

心臟衰竭的診斷及藥物治療最新進展

三軍總醫院 內科部心臟內科 邢世珏 劉威廷

前言

心臟衰竭是一種臨床綜合症，依據 Framingham 心臟衰竭診斷標準 (Framingham Heart Failure Diagnostic Criteria) 其特徵包括：頸靜脈壓升高、肺部濕囉音 (crackles)、急性肺水腫、夜間陣發性呼吸困難 (Paroxysmal nocturnal dyspnea)、端坐呼吸 (Orthopnea) 及腳踝腫脹和疲憊等¹。心臟衰竭的盛行率在成人中約為 1-2%，但其臨床特點是反復住院和高心血管死亡率²。過去三十年來，多種藥物研究有效降低了心臟衰竭的預後，但在觀察性研究中死亡率仍然很高。最近，有越來越多的新型藥物出現，對於射出分率降低的心衰竭 (Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, HFrEF) 和正常收縮分率的心衰竭 (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, HFpEF) 有顯著的效果。本文將依據台灣心臟學會的治療指引，輔以美國及歐洲的指引為依據，介紹慢性心臟衰竭患者的流行病學、診斷及臨床治療。

流行病學

儘管全球調整年齡後的心臟衰竭發病率呈下降趨勢，但實際病例數和總體盛行率持續上升。台灣研究顯示，2016年心臟衰竭的發生率隨年齡上升，從2001年的每千人年2.44降至2.19，但盛行率從0.63%增至1.40%，增幅達2.22倍。且隨年齡呈現逐步增加的趨勢（各年齡層的發生率分別為：<60歲為小於2.0，60-69歲為2.7，70-79歲為7.5，80-89歲為21.3，90歲以上為53.7；每千人年）。男性的終身風險較高，每四人中就有一人，女性

則為每五人中有一人。新診斷的心臟衰竭患者在2年內和10年內死亡率分別高達38.5%及75.5%。10年後，約35.0%的HF患者會出現心房顫動，接著依次為缺血性中風(26.2%)、癱瘓(21.2%)和猝死(11.1%)。與無心衰的對照組相比，心衰患者的死亡及各種心血管事件風險均顯著增加³。這些數據提醒我們，心臟衰竭不僅是老年人需要關注的問題，年輕人也應提早防範，養成健康的生活習慣，定期進行心血管健康檢查，不能掉以輕心。

分類

目前心臟衰竭依照左心室射出分率 (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF) 在美國心臟協會 (American Heart Association, AHA) 和歐洲心臟學會 (European Society of Cardiology, ESC) 的指導方針中，主要分為幾種類型：

