고하였다.

(2) 예비 단계-임상적 평가, 교육

의료진들은 보조장치를 삽입했다더라도 여전히 환자가 쇠약한 상태이고, 장치와 관련된 경험이나 기술이 부족하기 때문에 운동을 시작하는 것을 망설이게 된다. 의료진은 운동 생리와 함께 보조장치 기계에도 익숙해져야 한다[19].

또한 환자의 의무 기록, 임상적 및 기능적 평가가 완전하게 이루어져야 한다. 임상 징후, 자각 증상, 평균 동맥압을 감시해야 하며 고혈압이나 저혈압은 심실 보조장치에 영향을 준다.

물리치료사는 캐놀라, 드라이브라인, 외부 장치가 이동 중 손상을 받지 않도록 유의해야 한다. 최근의 장치는 이동성이 좋아서 환자의 활동에 영향을 주지 않지만, 가방이 약 2.5 kg에 달하기에 갑작스런 체위 변경이나 균형에 영향을 주는 행위는 주의해야 한다(Table 1).

Table 1. Preliminary Evaluation and Precautions during Early Mobilization in Ventricular Assist Device (VAD) Recipients

Assessment
a. Recent and past medical history, and level of exercise capacity previous to disease state
b. Mental status and cognitive ability.
c. Vital signs and risk of cardiovascular instability
d. Clinical assessment (persistence of VAD-related and heart failure symptoms)
e. Medications, infusions (inotropic drugs), ventilator settings, oxygen requirements
f. Range of motion, coordination, balance, strength, endurance, functional capacity
g. Baseline haemochromocytometric, ionic and renal functional assessment
Follow sternotomy (6weeks post-surgery screening of wound) and skin integrity
Always wear a driveline stabilization belt during exercise
The patient should have his/her travel bag nearby at all times. (a back-up controller, battery clips and spare batteries)
Make early mobilization and exercise sessions comfortable
The VAD equipment location should not impede emergency procedures.

(3) 조기 동원(Early Mobilization)

조기 동원이란 운동 치료의 첫 과정으로 중요하지만 아직 표준화되어 있지 않으며 환자의 상태, 시설, 재활 시작 시기에 따라 결정된다[20,21]. 환자의 요청에 따라 매일 치료 방법을 바꾸어야 하고 좌심실 보조장치나 임상 징후 모니터를 위해 가족이나 간호진이 옆에서 같이 봐주어야 한다. 이 시기는 운동 치료에 대한 금기증을 배제할 수 있어 중요하다. 조기 동원은 장기간의 침상 생활에 의해 발생하는 근육의 기능 저하, 악액질을 예방한다[21] (Table 2).

(4) 운동 프로그램

구체적인 운동 프로그램 세팅, 양식, 기간에 대한 가이드라인은 없으나 가벼운 강도의 운동이 가능하다는 근거가 제한적으로 있다. 환자의 증상, 임상 양상, 기능적 수준에 대한 적절한 평가를 통해 운동 프로그램을 구성해야 한다. 운동 중 모니터링은 필수적이며 환자, 임상적 적응 및 좌심실 보조장

치 기능을 감시해야 한다[22,23].

운동 강도 처방을 위해 증상 제한 운동부하 심폐기능검사를 시행해야 한다[24]. 최대산소섭취량 > 14 mL/kg/min 혹은 6분 보행거리 > 300 m이면 보다 적극적인 운동 검사를 고려할 수 있다.

과도한 발한 및 탈수, 급격한 체위 변화는 피해야 하는데, 정맥환류를 감소시켜 좌심실 보조장치의 기능을 떨어뜨릴 수 있기 때문이다[22,23,25,26]. 환자들에게 규칙적으로 물을 섭취할 것을 강조해야 한다.

운동 프로그램은 준비 운동, 마무리 운동, 유산소 운동으로 구성되어야 하며, 드라이브라인을 비틀 수 있는 활동은 금지해야 한다. 트레드밀, 고정식 자전거, 햄스트링컬, 레그프레스, 바이셉스컬, 체간 안정성, 호흡근 훈련 등이 시행되어야 한다. 달리기, 로잉 머신, 크로스 트레이너, 복근 운동, 수영, 양팔을 이용하여 무게를 머리 위로 들거나 옆으로 벌리는 운동은 금기이다.

