

**Autor(id):** Aleksandra Butšelovskaja

**Küsimus:** Kas kõik KOK-i diagnoosiga patsiendid peaksid saama lisaks tavaravile hingamislihaste treeningut vs mitte parema ravitulemuse saamiseks?

**Kontekst:**

**Bibliograafia:**

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	hingamislihaste treeningut	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

**Maksimaalne sissehingamisrõhk. IMT vs kontroll (järelkontroll: vahemik 4 nädalat kuni 16 nädalat; hinnatud millega:: cmH2O)<sup>a</sup>**

36 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,b	randomiseeritud uuringud	suur <sup>c</sup>	väike <sup>d</sup>	väike	väike	puudub	<b>889 patsienti ja 24 uuringu</b> andmeid haarav metaanalüüs näitas <b>hingamislihaste nõrkusega patsientidel</b> kliiniliselt olulist Pmax paranemist (9.60 cm H2O, 95% CI 5.74–13.46, I2: 40%). <b>12 uuringus</b> (Beckerman jt, 2005; Bustamante Madariaga jt, 2007; Koppers jt, 2006; Langer jt, 2015; Petrovic jt, 2012; Ramirez-Sarmiento jt, 2002; Wanke jt, 1994; Heijdra jt, 1996; Lisboa jt, 1997; Cooper, 2009; Covey jt, 2001; Mehani, 2017) hinnati <b>hingamislihaste treeningu mõju hingamislihaste nõrkuseta patsientidel</b> ja leiti, et sekkumisrühmas toimus kliiniliselt oluline Pmax paranemine (13.61 cm H2O, 95% CI 12.45–14.78, I2: 0%). <b>Treeningkoormusega</b> kuni 35% Pmax-ist toimus statistiliselt oluline paranemine, samas tegemist ei pruugi olle kliiniliselt olulise paranemisega laia usaldusvahemiku tõttu (8.30 cm H2O, 95% CI 1.38– 15.21, I2: 0%); 40-50% Pmax-ist toimus statistiliselt ja kliiniliselt oluline paranemine (11.20 cm H2O, 95% CI 5.86–16.54, I2: 0%); 60-80% Pmax-ist toimus oluline paranemine, kuid uuringute tulemustes esineb statistiline heterogeensus (10.99 cm H2O, 95% CI 6.65– 15.33, I2: 68%). <b>Ravi kestus:</b> alla/võrdselt 4 nädalat (11.62 cm H2O, 95% CI 5.32–17.91, I2: 0%); 6-8 nädalat (11.69 cm H2O, 95% CI 8.14–15.25, I2: 39%); 16 nädalat (15.75 cm H2O, 95% CI 5.03–26.47, I2: 0%); ei olnud erinevust 10 ja 12 nädala vahel (8.84 cm H2O, 95% CI 0.71 to 18.39, I2: 66%).	⊕⊕⊕⊕ KESKMINE	KRIITILINE
---	--------------------------	-------------------	--------------------	-------	-------	--------	---	------------------	------------

**Maksimaalne sissehingamisrõhk. Kombinatsioon (IMT + teised taastusravi interventsioonid) vs teised taastusravi interventsioonid (ilma IMT-ta) (järelkontroll: vahemik 3 nädalat kuni 12 nädalat; hinnatud millega:: cmH2O)**