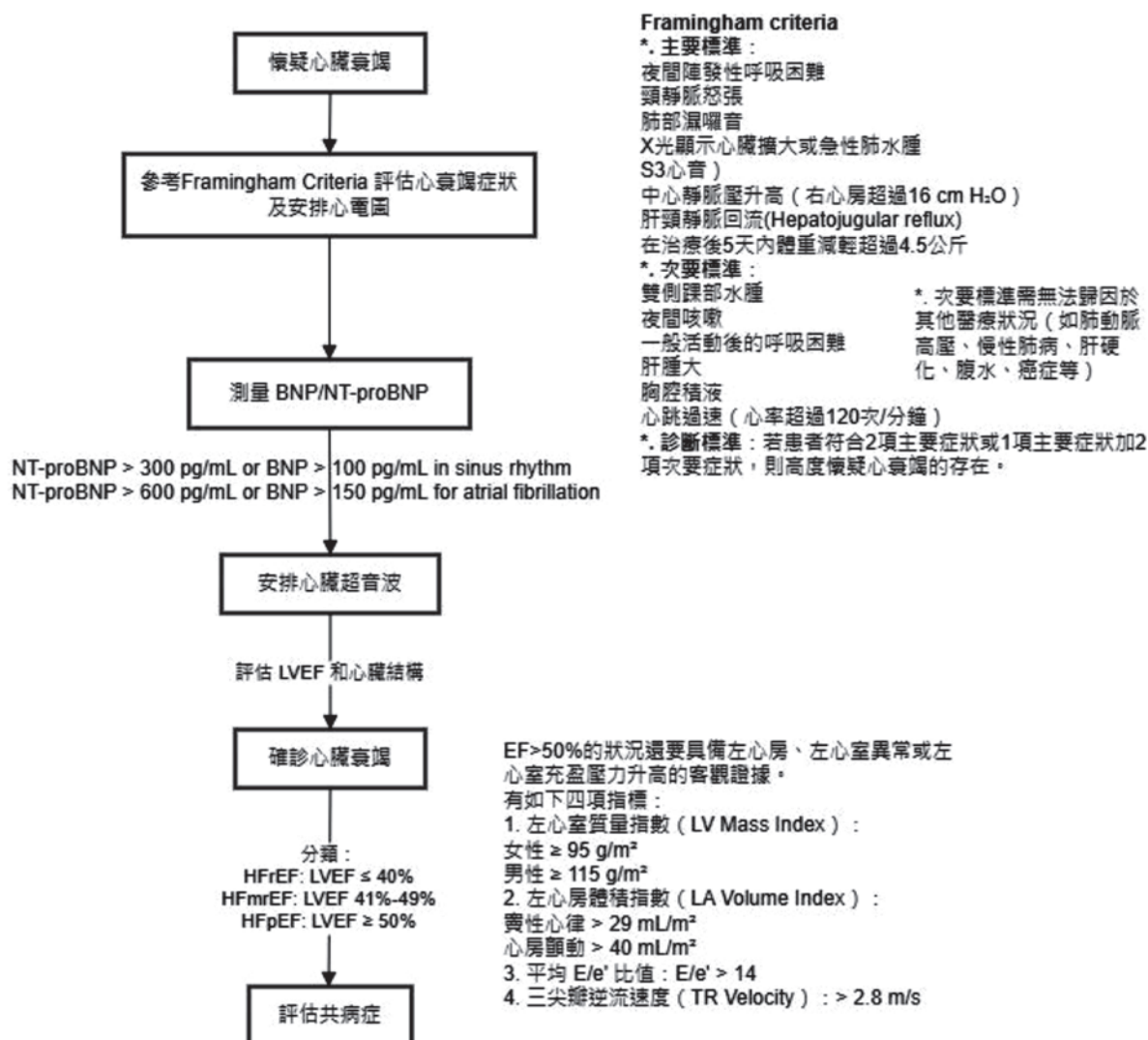
HFrEF：LVEF \leq 40%，表示左心室射出分率顯著降低；

HFmrEF (Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction, 射出分率中間的心衰)：LVEF 41%-49%，介於HFrEF及HFpEF之間；

HFpEF：LVEF \geq 50%，表示左心室射出分率相對較高，但存在舒張功能障礙；

及HFimpEF (Heart Failure with Improved Ejection Fraction, 射出分率改善的心衰)。這指的是初始 LVEF \leq 40% 的患者，經過治療後 LVEF 提升至 $>$ 40% 或甚至 \geq 50%。

而在台灣在台灣的心臟學會指引中，除了上述分類，進一步區分出較高射出分率的



圖一 心臟衰竭診斷流程參考圖。依據TSOC、AHA、ESC相關治療指引做修改繪製。

心臟衰竭(Heart Failure with Normal Ejection Fraction, HF_{NEF})，定義為 LVEF \geq 60%。這類患者的射出分率處於正常範圍，但仍然出現心衰的症狀，這是因為在 DELIVER 試驗的亞組分析中，HF_{NEF} 患者仍能從Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2抑制劑) 中獲得益處⁴。

診斷

心臟衰竭的診斷是從篩檢、確診到評估共病症，整體流程相當嚴謹。以下是診斷心臟衰竭的建議流程：如圖一（參考依據2024 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction、2021 ESC

Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure、2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure做修改繪製⁵⁻⁸)

- 1. 懷疑心臟衰竭：**Framingham心衰竭診斷標準相當適合用於初步判定是否存在心衰竭的可能。該標準將分為主要和次要兩類。若患者符合兩項主要標準或一項主要標準加兩項次要標準，即可懷疑為心衰竭。主要標準包括夜間陣發性呼吸困難、頸靜脈怒張、肺部濕囉音等；次要標準則包括雙側踝部水腫、夜間咳嗽、一般活動後的呼吸困難、胸腔積液等。這些症狀可以有效地協助臨床醫師初步篩選出可能的心衰患者。
- 2. 篩檢：**在初步懷疑心衰竭的患者中，測量(B-type Natriuretic Peptide, BNP)或N末端B型利鈉肽前體(N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide, NT-proBNP)濃度，是一項重要的篩檢工具。BNP和NT-proBNP水平升高與心衰竭的嚴重程度相關，能有效識別心衰竭風險。通常 BNP > 100 pg/mL 或 NT-proBNP > 300 pg/mL 即可考慮心衰竭的可能性⁶，可幫助醫師在初期快速判定患者是否需要進一步的心臟功能評估。
- 3. 確診：**若患者的症狀表徵和BNP/NT-proBNP的篩檢結果皆懷疑心衰竭的可能，則應安排心臟超音波進行進一步確診。超音波可以詳細評估左心室射出分率和心臟結構變化，這對於心衰竭的分類極為重要。根據AHA和ESC的最新分類：可區分HF_rEF：