Table 2. How to Set Up an Early Mobilization Program in Ventricular Assist Device Recipients

Early mobilization program in ventricular assist device recipients
Consider
Positioning
Bed mobility activities
Sitting on edge of bed, in association with exercises
Transfers from bed to stretcher-chair, chair or commode
Gait, with pre-gait activities: weight shifting, stepping in place and sideways
Gait training is allowed with rolling walker
Breathlessness management and recovery strategies
Attempt to achieve a target of 11 to 14 out of 20 of the RPE scale
Patient's native heart rate should not exceed 120 beats per minute. during exercise
Promote
Low-to-moderate intensity dynamic large muscle group work (e.g. walking, stationary cycling), or involving upper body muscles.
'Walk & talk' approach is suggested.
Limit
Knee lifts
Resistance training (low weight/high repetitions) and with seated exercise (reduced venous return)
Avoid
Excessive muscle fatigue
Abrupt postural changes and stooped activities
Rowing machine
Initially, biking due to increased risk of infection near ventricular assist device percutaneous line exit site

Table 3. Criteria for Exercise Contraindications in Ventricular Assist Device Recipients

Criteria
Symptoms and signs compatible with exercise intolerance (light headedness, severe intolerable dyspnea, chest pain or discomfort, tachycardia and exaggerated blood pressure response)
Symptomatic hypotension (fainting, dizziness, or diaphoresis, as extreme fatigue or claudication and new onset of neurological changes)
Supine resting heart rate > 100 beats per minute
Oxygen saturation < 90%
VAD complications during or after exercise sessions
a. VAD alarm : Significant drop in LVAD flow, suction alarm
b. Complex and frequent ventricular arrhythmia on exertion
c. Infection, mainly at the driveline site
d. Evidence of bleeding
e. Thrombus
Request of VAD recipient to stop
Increase >1.8 kg in body mass over the previous 1 to 3 days
Implantable cardioverter-defibrillator intervention

VAD: ventricular assist device, LVAD: left ventricular assist device

(5) 운동 중단

새로운 증상이나 징후가 발생하는 경우(실신, 두통, 호흡곤란, 흉통, 흉부 압박감, 열, 심실성 부정맥 등), 좌심실 보조장치 알람이 울리거나 파라미터의 예기치 않은 변화가 발생하는 경우 운동을 중단해야 한다(Table 3).

2) 심장이식 환자의 심장재활

(1) 심장이식 수술 후 운동 생리의 변화

대부분의 심장이식 환자에서 좌심실 구혈률은 안정 시 및 운동 중 모두 정상이지만 좌심실 이완 기능이 종종 손상된다[27]. 이로 인해 운동 중 1회 박출량이 정상보다 적게 상승한다. 여유심박수 또한 정상보다 작아져 결과적으로 심박출량이 감소하게 된다.

운동 중 폐 환기와 가스 교환의 효율 또한 이식 후 첫 수개월간 낮다[28]. 이에 같은 강도의 운동을 하는데 더 많은 환기량이 필요하게 되고 이는 운동 중 호흡곤란을 야기한다. 호흡근 위약, 컨디션 저하, 스테로이드 사용에 의해 1회 호흡량도 감소한다[28]. 폐포 가스 확산능 또한 40%의 환자에서 저하된다. 하지만 동맥혈 산소 포화도는 정상 수치이다[29].

만성 심부전의 임상적 경과를 겪으면서 골격근의 구조적

및 생화학적 기능 저하가 발생하며 이는 이식 후에도 보통 지속되거나 일부 환자에서는 수개월 후 부분적으로 회복하기도 한다[29,30] (Table 4).

(2) 교감신경 지배 소실 및 부분적 심장 재-신경 지배 (Partial cardiac re-innervation)

이식 수술 이후 공여자 심장의 부교감 신경 지배가 소실되기 때문에 안정 심박수가 분당 95-115회로 높아진다[31]. 또한 교감 신경 지배가 소실되기 때문에 점진적 부하 운동에서 첫 수 분간 심박수가 상승하지 않다가 이후 정상에 비해 낮은 정도의 최대 심박수까지 점진적으로 상승한다[31]. 최대 운동 강도 시점이 아니라 운동 종료 후 회복기 전환 수 분 뒤 최대 심박수에 도달하고 수 분간 최대치를 유지하다가 이후 서서히 떨어진다. 여유심박수도 정상보다 낮다. 이는 운동에 대한 심박수 변화가 자율신경계 대신 혈중 카테콜라민에 의해 조절되기 때문이다[31].