8 37,38,39,40,41,42,43,44,45,b	randomiseeritud uuringud	suur <sup>c</sup>	väike	väike	väike	puudub	<b>985 patsienti ja 8 RCT</b> haarav metaanalüüs näitas statistiliselt ja kliiniliselt olulist Pmax paranemist sekkumise rühmas (8.44 cm H2O, 95% CI 4.98–11.91, I2: 0%). <b>Hingamislihaste nõrkusega</b> patsientide subgrupi analüüs (Dekhuijzen jt, 1990; Dellweg jt, 2017; Mador jt, 2005; Wang jt, 2017) näitas statistiliselt olulist Pmax paranemist sekkumise rühmas, kuid laia usaldusvahemiku tõttu tegemist ei pruugi olla kliiniliselt olulise tulemusega (8.44 cm H2O, 95% CI 0.60–16.28, I2: 0%). <b>Hingamislihaste nõrkuseta</b> patsientide subgrupi analüüs (Beaumont jt 2015; Beaumont, jt, 2018; Larson jt 1999; Schultz jt, 2018) näitas statistiliselt ja kliiniliselt olulist Pmax paranemist (8.44 cm H2O, 95% CI 4.58–12.3, I2: 0%). <b>Treeningkoormusele kohandatud subgrupi analüüs</b> näitas, et: hingamislihaste treening intensiivsusega 60-80% Pmax-ist on efektiivne, kuid tulemuse usaldusväärsust võib mõjutada lai usaldusvahemik (10.08 cm H2O, 95% CI 1.05– 19.11, I2: 0%). <b>Treeningu kestusele kohandatud subgrupi analüüs</b> näitas Pmax olulist paranemist 3-4 näd (8.51 cm H2O, 95% CI 4.59–12.42, I2: 0%) ja 10-12 nädalat kestnud hingamislihaste treeningu puhul (10.97 cm H2O, 95% CI 0.95– 20.99, I2: 0%), viimase puhul tegemist ei pruugi olla kliiniliselt olulise tulemusega.	⊕⊕⊕⊕ KESKMINE	KRIITILINE
-----------------------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	------------------	------------

**Kopsufunktsioon. IMT vs kontroll (järelkontroll: vahemik 4 nädalat kuni 8 nädalat; hinnatud millega:: FVC (L))**

10	1,3,4,16,21,22,27,29,34,35,37,b	randomiseeritud uuringud	suur <sup>c</sup>	suur <sup>e</sup>	väike	väike	puudub	<b>10 RCT analüüs ei näidanud olulist FVC paranemist sekkumise rühmas</b> (-0.28, 95% CI -0.62 to 0.07, I2: 85%). 6 uuringu(Basso-Vanelli jt, 2016; Belman jt, 1988; Hill jt, 2006; Leelarungrayub jt, 2017; Wu jt, 2017; Minoguchi jt, 2002) andmetel põhinev analüüs näitas, et <b>hingamislihaste nõrkusega</b> patsientidel ei toimunud FVC paranemist (-0.10, 95% CI -0.42 to 0.23, I2: 42%); sama näitas ka <b>hingamislihaste nõrkuseta</b> patsientide subgrupi analüüs (Harver jt, 1989; Ramirez-Sarmiento jt, 2002; Cooper, 2009; Mehani, 2017) (-0.62, 95% CI -2.01 to 0.77, I2: 94%). Kliiniliselt olulist muutust ei toimunud ka sõltuvalt treeningkoormusest: reeningkoormuse alla 35% Pmax (-0.04, 95% CI -0.92 to 0.84, I2: 0%). Treeningu kestuse 4-5 nädalat korral (-1.22, 95% CI -6.17 to 3.72, I2: 0%), 6-8 nädala korral (-0.30, 95% CI -0.68 to 0.07, I2: 90%).	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
----	---------------------------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

**Kopsufunktsioon. IMT vs kontroll (hinnatud millega:: FEV 1 (L))**

10	1,3,4,22,25,27,29,34,35,37,46,b	randomiseeritud uuringud	suur <sup>c</sup>	väike	väike	väike	puudub	<b>10 RCT ja 259 patsienti haarav metaanalüüs näitas statistiliselt olulist FEV1 paranemist</b> (0.08, 95% CI 0.02- 0.13, I2: 0%), samas tegemist ei pruugi olla kliiniliselt olulise paranemisega. 6 uuringusse (Basso-Vanelli jt, 2016; Belman jt, 1988; Harver jt, 1989; Hill jt, 2006; Leelarungrayub jt, 2017; Wu jt, 2017) kaasati <b>hingamislihaste nõrkusega patsiendid</b> , antud subgrupi analüüs ei näidanud hingamisfunktsiooni paranemist (-0.02, 95% CI -0.17 to 0.13, I2: 0%). 4 uuringusse (Koppers jt, 2006; Sudo jt, 1997; Cooper, 2009; Mehani, 2017) kaasati <b>hingamislihaste nõrkuseta</b> patsiendid, analüüs näitas statistiliselt olulist FEV1 paranemist, kuid tegemist ei pruugi olla kliiniliselt olulise erinevusega (0.09, 95% CI 0.03-0.16, I2: 0%). Hingamisfunktsiooni paranemist ei toimunud treeningkoormusega kuni 35% Pmax (0.00, 95% CI -0.28 to 0.28, I2: 0%), paranemine esines treeningu kestuse juures 6-8 näd (0.08, 95% CI 0.03-0.14, I2: 0%).	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
----	---------------------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	------------------	------------