LVEF ≤ 40%、HF_{mr}EF：LVEF 41%-49%、HF_pEF：LVEF ≥ 50%。在EF>50%的病人還要具備左心房、左心室異常或左心室充盈壓力升高的客觀證據，如左心室質量指數(LV Mass Index)：女性 ≥ 95 g/m²，男性 ≥ 115 g/m²、左心房體積指數(LA Volume Index)：竇性心律 > 29 mL/m²，心房顫動 > 40 mL/m²、E/e' (Ratio of Early Mitral Inflow Velocity to Mitral Annular Early Diastolic Velocity)比值大於14、三尖瓣逆流速度(TR Velocity)：> 2.8 m/s。對於這些不同類型的心衰竭，心臟超音波的評估可以幫助確定適當的治療方法。

- 4. 評估共病症：**診斷心衰竭後，應進一步評估患者的共病症狀，因其可能對治療產生顯著影響。根據相關指南，常見共病症包括慢性腎病、糖尿病、貧血、鐵缺乏、慢性阻塞性肺疾病、高血壓和心房顫動等。每一種共病症都可能加重心衰竭的進程，因此需要仔細管理。例如：糖尿病：使用SGLT2抑制劑可以同時改善心衰竭和糖尿病控制。鐵缺乏：鐵缺乏和貧血的矯正有助於改善患者的體力和生活質量。慢性腎病：腎功能的評估和管理是心衰竭患者中不可忽視的，特別是對於需要使用利尿劑的患者。高血壓與心房顫動：需嚴格控制高血壓，並根據情況選擇適合的抗凝治療。

心衰竭的診斷流程從 Framingham Criteria的初步篩檢到BNP篩檢和超音波確診的系統化評估，再到共病症的管理，形成了一個完整的

診療方案。這些步驟的嚴格實行，可以幫助醫師精確地識別和治療心臟衰竭患者，改善預後和生活品質。

HFrEF（射出分率降低的心衰竭）的藥物治療（如表一）

1. 利尿劑Diuretics

由於充血性心臟衰竭的主要成因之一還是患者體液過多，利尿劑成為治療心臟衰竭的重要藥物之一。然而除礦物質皮質素受體拮抗劑 (Mineralocorticoid Receptor Antagonists, MRA) 以外的其他利尿劑在降低發病率和死亡率方面的效果尚不確定，而且，單獨使用利尿劑是不足的，它應該與治療指引建議的治療方式結合使用。環利尿劑 (Loop diuretics) 因為利尿效果好，無論在LVEF高或低的心臟衰竭患者中，都是主要的利尿劑選擇。

2. 腎素－血管昇壓素－醛固酮系統阻斷劑 (RAAS阻斷劑)

血管收縮酶抑制劑 (Angiotensin-

Converting Enzyme Inhibitors, ACEI)、血管收縮素受體拮抗劑 (Angiotensin II Receptor Blockers, ARB) 或血管收縮素受體-腦啡肽酶抑制劑 (Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor, ARNI) 皆為治療指引建議首選基礎藥物之一。ACEI能降低全因死亡率、心血管相關死亡率及心臟衰竭住院率。對於收縮壓大於或等於90 mmHg 的患者應考慮使用此類藥物，但對於腎功能嚴重受損的患者（血清肌酐酸 > 3.7 mg/dL）則不建議使用。在一項針對亞洲人的重要研究中指出，ACEI 可適用於估計腎絲球濾過率 (eGFR) 約 20 mL/min 的患者⁹。同樣的，ARB能降低心血管相關死亡率及因心臟衰竭住院的風險，但對於全因死亡率則無顯著影響。適用於收縮壓在90 mmHg或以上的患者，並建議其腎絲球濾過率的下限與ACEI相同，即20 mL/min。對於因咳嗽或血管性水腫無法耐受ACEI的患者，應考慮改用或開始使用ARB。