부분적 심장 재-신경 지배는 이식 후 첫 수개월에서 수년의 시기에 걸쳐 일어난다[32]. 여유심박수 증가는 이식 후 6주째 시작하여 6-12개월에 걸쳐 일어난다. 부교감 신경의 회복은 이식 1-2년 후 나타난다[33,34].

Table 4. Abnormal Exercise Physiology Findings in Heart Transplant Patients [30]

Physiology findings
Increased resting heart rate
Delayed heart rate increase at onset of exercise
Blunted maximal heart rate
Delayed return of heart rate to resting level after cessation of exercise
Reduced heart rate reserve
Increased exercise left ventricular end-diastolic pressure (diastolic dysfunction)
Increased exercise pulmonary artery pressure, pulmonary capillary wedge pressure, right atrial pressure
Increased left ventricular end-systolic and end-diastolic volume indices
Impaired increase in stroke volume during exercise
Reduced exercise cardiac output
Decreased exercise arterial-mixed venous oxygen difference
Slowed oxygen uptake kinetics during exercise
Decreased maximal oxygen uptake
Impaired exercise vasodilation
Reduced maximal power output during exercise testing
Decreased ventilatory anaerobic threshold
Increased exercise ventilatory equivalents for oxygen and carbon dioxide

(3) 산소 섭취 동력학, 최대 산소 섭취량

운동이 시작된 후 산소 섭취량의 증가 속도가 정상에 비해 느려지는데, 심박출량과 골격근에서의 산화능이 저하되기 때문이다[35]. 이에 최대 산소 섭취량도 정상에 비해 저하되는데 심장이식 1년 후 95명의 환자를 대상으로 시행한 운동부하 심폐기능검사 결과 최대 산소 섭취량이 20 mL/kg/min으로 나이 및 성별 예측치의 62% 수준이었다[34]. 또한 최대 산소 섭취량은 산소맥, 여유심박수, 골격근 근력, 체질량지수, 성별 등 다양한 인자의 영향을 받기 때문에 예측치의 39%에서 110%에 이르기까지 넓은 범위의 분포를 보인다[36,37].

(4) 이식 후 면역 관리

심장이식을 비롯한 고형 장기 이식에서는 접촉 주의와 카테터를 통한 혈류 감염을 주의하라고 되어 있으나 조혈모세포 이식 외에는 양압/음압 격리를 포함한 보호격리를 할 필요는 없다. 재활치료실 이동에 대해 구체적으로 정해진 바는 없고 다수의 환자가 모여 있는 공간에서 비말 흡입에 의한 감염이 될 수 있으니 고위험 환자는 주의가 필요하다. 혈액학적 안

정 상태이고 카테터를 다 제거한 환자라면 치료실 이동이 가능할 것으로 생각된다[38].

(5) 운동 치료의 효과

Rosenbaum 등[39]은 이식 후 첫 90일간 심장재활 프로그램을 8회 이상 참여하였을 때 10년 생존율 82%로 사망률을 69% 감소시킨다고 보고하였다. Bachman 등[40]은 심장재활 참여시 1년 내 재입원에 대한 위험을 29% 낮춘다고 보고하였다. Uithoven 등[41]은 23회 이상 심장 재활 프로그램에 참여시 심장 관련 주요 사건 발생이 60% 낮아짐을 보고하였다. 운동 프로그램이 감염 위험을 변화시키거나 급성 거부 반응 발생에 영향을 준다는 근거는 없다.

가) 유산소 운동

2017년 출간된 코크란 체계적 문헌 고찰에서 일반 치료군과 심장재활 운동 프로그램 참여군을 비교한 무작위 대조 시험 연구 10편을 분석하였다[42]. 54.4세의 300명의 환자를 12개월간 관찰하였고, 심장재활은 안전하였으며 최대 산소 섭취량이 2.5 mL/kg/min 개선되었다. 12개의 관찰 연구를 포함

Table 5. Potential Additional Benefits of Regular Aerobic Exercise for Heart Transplant Recipients [55]