**Kopsufunktsioon. IMT vs kontroll. (hinnatud millega:: VC (L))**

3	21,25,37,46,b	randomiseeritud uuringud	suur	väike	väike	väike	puudub	3 RCT (n=73) haarava metaanalüüsi alusel puudus sekkumisel oluline mõju vaitaalkapatsiteedile: VC MD -0.08, 95% CI -0.81 to 0.64, I2: 0%.	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
---	---------------	--------------------------	------	-------	-------	-------	--------	---	------------------	------------

**Füüsiline võimekus. IMT vs kontroll. (hinnatud millega:: 6 MKT (m))**

22	1,3,5,8,9,10,14,15,16,18,20,21,22,25,26,27,30,31,33,35,36,37,47,b	randomiseeritud uuringud	suur <sup>c</sup>	väike	väike	väike	puudub	22 RCT (n=605) haarav metaanalüüs näitas füüsilise võimekuse olulist paranemist sekkumise rühmas mõõdetuna 6 MKT abil (MD 34.28 m, 95% CI 29.43-39.14, I2: 0%). Muutus oli statistiliselt oluline nii hingamislihaste nõrkusega patsientide seas (MD 28.87 m, 95% CI 8.53-49.22, I2: 0%), kui ka hingamislihaste nõrkuseta patsientidel (34.64 m, 95% CI 29.64-39.65 I2: 0%), viimase puhul tegemist oli kliiniliselt olulise muutusega. <b>Treeningkoormusega</b> 40-50% Pmax ei toimunud füüsilise võimekuse kliiniliselt olulist paranemist (21.94 m, 95% CI 10.74 to 54.62, I2: 0%); suurema koormuse juures (60-80% Pmax) juures toimus statistiliselt ja kliiniliselt oluline paranemine (34.72 m, 95% CI 29.72-39.73, I2: 0%). Treeningu kestusega 4 nädalat ei toimunud kliiniliselt olulist füüsilise võimekuse paranemist (20.76 m, 95% CI 12.24 to 53.77, I2: 0%), sama ka 10-12 nädalat kestnud treeningu puhul (59.05 m, 95% CI 14.88 to 132.97, I2: 0%). Oluline paranemine esines 6-8 nädalase treeningprogrammi puhul (34.46 m, 95% CI 29.54-39.38, I2: 0%).	⊕⊕⊕⊕ KESKMINE	KRIITILINE
----	---	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	------------------	------------

**Füüsiline võimekus. Kombinatsioon (IMT + teised taastusravi interventsioonid) vs teised taastusravi interventsioonid (ilma IMT-ta) (hinnatud millega:: 6 MKT (m))**

5	37,38,39,40,41,42,b	randomiseeritud uuringud	suur	suur <sup>e</sup>	väike	väike	puudub	5 RCT (n= 869) haarav metaanalüüs ei näidanud olulist füüsilise võimekuse paranemist sekkumiserühmas mõõdetuna 6 MKT abil (MD 8.40 m, 95% CI -22.90 to 39.71, I2: 50%). Hingamislihaste nõrkuseta patsientide subgrupi analüüs (Beaumont jt, 2015; Schultz jt, 2018; Beaumont jt, 2018) näitas füüsilise võimekuse paranemist kontrollrühmas (-2,34 m [95% CI: -20.47 to 15.80; I2: 0%]), tgemist on kliiniliselt ebaolulise tulemusega.	⊕⊕⊕⊕ MADAL	KRIITILINE
---	---------------------	--------------------------	------	-------------------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