表一 HFrEF（射出分率降低的心衰竭）的藥物治療

藥物分類	初始劑量	目標劑量	治療建議
血管收縮酶抑制劑 (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, ACEI)			
Captopril	每次6.25 mg，每天3次	每次50 mg，每天3次	第一線首選治療藥物，不可與ARB或ARNI藥物併用。病患若曾血管性水腫 (Angioedema) 不可使用。
Enalapril	每次2.5 mg，每天2次	每次10–20 mg，每天2次	
Lisinopril	每次2.5–5 mg，每天1次	每次20–40 mg，每天1次	
血管收縮素受體拮抗劑 (Angiotensin II Receptor Blockers, ARB)			
Candesartan	每次4–8 mg，每天1次	每次32 mg，每天1次	第一線首選治療藥物，不可與ACEI或ARNI藥物併用。
Losartan	每次25–50 mg，每天1次	每次50–150 mg，每天1次	
Valsartan	每次20–40 mg，每天2次	每次160 mg，每天2次	

藥物分類	初始劑量	目標劑量	治療建議
血管收縮素受體-腦啡肽酶抑制劑 (Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor, ARNI)			
Sacubitril-valsartan	每次49 mg Sacubitril /51 mg valsartan，每天2次 (可逐漸增加)	每次97 mg Sacubitril /103 mg valsartan，每天2次	第一線首選治療藥物，不可與ACEI或ARB藥物併用。
β受體阻斷劑 (β-blockers)			
Bisoprolol	每次1.25 mg，每天1次	每次10 mg，每天1次	第一線首選治療藥物。
Carvedilol	每次3.125 mg，每天2次	每次25-50mg，每天2次	
Metoprolol	每次12.5-25 mg，每天1次	每次200 mg，每天1次	
礦物質皮質素受體拮抗劑 (Mineralocorticoid Receptor Antagonists, MRA)			
Spironolactone	每次12.5-25 mg，每天1次	每次25-50 mg，每天1次	第一線首選治療藥物，需監控血中鉀離子濃度 (小於5.5 mEq/L)。
Eplerenone	每次25 mg，每天1次	每次50 mg，每天1次	
第二型鈉-葡萄糖轉運通道抑制劑 (Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, SGLT2抑制劑)			
Dapagliflozin	每次10 mg，每天1次	每次10 mg，每天1次	第一線首選治療藥物。
Empagliflozin	每次10 mg，每天1次	每次10 mg，每天1次	
血管擴張劑 Vasodilator			
Isosorbide dinitrate and hydralazine (固定劑量)	每次20 mg Isosorbide dinitrate /37.5 mg hydralazine，每天3次	每次40 mg Isosorbide dinitrate /75 mg hydralazine，每天3次	無法耐受或對第一線藥物治療效果不佳患者，可做為第二線治療藥物。
Isosorbide dinitrate and hydralazine (分開劑量)	每次30 mg Isosorbide dinitrate和25-50 mg hydralazine，每天3-4次	每日劑量120 mg Isosorbide dinitrate和300 mg hydralazine	
Ivabradine (選擇性If電流抑制劑)			
Ivabradine	每次5 mg，每天2次	每次7.5 mg，每天2次	對於竇性心律患者，心率在70次/分鐘以上且已達到可耐受的最低劑量β-blockers的患者，可做為第二線治療藥物。
Vericiguat (Soluble Guanylate Cyclase Stimulator)			
Vericiguat	每次2.5 mg，每天1次	每次10 mg，每天1次	無法耐受或對第一線藥物治療效果不佳患者，可做為第二線治療藥物。
毛地黃 Digitalis			
Digoxin	每次0.125-0.25 mg (劑量根據腎功能調整)	個人化劑量 (達到血清Digoxin濃度0.5-0.9 ng/mL)	無法耐受或對第一線藥物治療效果不佳患者，可做為第二線治療藥物。