Benefits
Improved submaximal exercise endurance
Increased peak treadmill exercise workload or peak cycle power output
Increased maximal HR
Decreased exercise HR at the same absolute submaximal workload
Increased ventilatory (anaerobic) threshold
Decreased submaximal exercise minute ventilation
Reduced VE/VCO ₂
Lessened symptoms of fatigue and/or dyspnea
Reduced rest and submaximal exercise systolic and diastolic BP
Decreased peak exercise diastolic BP
Reduced RPE at a fixed submaximal workload
Improved psychosocial function
Increased lean body mass
Reduced body fat mass
Increased bone mineral content

HR: heart rate, VE: minute ventilation, VCO₂: carbon dioxide production, BP: blood pressure, RPE: rate of perceived exertion

한 문헌 고찰에서는 최대 산소 섭취량이 1.3-5.6 mL/kg/min 개선되었음을 보고하였다[43]. 이보다 유산소 운동 능력이 훨씬 더 개선된 연구도 있었는데, 1988년 Kavanagh 등[44]은 최대 산소 섭취량이 평균 27%, 운동을 더 많이 시행한 군에서는 54%까지 개선되었음을 보고하였다. 최근에는 최대 심박수의 60-85% 혹은 보그 운동자각도 11-14의 중강도 지속 운동과 비교하여 최대 심박수 85-95% 혹은 보그 운동자각도 15-17의 고강도 인터벌 훈련이 매력적인 대안으로 부상하고 있다[45]. 다기관 무작위 연구에서 고강도 인터벌 운동군의 최대 산소 섭취량이 25%로 중강도 지속 운동군의 15%와 비교하여 더 개선되었음을 보고하였다[46]. 또한 대퇴사두근 15%, 햄스트링 19%로 고강도 인터벌 훈련이 하지 근력을 향상시킨다는 보고도 있다[47]. 또한 고강도 인터벌 운동은 좌심실 기능에 영향을 주지 않으면서 최대 운동 중 산소맥(일회 심박출량을 시사)과 건강 관련 삶의 질을 개선시켰다[48,49] (Table 5).

나) 저항성 운동

대부분의 심장이식 수여자자는 장기간의 심부전을 앓으면서 골격근 위약이 진행되어 있으며, 면역억제제로서 사용하는 프레드니손의 부작용으로 골질의 저하와 함께 골격근 위축 및 위약이 발생한다[50]. 이에 근력 회복을 위한 저항성 운동

이 필요하다. Braith 등[51-53]은 이식 후 6개월의 감독하 저항성 운동 프로그램 시행 후 골격근의 근력 회복, 골격근 근육병의 회복(제1형 근섬유의 증가 및 제2형 근섬유의 감소), 골밀도의 증가 효과가 있음을 보고하였다.

(6) 운동 프로그램의 실제

가) 입원 재활 프로그램

기관 발판 후 상하지의 수동적 관절 가동 범위 운동, 의자에 앉기, 걷기부터 시작하며 점진적으로 강도를 상향한다[54]. 걷기나 고정식 자전거 운동은 5분 이내로 시작하여 환자가 견딜 수 있으면 30분까지 증량한다. 운동 강도는 보그의 6-20 운동자각도를 사용하여 11(상당히 가볍다)-13(다소 힘들다) 강도로 시행한다. 하루에 2-3세션으로 나누어 시행한다[31]. 재활 기간 중 중등도 이상의 급성 거부 반응이 발생한다면 각 이식 팀의 계획에 따라 운동 프로그램을 수정해야 한다. 보통 중등도의 거부 반응 발생 시 활동 강도를 유지하되 거부 반응이 치료될 때까지 강도를 상향하지 않는다. 중증의 거부 반응 시 수동 관절 가동 범위 운동 수준으로 신체 활동을 제한한다.