**Füüsiline võimekus. IMT vs kontroll (hinnatud millega:: VO2 peak/max (mL/kg/min))**

3	12,15,19,37,b	randomiseeritud uuringud	suur	väike	väike	väike	puudub	3 RCT (n= 82) andmete analüüs ei näidanud Vo2 tarbimise paranemist sekkumise rühmas (0.12 mL/kg/min, 95% CI-0.14 to 0.39, I2 0%).	⊕⊕⊕⊕ KESKMINE	KRIITILINE
---	---------------	--------------------------	------	-------	-------	-------	--------	---	------------------	------------

**Füüsiline võimekus. Kombinatsioon (IMT + teised taastusravi interventsioonid) vs teised taastusravi interventsioonid (ilma IMT-ta) (hinnatud millega:: VO2 peak/max (mL/kg/min))**

3	37,43,44,45,b	randomiseeritud uuringud	suur	väike	väike	väike	puudub	3 RCT (n=96) andmete analüüs ei näidanud Vo2 tarbimise paranemist sekkumise rühmas (-0.02 mL/kg/min, 95% CI -0.22 to 0.19, I2: 0%). Kõikidel patsientidel antud analüüsis esines hingamislihaste nõrkus.	⊕⊕⊕⊕ KESKMINE	KRIITILINE
---	---------------	--------------------------	------	-------	-------	-------	--------	--	------------------	------------

**Hingeldus. IMT vs kontroll. (hinnatud millega:: Borgi skaala)**

12	5,8,9,10,14,15,19,21,22,24,25,37,47,b	randomiseeritud uuringud	suur <sup>c</sup>	suur <sup>e</sup>	väike	väike	puudub	12 RCT (n=280) andmetel IMT rühmas ei esinenud olulist õhupuuduse vähenemist sekkumise järel (-0.37, 95% CI -1.21 to 0.47, I2: 58%). Subgrupi analüüs näitas tulemuste erinevust sõltuvalt hingamislihaste tugevusest: hingamislihaste nõrkusega patsientidel (6 RCT) vähenes düspnoe oluliselt sekkumise järel(0.59, 95% CI 0.00 to 1.18, I2: 0%), hingamislihaste nõrkuseta patsientidel ei esinenud kliiniliselt olulist õhupuuduse vähenemist sekkumise järel (-1.27, 95% CI -2.67 to 0.12, I2: 69%).	⊕⊕⊕⊕ MADAL	KRIITILINE
----	---------------------------------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

**Elukvaliteet. IMT vs kontroll. (hinnatud millega:: St George Respiratory Questionnaire score)**

2 <sup>33,36,37,b</sup>	randomiseeritud uuringud	suur	väike	väike	suur <sup>f</sup>	puudub	2 RCT (n=60) andmete analüüs näitas, et hingamislihaste treening koormusega 60-80% P1max ei toonud kindlat elukvaliteedi paranemist (MD 18.85, 95% CI -8.00 to 45.70, I2: 0%). Ahmad 2013 (n=18, FEV 50-80%) uuringus rakendati hingamislihaste treeningut hospitaliseeritud KOK-i haigetele 4 nädala jooksul ja sekkumisega saavutati SGRQ skoori langust 54% võrra (p=0.001) vs 15% (p=0.01) kontrollrühmas; Beckerman 2005 uuringus (n=42, FEV alla 50%) rakendati hingamislihaste treeningut ambulatoorsele KOK-i haigetele ühe aasta jooksul, juba 6 kuu järel oli jälgitav elukvaliteedi paranemine sekkumise rühmas, tulemuse usaldatavust langetab lai usaldusvahemik, mille üks näitaja jääb allapoole MID-i (MD -5.5, 95%CI = -10.46 kuni -0.64).	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
-------------------------	--------------------------	------	-------	-------	-------------------	--------	---	---------------	------------

**Maksimaalne ekspiratoorne rõhk. EMT vs kontroll. (järelkontroll: vahemik 5 nädalat kuni 12 nädalat; hinnatud millega:: cmH2O)<sup>9</sup>**

2 <sup>48,49,50</sup>	randomiseeritud uuringud	suur	väike	väike	väike	puudub	Metaanalüüsi andmeil (n=39) hingamislihaste treeningu rühmas esines oluline max eksp rõhu paranemine 19.93cmH2O (8.88 - 30.97; p alla 0.001, I2=0%)	⊕⊕⊕○ KESKLINE	KRIITILINE
-----------------------	--------------------------	------	-------	-------	-------	--------	---	------------------	------------