圖表修改自2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure

ARNI是由ARB與腦啡肽酶抑制劑(sacubitril)組成的藥物。在PARADIGM-HF試驗中，sacubitril/valsartan相較於enalapril，顯著降低了主要終點事件（包括心血管相關死亡和心臟衰竭住院率）20%（風險比：0.80，95%信賴區間：0.73-0.87， $p < 0.001$ ）。此外，它還降低了心血管相關死亡（風險比：0.80，95%信賴區間：0.71-0.89， $p < 0.001$ ）、心臟衰竭住院率（風險比：0.79，95%信賴區間：0.71-0.89， $p < 0.001$ ）以及全因死亡率（風險比：0.84，95%信賴區間：0.76-0.93， $p < 0.001$ ）¹⁰。所以，ARNI較ACEI成為更佳的治疗選擇。

3. β 受體阻斷劑 (β -blockers)

β -blockers為治療指引建議首選基礎藥物之一，在心率大於或等於60次/分鐘、收縮壓不低於85 mmHg的患者中應使用 β -blockers，其使用並不受腎功能或血清鉀濃度限制。Carvedilol、metoprolol succinate和bisoprolol均被證實能有效降低全因死亡率、心血管相關死亡率及因心臟衰竭住院的風險，並顯著減少猝死和由心臟衰竭惡化所致的死亡。另外，nebivolol則降低了全因死亡加上心臟衰竭住院的主要綜合終點，以及心血管相關死亡加上心臟衰竭住院的次要綜合終點，儘管全因死亡率和心血管相關死亡率並未顯著下降。上述四種 β -blockers為首選基礎藥物之一。

4. 礦物質皮質素受體拮抗劑(Mineralocorticoid Receptor Antagonists, MRA)

MRA為治療指引建議首選基礎藥物之

一。臨床試驗指出，MRA能有效地降低全因死亡率、心血管相關死亡率及心臟衰竭住院的風險，並同時減少猝死及因心臟衰竭進展而導致的死亡。然而，若患者的基礎血清鉀濃度高於5 meq/L，則MRA應慎重評估使用。在腎功能方面，由於MRA在降低死亡率方面具有顯著效益，普遍接受的觀點是，若能適度減少劑量並密切監測高血鉀和急性腎損傷風險，MRA可在eGFR約20 mL/min或以上的患者中謹慎使用。

5. 第二型鈉-葡萄糖轉運通道抑制劑 (Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, SGLT2抑制劑)

SGLT2抑制劑為治療指引建議首選基礎藥物之一。SGLT2抑制劑能有效降低心臟衰竭病患心血管死亡與心臟衰竭住院的綜合終點。SGLT2抑制劑適用於收縮壓不低於95 mmHg且估計腎絲球濾過率不低於20 mL/min的患者。SGLT2抑制劑能減少MRA引起的嚴重高血鉀情況，並預防新發糖尿病。目前臨床試驗只有dapagliflozin及Empagliflozin證實於心臟衰竭非糖尿病病患改善重大心血管事件風險，故目前健保針對射出分率降低之心衰竭非糖尿病病患，只給付Dapagliflozin及Empagliflozin，非所有SGLT2抑制劑。

6. 毛地黃Digitalis

Digoxin為治療指引建議之輔助藥物。在Digitalis Investigation Group主要試驗中¹¹，納入了竇性心律且LVEF不高於45%的患者。結果顯示，digoxin並未降低全因死亡率或心血

管死亡率，但減少了全因死亡與心臟衰竭住院的綜合終點（風險比：0.85，95%信賴區間：0.79-0.91， $p < 0.001$ ），以及單獨的心臟衰竭住院率（風險比：0.72，95%信賴區間：0.66-0.79， $p < 0.001$ ）。儘管試驗並未明確報告納入和排除條件，但一般認為digoxin不適用於末期腎病患者及心率低於60次/分鐘的患者。

7. 血管擴張劑Vasodilator

Vasodilator為治療指引建議之輔助藥物。V-HeFT試驗結果顯示，使用hydralazine / isosorbide dinitrate進行血管擴張治療能夠將全因死亡率降低34% ($p < 0.028$)¹²。然而，此試驗並沒有報導對於心血管死亡和心臟衰竭住院的影響，也未詳述血壓和腎功能的納入標準。在V-HeFT II試驗中，LVEF小於45%的患者被隨機分配接受enalapril或hydralazine/isosorbide dinitrate治療。結果顯示，enalapril在降低全因死亡率方面比hydralazine/isosorbide dinitrate更有效，減少了28%的死亡率 ($p = 0.016$)¹³。一般建議，擴血管治療適用於收縮壓高於100 mmHg的患者。對ACEI或ARB無法耐受的LVEF顯著降低(HFrEF)患者中，hydralazine/isosorbide dinitrate可能是一個考量的選擇。