나) 외래 재활 프로그램

통원 심장재활 프로그램은 퇴원하면서부터 시작되어야 한

다[31]. 주 3회의 감시하 운동과 함께 추가로 주 3회의 자가 운동을 시행하는 것이 이상적이다. 수술 후 6-8주 뒤 합병증 없이 회복되었다면 운동부하검사를 시행하며, 신체적으로 허약한 경우 6분 보행검사로 대체할 수 있다. 운동 처방은 다른 개흉술 환자의 재활과 비슷한데, 한 가지 차이점은 운동에 대한 심박수 반응이 정상화될 때까지 목표 심박수를 사용하지 않는 것이다. 자율신경 연결이 끊어진 심장은 최대하 운동 강도에서는 심박수가 천천히 상승하고 고정된 강도로 운동할 때 심박수가 점차 높아지다가 수 분 후 최대점에 도달한다. 중강도 운동은 운동자각도를 이용하여 11(상당히 가볍다)에서 14(다소 힘들다) 강도로 시행한다[31]. 고강도 인터벌 훈련은 운동자각도 15-17 강도로 시행할 수 있다. 운동 프로그램은 준비 운동, 마무리 운동, 유산소 운동, 근력 운동을 포함하여 30-60분, 주 4-6회로 시행한다. 흉골 절개 부위의 회복을 위하여 술 후 6주간은 상지 운동 범위의 제한이 필요하고 양상지 근력 운동은 4.5 kg을 넘지 않도록 한다. 6주가 지난 후 근력 운동 기구나 탄력밴드를 사용한 근력 운동을 시행하는데, 주요 근육군에 대해 10-20회 반복, 1-3세트의 중강도 운동을 주 2-3회 시행한다[31]. 운동자각도 12-14 강도로 시행하며 8주의 훈련 후 25-50%의 근력 향상을 기대할 수 있다.

(7) 사전 재활치료(Pre-habilitation)

심장이식 대기자들은 대개 적합한 공여 심장이 나타날 때까지 장기간의 입원 기간을 필요로 하게 되며, 혈액학적으로 안정적이라면 감시하 보행이나 고정식 자전거 운동을 시행한다. 운동 강도 및 운동량은 개인별 맞춤 처방이 필요하며, 여러 요인들의 영향을 받는다. 사전 재활치료의 목적은 이식 대기자들에게 운동 프로그램에 참여하는 것을 친숙하게 하고, 규칙적인 운동 습관을 만드는 것을 도우며 자주 환자를 모니터링할 수 있고 운동 능력을 유지하거나 향상시켜 수술 후 회복을 용이하게 하는 것이다.

결론

말기 심부전 환자의 숫자가 점차 늘어남에 따라 심장이식 환자가 증가하고 있고, 심장 공여자 수가 부족하기에 좌심실 보조장치를 삽입하는 환자의 수는 더 빠르게 증가하고 있다. 좌심실 보조장치를 삽입한 환자는 좌심실의 기능이 보조를 받게 됨으로써 호흡곤란, 부종, 피로감 등 임상 증상이 호전되

지만 운동 능력 저하는 여전히 지속된다. 이는 심장 기능이 여전히 저하된 상태이고 동반된 부정맥, 근 기능 저하, 호흡 기능 저하, 정신적 문제 등 심부전의 증상이 남아 있기 때문이다. 또한 심장이식 직후에는 자율신경계 연결이 끊어져 운동에 대한 독특한 심박수 반응이 관찰되고 저하된 산소섭취량 동역학도 확인된다.

아직 운동 프로그램에 대한 통일된 합의안은 없지만, 여러 연구에서 운동 프로그램의 효과와 안정성을 보고하였다. 이런 말기 심부전 환자의 신체적 특징과 함께 좌심실 보조장치, 이식된 심장의 운동 생리에 대해 충분한 이해가 필요하다. 그리고 의료진은 이를 바탕으로 개인별 맞춤 운동 프로그램을 제공해야 한다.

REFERENCES

1. Lund LH, Matthews J, Aaronson K. Patient selection for left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail* 2010;12:434-43.
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46-e215.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 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.
4. McIlvennan CK, Magid KH, Ambardekar AV, Thompson JS, Matlock DD, Allen LA. Clinical outcomes after continuous-flow left ventricular assist device: a systematic review. *Circ Heart Fail* 2014;7:1003-13.
5. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:157-87.