**Hingamislihaste jõud. EMT + IMT vs kontroll (hinnatud millega:: P1max ja PEmax)**

2 <sup>10,51,52</sup>	randomiseeritud uuringud	suur	väike	väike	väike	puudub	Metaanalüüsi andmeil (n=48) PEmax paranes sekkumiserühmas (31.98cmH2O, 95%CI 26.93-37.03) ja P1max paranes võrdlusrühmas (27.98 cm H2O, 95% CI 20.10-35.85).	⊕⊕⊕○ KESKLINE	OLULINE
-----------------------	--------------------------	------	-------	-------	-------	--------	--	------------------	---------

**Dünaamiline kopsupuhitus. IMT vs kontroll. (hinnatud millega:: IC, IF, bf/VE)**

1 <sup>19</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur <sup>h</sup>	puudub	RCT-s (n=20) näitas, et IMT on võimeline vähendama KOK-i haigete dünaamilist kopsupuhitust. Sekkumist rakendati 8 nädala jooksul II-II GOLD KOK-i haigetele. <b>Mõju tõusva koormusega füüsilisele võimekusele:</b> IC (incremental capacity) 2.98 ± 0.77 --> 3.31 ± 0.89, P < 0.001 tõusva koormusega veloergomeetrilisel testil; IF (inspiratory fraction) muutus 9.8% ( 0.41 ± 0.05 --> 0.45 ± 0.05, P < 0.001. bf/VE (hingamissagedus/minutiventilatsioon) oluliselt langes: 0.48 ± 0.11 --> 0.46 ± 0.13 (P < 0.001). Mean inspiratory flowsuurenes 2.19 ± 0.32 --> 2.30 ± 0.31 (P < 0.001). Öhupuudus Borg skaala alusel vähenes 5.0 ± 1.0 --> 4.0 ± 1.1; P < 0.01. Kontrollrühmas nimetatud parameetrite osas muutusi ei toimunud. <b>Mõju kestva koormusega füüsilisele võimekusele:</b> bf/VE paranes sekkumise rühmas 0.5 ± 0.11 --> 0.48 ± 0.11 (P < 0.001), mean inspiratory flow tõusis 2.16 ± 0.31 --> 2.31 ± 0.30 (P < 0.001). IF tõusis 0.43 ± 0.03 --> 0.44 ± 0.03 (P < 0.001), öhupuudus vähenes 7.0 ± 0.7 --> 5.0 ± 0.9 (P < 0.001). Treeningperioodi järel statistiliselt oluline erinevus oli saavutatud IC (P < 0.001), IF (P < 0.001) ja bf/VE (P < 0.018) jaoks.	⊕⊕⊕○ KESKLINE	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	---	------------------	------------

**Füüsiline võimekus ja inspiratoosete lihaste tugevus (IMT vs kontroll) raske kopsukahjustusega patsientidel (kopsutrantsplantaatsiooni järjekorras, mMRC>=3) (hinnatud millega:: 6 MKT)**

1 <sup>53,i</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur j	väga suur h	puudub	34 raske terminaalse kopsuhaigusega patsienti said taastusravi 2x nädalas 3 kuu jooksul, nende seas oli 6 KOK-i haiget. Sekkumise rühmas rakendati patsientidele lisaks muudele taastusravi sekkumistele ispiiratoorsete hingamislihaste treeningut. sekkumiserühma patsientide keskmine FEV1 oli 1.1, võrdlusrühma patsiendid said taastusravi ilma hingamislihaste treeninguta, võrdlusrühma patsientide keskmine FEV1 oli 0.8, mMRC mõlema rühma patsientidel oli >=3. Sekkumise rühmas saavutati kliiniliselt oluline füüsilise võimekuse paranemine (100m vs 36 m, P=0.03) ja ispiiratoorsete lihaste tugevuse paranemine (MIP (cmH2O) MD sekkumise rühmas 26 (-10 to 67) ja kontrollrühmas -0.50 (-1 to 16), p=0.001	⊕⊕⊕⊕ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------	-------	--------	-------------	--------	--	--------------------	------------