6. Jung MH, Gustafsson F. Exercise in heart failure patients supported with a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:489-96.
7. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Bmj* 2004;328:189.
8. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439-50.
9. Corrà U, Pistono M, Mezzani A, Gnemmi M, Tarro Genta F, Caruso R, et al. Cardiovascular prevention and rehabilitation for patients with ventricular assist device from exercise therapy to long-term therapy. Part I: Exercise therapy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2011;76:27-32.
10. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second official adult heart transplantation report-2015; focus theme: early graft failure. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1244-54.
11. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Jr., Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report-2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1056-66.
12. The National Institute of Organs, Tissue and Blood Management. Daejeon: Quarterly statistics; 2022.
13. Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, Brewer LC, Brown TM, Forman DE, et al. Home-based cardiac rehabilitation: a scientific statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation* 2019;140:e69-e89.
14. Laoutaris ID, Dritsas A, Adamopoulos S, Manginas A, Gouziouta A, Kallistratos MS, et al. Benefits of physical training on exercise capacity, inspiratory muscle function, and quality of life in patients with ventricular assist devices long-term postimplantation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:33-40.
15. Karapolat H, Engin C, Eroglu M, Yagdi T, Zoghi M, Nalbantgil S, et al. Efficacy of the cardiac rehabilitation program in patients with end-stage heart failure, heart transplant patients, and left ventricular assist device recipients. *Transplant Proc* 2013;45:3381-5.
16. Kerrigan DJ, Williams CT, Ehrman JK, Saval MA, Bronsteen K, Schairer JR, et al. Cardiac rehabilitation improves functional capacity and patient-reported health status in patients with continuous-flow left ventricular assist devices: the Rehab-VAD randomized controlled trial. *JACC Heart Fail* 2014;2:653-9.
17. Marko C, Danzinger G, Käferbäck M, Lackner T, Müller R, Zimpfer D, et al. Safety and efficacy of cardiac rehabilitation for patients with continuous flow left ventricular assist devices. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1378-84.
18. Adamopoulos S, Gouziouta A, Mantzouratou P, Laoutaris ID, Dritsas A, Cokkinos DV, et al. Thyroid hormone signalling is altered in response to physical training in patients with end-stage heart failure and mechanical assist devices: potential physiological consequences? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17:664-8.
19. Kugler C, Malehsa D, Schrader E, Tegtbur U, Guetzlaff E, Haverich A, et al. A multi-modal intervention in management of left ventricular assist device outpatients: dietary counselling, controlled exercise and psychosocial support. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:1026-32.
20. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011;13:347-57.
21. Amidei C. Mobilisation in critical care: a concept

- analysis. *Intensive Crit Care Nurs* 2012;28:73-81.
22. Wells CL. Physical therapist management of patients with ventricular assist devices: key considerations for the acute care physical therapist. *Phys Ther* 2013;93:266-78.
 23. Kennedy MD, Haykowsky M, Humphrey R. Function, eligibility, outcomes, and exercise capacity associated with left ventricular assist devices: exercise rehabilitation and training for patients with ventricular assist devices. *J Cardiopulm Rehabil* 2003;23:208-17.
 24. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, McBride PE, Moholdt T, Stone JA, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:442-67.
 25. Mahfood Haddad T, Saurav A, Smer A, Azzouz MS, Akinapelli A, Williams MA, et al. Cardiac rehabilitation in patients with left ventricular assist device: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2017;37:390-6.
 26. Compostella L, Russo N, Setzu T, Bottio T, Compostella C, Tarzia V, et al. A practical review for cardiac rehabilitation professionals of continuous-flow left ventricular assist devices: historical and current perspectives. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2015;35:301-11.
 27. Kao AC, Van Trigt P, 3rd, Shaeffer-McCall GS, Shaw JP, Kuzil BB, Page RD, et al. Central and peripheral limitations to upright exercise in untrained cardiac transplant recipients. *Circulation* 1994;89:2605-15.
 28. Brubaker PH, Brozena SC, Morley DL, Walter JD, Berry MJ. Exercise-induced ventilatory abnormalities in orthotopic heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:1011-7.
 29. Squires RW, Hoffman CJ, James GA, Schriever NA, Allison TG, Johnson BD, et al. Arterial oxygen saturation during graded exercise testing after cardiac transplantation. 11: 30 AM. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 1998;18:348.
 30. Stratton JR, Kemp GJ, Daly RC, Yacoub M, Rajagopalan B. Effects of cardiac transplantation on bioenergetic abnormalities of skeletal muscle in congestive heart failure. *Circulation* 1994;89:1624-31.
 31. Squires RW. Cardiac rehabilitation issues for heart transplantation patients. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 1990;10:159-68.
 32. Kaye DM, Esler M, Kingwell B, McPherson G, Esmore D, Jennings G. Functional and neurochemical evidence for partial cardiac sympathetic reinnervation after cardiac transplantation in humans. *Circulation* 1993;88:1110-8.
 33. Scott CD, Dark JH, McComb JM. Evolution of the chronotropic response to exercise after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1995;76:1292-6.
 34. Squires RW, Leung TC, Cyr NS, Allison TG, Johnson BD, Ballman KV, et al. Partial normalization of the heart rate response to exercise after cardiac transplantation: frequency and relationship to exercise capacity. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1295-300.
 35. Mettauer B, Zhao QM, Epailly E, Charloux A, Lampert E, Heitz-Naegelen B, et al. VO₂ kinetics reveal a central limitation at the onset of subthreshold exercise in heart transplant recipients. *J Appl Physiol* (1985) 2000;88:1228-38.
 36. Rolid K, Andreassen AK, Yardley M, Bjørkelund E, Karason K, Wigh JP, et al. Clinical features and determinants of VO₂(peak) in de novo heart transplant recipients. *World J Transplant* 2018;8:188-97.
 37. Chen SY, Lu PC, Lan C, Chou NK, Chen YS, Lai JS, et al. Six-minute walk test among heart transplant recipients. *Transplant Proc* 2014;46:929-33.
 38. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:914-56.
 39. Rosenbaum AN, Kremers WK, Schirger JA, Thomas RJ,