**CI:** usaldusintervall

#### Selgitused

- IMT - sissehingamislihaste treening
- Figueiredo RIN, Azambuja AM, Cureau FV, Sbruzzi G. Inspiratory Muscle Training in COPD. *Respir Care*. 2020 Aug;65(8):1189-1201
- 15.25 % uuringutest sisaldas rühmadesse paigutamise strateegia kirjeldust, uurijate pimendamist rakendati 17,4% uuringutest, patsientide pimendamist rakendati ühes kolmandikus uuringutest, 39,1% uuringutest eeldas tulemuste hindava personali pimendamist, 80,4% uuringutest sisaldas uuringust väljalangemise põhjuste kirjeldust
- Statistiliselt oluline heterogeensus esines ainult nendes uuringutes, kus hingamislihaste treening oli teostatud 60-80% koormusega P1max-ist (I2: 68%), subanalüüsi statistilist heterogeensus põhjustas Weiner at al uuring, kus esines oluline ebavõrdsus uuritavate rühmade vahel (11 patsienti sekkumise rühmas ja 4 patsienti kontrollrühmas), uuringu eemaldamisel metaanalüüsist statistiliselt oluline heterogeensus kadus.
- Uuringutulemustes esineb statistiline heterogeensus
- Lai usalduvahemik
- EMT - väljahingamislihaste treening
- Usaldatavust langetab väike uuritavate arv, ainult 6 KOK-i haiget, 3 iga sekkumise rühmas
- Pehlivan E, Mutluay F, Balci A, Kiliç L. The effects of inspiratory muscle training on exercise capacity, dyspnea and respiratory functions in lung transplantation candidates: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2018
- kaasati kopsutrantsplantaatsiooni järjekorras olevad patsiendid, kellest ainult 6 olid KOK-i haiged.

#### Viited

- Mehani, SHM. Comparative study of two different respiratory training protocols in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Interv Aging*; 2017.
- Covey MK, Larson JL, Wirtz SE, Berry JK, Pogue NJ, Alex CG, et al.. High-intensity inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severely reduced function.. *J Cardiopulm Rehabil*; 2001.
- CB, Cooper. Desensitization to dyspnea in COPD with specificity for exercise training mode.. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*; 2009.
- Wu W, Guan L, Zhang X, Li X, Yang Y, Guo B, et al.. Effects of two types of equal-intensity inspiratory muscle training in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial.. *Respir Med*; 2017.
- Lisboa C, Villafranca C, Leiva A, Cruz E, Pertuzé J, Borzone G.. Inspiratory muscle training in chronic airflow limitation: effect on exercise performance.. *Eur Respir J*; 1997.
- Heijdra YF, Dekhuijzen PNR, Herwaarden C. V, Folgering HT.. Nocturnal saturation improves by target-flow inspiratory muscle training in patients with COPD.. *Am J Respir Crit Care Med*; 1996.
- Weiner P, Weiner M.. Inspiratory muscle training may increase peak inspiratory flow in chronic obstructive pulmonary disease.. *Respiration*; 2006.
- Weiner P, Magadle R, Berar-Yanay N, Davidovich A, Weiner M.. The cumulative effect of long-acting bronchodilators, exercise, and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with advanced COPD.. *Chest*; 2000.
- Weiner P, Magadle R, Beckerman M, Weiner M, Berar-Yanay N.. Maintenance of inspiratory muscle training in COPD patients: one year follow-up.. *Eur Respir J*; 2004.
- Weiner P, Magadle R, Beckerman M, Weiner M, Berar-Yanay N.. Comparison of specific expiratory, inspiratory, and combined muscle training programs in COPD.. *Chest*; 2003.
- Weiner P, Azgad Y, Ganam R.. Inspiratory muscle training combined with general exercise reconditioning in patients with COPD.. *Chest*; 1992.
- Wanke T, Formanek D, Lahrman H, Brath H, Wild M, Wagner C, et al.. Effects of combined inspiratory muscle and cycle ergometer training on exercise performance in patients with COPD.. *Eur Respir J*; 1994.
- Villafranca C, Borzone G, Leiva A, Lisboa C.. Effect of inspiratory muscle training with an intermediate load on inspiratory power output in COPD.. *Eur Respir J*; 1998.
- Seron P, Riedemann P Mun 'oz S, Doussoulin A, Villarroel P Cea X.. Effect of inspiratory muscle training on muscle strength and quality of life in patients with chronic airflow limitation: a randomized controlled trial.. *Arch Bronconeumol*; 2005.
- Sanchez Riera H, Montemayor Rubio T, Ortega Ruiz F, Cejudo Ramos P, Del Castillo Otero D, Elias Hernandez T et al. Inspiratory muscle training in patients with COPD: effect on dyspnea, exercise performance, and quality of life.. *Chest*; 2001.
- Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Guell R, Barreiro E, Hernandez N, Mota S, et al.. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes.. *Am J Respir Crit Care Med*; 2002.
- Quintero JI, Borzone G, Leiva A, Villafranca C, Lisboa C.. Effects of inspiratory muscle training on the oxygen cost of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease.. *Rev Med Chil*; 1999.
- Preusser BA, Wittingham ML, Clanton TL.. High- vs low-intensity inspiratory muscle interval training in patients with COPD.. *Chest*; 1994.
- Petrovic M, Reiter M, Zipko H, Pohl W, Wanke T.. Effects of inspiratory muscle training on dynamic hyperinflation in patients with COPD.. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*; 2012.
- Nikoleitou D, Man WD, Mustafa N, Moore J, Rafferty G, Grant RL, et al.. Evaluation of the effectiveness of a home-based inspiratory muscle training programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease using multiple inspiratory muscle tests.. *Disabil Rehabil*; 2016.
- Minoguchi H, Shibuya M, Miyagawa T, Kokubu F, Yamada M, Tanaka H, et al.. Cross-over comparison between respiratory muscle stretch gymnastics and inspiratory muscle training.. *Intern Med*; 2002.
- Leelarungrayub J, Pinkaew D, Puntumetakul R, Klaphajone J.. Effects of a simple prototype respiratory muscle trainer on respiratory muscle strength, quality of life and dyspnea, and oxidative stress in COPD patients: a preliminary study.. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*; 2017.
- Larson JL, Kim MJ, Sharp JT, Larson DA.. Inspiratory muscle training with a pressure threshold breathing device in patients with chronic obstructive pulmonary disease.. *Am Rev Respir Dis*; 1988.
- Langer D, Charususin N, Ja 'come C, Hoffman M, McConnell A, Decramer M, et al.. Efficacy of a novel method for inspiratory muscle training in people with chronic obstructive pulmonary disease.. *Phys Ther*; 2015.
- Koppers R, Vos P, Boot C, Folgering H.. Exercise performance improves in patients with COPD due to respiratory muscle endurance training.. *Chest*; 2006.
- Hsiao S, Wu Y, Wu H, Wang T.. Comparison of effectiveness of pressure threshold and targeted resistance devices for inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease.. *J Formos Med Assoc*; 2003.
- Hill K, Jenkins S, Philippe D, Cecins N, Shepherd K, Green D, et al.. High-intensity inspiratory muscle training in COPD.. *Eur Respir J*; 2006.
- Heydari A, Farzad M, Ahmadi HS.. Comparing inspiratory resistive muscle training with incentive spirometry on rehabilitation of COPD patients.. *Rehabil Nurs*; 2015.
- Harver A, Mahler DA, Daubenspeck JA.. Targeted inspiratory muscle training improves respiratory muscle function and reduces dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease.. *Ann Intern Med*; 1989.
- Goldstein R, De Rosie J, Long S, Dolmage T, Avendano MA.. Applicability of a threshold loading device for inspiratory muscle testing and training in patients with COPD.. *Chest*; 1989.
- Chuang HY, Chang HY, Fang YY, Guo SE.. The effects of threshold inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised experimental study.. *J Clin Nurs*; 2017.
- Bustamante Madariaga V, Ga 'ldiz Iturri JB, Gorostiza Manterola A, Camino Buey J, Sebastián NT, Peña VS.. [Comparison of 2 methods for inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease].. *Arch Bronconeumol*; 2007.
- Beckerman M, Magadle R, Weiner M, Weiner P.. The effects of 1 year of specific inspiratory muscle training in patients with COPD. *Chest*; 2005.
- Belman MJ, Shadmehr R.. Targeted resistive ventilatory muscle training in chronic obstructive pulmonary disease.. *J Appl Physiol*; 1988.
- Basso-Vanelli R, Lorenzo V, Labadessa I, Regueiro E, Jamami M, Gomes E, et al.. Effects of inspiratory muscle training and calisthenics and breathing exercises in COPD with and without respiratory muscle weakness.. *Respir Care*; 2016.
- Ahmad H, Justine M, Othman Z, Mohan V, Mirza FT.. The outcomes of short term inspiratory muscle training (IMT) combined with chest physiotherapy in hospitalized COPD patients.. *Bangladesh J Med Sci*; 2013.