- Squires RW, Allison TG, et al. Association between early cardiac rehabilitation and long-term survival in cardiac transplant recipients. *Mayo Clin Proc* 2016;91:149-56.
40. Bachmann JM, Shah AS, Duncan MS, Greevy RA, Jr., Graves AJ, Ni S, et al. Cardiac rehabilitation and readmissions after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:467-76.
 41. Uithoven KE, Smith JR, Medina-Inojosa JR, Squires RW, Olson TP. The role of cardiac rehabilitation in reducing major adverse cardiac events in heart transplant patients. *J Card Fail* 2020;26:645-51.
 42. Anderson L, Nguyen TT, Dall CH, Burgess L, Bridges C, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation in heart transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:Cd012264.
 43. Nytrøen K, Gullestad L. Effect of exercise in heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2013;13:527.
 44. Kavanagh T, Yacoub MH, Mertens DJ, Kennedy J, Campbell RB, Sawyer P. Cardiorespiratory responses to exercise training after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1988;77:162-71.
 45. Squires RW, Kaminsky LA, Porcari JP, Ruff JE, Savage PD, Williams MA. Progression of exercise training in early outpatient cardiac rehabilitation: An official statement from the american association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2018;38:139-46.
 46. Nytrøen K, Rolid K, Andreassen AK, Yardley M, Gude E, Dahle DO, et al. Effect of high-intensity interval training in De Novo heart transplant recipients in Scandinavia. *Circulation* 2019;139:2198-211.
 47. Nytrøen K, Rustad LA, Aukrust P, Ueland T, Hallén J, Holm I, et al. High-intensity interval training improves peak oxygen uptake and muscular exercise capacity in heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2012;12:3134-42.
 48. Rustad LA, Nytrøen K, Amundsen BH, Gullestad L, Aakhus S. One year of high-intensity interval training improves exercise capacity, but not left ventricular function in stable heart transplant recipients: a randomised controlled trial. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:181-91.
 49. Nytrøen K, Gullestad L. Exercise after heart transplantation: An overview. *World J Transplant* 2013;3:78-90.
 50. Horber FF, Scheidegger JR, Grünig BE, Frey FJ. Evidence that prednisone-induced myopathy is reversed by physical training. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:83-8.
 51. Braith RW, Mills RM, Welsch MA, Keller JW, Pollock ML. Resistance exercise training restores bone mineral density in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1471-7.
 52. Braith RW, Welsch MA, Mills RM, Jr., Keller JW, Pollock ML. Resistance exercise prevents glucocorticoid-induced myopathy in heart transplant recipients. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:483-9.
 53. Braith RW, Magyar PM, Pierce GL, Edwards DG, Hill JA, White LJ, et al. Effect of resistance exercise on skeletal muscle myopathy in heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 2005;95:1192-8.
 54. McGregor CG. Cardiac transplantation: surgical considerations and early postoperative management. *Mayo Clin Proc* 1992;67:577-85.
 55. Squires RW. Exercise therapy for cardiac transplant recipients. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;53:429-36.