37. Figueiredo RIN, Azambuja AM, Cureau FV, Sbruzzi G. Inspiratory Muscle Training in COPD. *Respir Care*; 2020.
38. Beaumont M, Mialon P, Le Ber-Moy C, Lochon C, Pe'ran L, Pichon R, et al. Inspiratory muscle training during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Chron Respir Dis*; 2015.
39. Beaumont M, Mialon P, Le Ber C, Le Mevel P, Pe'ran L, Meurisse O, et al. Effects of inspiratory muscle training on dyspnoea in severe COPD patients during pulmonary rehabilitation: controlled randomised trial. *Eur Respir J*; 2018.
40. Schultz K, Jelusic D, Wittmann M, Kra'mer B, Huber V, Fuchs S, et al. Inspiratory muscle training does not improve clinical outcomes in 3week COPD rehabilitation: results from a randomised controlled trial. *Eur Respir J*; 2018.
41. Wang K, Zeng G-Q, Li R, Luo Y-W, Wang M, Hu Y-H, et al. Cycle ergometer and inspiratory muscle training offer modest benefit compared with cycle ergometer alone: a comprehensive assessment in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*; 2017.
42. Dellweg D, Reissig K, Hoehn E, Siemon K, Haidl P. Inspiratory muscle training during rehabilitation in successfully weaned hypercapnic patients with COPD. *Respir Med*; 2017.
43. Dekhuijzen PN, Beek MM, Folgering HT, Van Herwaarden CL. Psychological changes during pulmonary rehabilitation and targetflow inspiratory muscle training in COPD patients with a ventilatory limitation during exercise. *Int J Rehabil Res*; 1990.
44. Larson JL, Covey MK, Wirtz SE, Berry JK, Alex CG, Langbein WE, et al. Cycle ergometer and inspiratory muscle training in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*; 1999.
45. Mador MJ, Deniz O, Deniz O, Aggarwal A, Shaffer M, Kufel TJ, Spengler CM. Effect of respiratory muscle endurance training in patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Chest*; 2005.
46. Sudo E, Ohga E, Matsuse T, Teramoto S, Nagase T, Katayama H, et al. The effects of pulmonary rehabilitation combined with inspiratory muscle training on pulmonary function and inspiratory muscle strength in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*; 1997.
47. EG, Oh. The effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic lung disease. *Int J Nurs Stud*; 2003.
48. Templeman L, Roberts F. Effectiveness of expiratory muscle strength training on expiratory strength, pulmonary function and cough in the adult population: a systematic review. *Physiotherapy*; 2020.
49. Weiner P, Magadle R, Beckerman M, Weiner M, Berar-Yanay N. Specific expiratory muscle training in COPD. *Chest*; 2003.
50. Mota S, Güell R, Barreiro E, et al. Clinical outcomes of expiratory muscle training in severe COPD patients. *Respir Med*; 2007.
51. Neves LF, Reis MH, Plentz RD, Matte DL, Coronel CC, Sbruzzi G. Expiratory and expiratory plus inspiratory muscle training improves respiratory muscle strength in subjects with COPD: systematic review. *Respir Care*; 2014.
52. Battaglia E, Fulgenzi A, Ferrero ME. Rationale of the combined use of inspiratory and expiratory devices in improving maximal inspiratory pressure and maximal expiratory pressure of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*; 2009.
53. Pehlivan E, Mutluay F, Balci A, Kiliç L. The effects of inspiratory muscle training on exercise capacity, dyspnea and respiratory functions in lung transplantation candidates: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*; 2018.