8. Ivabradine

Ivabradine為治療指引建議之輔助藥物。ivabradine是一種調節竇房結的藥物，通過選擇性抑制If電流來作用，對於LVEF小於或等於35%且具竇性心律的患者，能顯著降低心血管死亡與心臟衰竭住院的綜合終點事件（風險比：0.82，95%信賴區間：0.75-0.90， $p <$

0.0001）。建議ivabradine使用於收縮壓大於或等於85 mmHg、心率在70次/分鐘以上且已達到可耐受的最低劑量 β -blockers的患者，其心律需為竇性心律。

9. Vericiguat

Vericiguat為治療指引建議之輔助藥物。Vericiguat可刺激cGMP的生成，導致平滑肌鬆弛與血管舒張作用。在VICTORIA試驗中，Vericiguat顯著降低了主要複合終點（心血管死亡或心臟衰竭住院）（風險比：0.90，95%信賴區間：0.82-0.98），這主要是由於心臟衰竭住院的減少（風險比：0.90，95%信賴區間：0.81-1.00），而對心血管死亡率的影響則無顯著變化（風險比：0.93，95%信賴區間：0.81-1.06）¹⁴。Vericiguat適用於估計腎小球濾過率(eGFR)不低於15 mL/min的患者，但不建議用於收縮壓低於100 mmHg的患者，儘管試驗期間受試者血壓變化不大。

HFmrEF（射出分率中間的心衰竭）的藥物治療

針對左心室射出分率(LVEF)介於41%至49%之間的中等射出分率心衰竭(HFmrEF)患者，2023年歐洲心臟學會(ESC)心臟衰竭指引建議利尿劑及SGLT2抑制劑為治療首選，其他基礎治療藥物只有證據較弱的建議。

HFpEF（射出分率保留的心衰竭）的藥物治療

治療HFpEF的藥物選擇與HFmrEF相似，治療指引建議利尿劑及SGLT2抑制劑為治療首選。另外HFpEF更著重於共病症管理，由於

HFpEF通常伴隨多種共病症，例如高血壓、糖尿病、慢性腎臟病、冠心病或心房顫動等。治療這些潛在的合併症並控制上述心衰風險因素，對於HFpEF的治療尤其重要。另一方面，肥胖，特別是中心性肥胖，與較高的心臟衰竭和全因死亡風險有關。因此，治療指引建議HFpEF患者進行體重控制以改善預後。對於肥胖的HFpEF患者，可以考慮使用減重藥物（例如：類升糖素胜肽-1受體促效劑Glucagon like Peptide-1-Receptor Agonist, GLP-1 RA），以改善心衰症狀、運動能力及生活品質。

新興藥物選擇

Finerenone是一種新型的MRA，在射出分率中等或保留的心衰患者中顯示出良好的治療效果，試驗結果於2024年9月歐洲心臟學會年會同步發表¹⁵。Finerenone可以顯著減少心衰惡化事件及心血管相關的死亡率（風險比：0.84；95%信賴區間0.74-0.95；P=0.007），並可能成為未來HFmrEF及HFpEF治療的新選擇。

結語

心臟衰竭是一種伴隨多種症狀和高死亡風險的臨床綜合症，其盛行率隨年齡上升。而根據左心室射出分率的不同，心衰竭可分為HFrEF、HFmrEF、HFpEF等類型，並有多種藥物治療建議。HFrEF患者的首選藥物包括利尿劑、RAAS阻斷劑、β阻斷劑、MRA和SGLT2抑制劑，而HFpEF患者則更注重共病管理及減重。近年許多新藥（如：Finerenone）

更多著墨在HFpEF患者，期望可為心臟衰竭患者帶來更好的治療及預後。

參考文獻

1. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al: The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285(26): 1441-6.
2. Chiang CE, Hung CL, Wu YW, et al: 2023 Consensus of Taiwan Society of Cardiology on the pharmacological treatment of chronic heart failure. *Acta Cardiol Sin* 2023; 39(3): 361-90.
3. Hung CL, Chao TF, Tsai CT, et al: Prevalence, Incidence, lifetime risks, and outcomes of heart failure in Asia: a nationwide report. *JACC Heart Failure* 2023; 11(10): 1454-6.
4. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al: Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med* 2022; 28(9): 1956-64.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al: 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2023; 44(37): 3627-39.

6. Li YH, Wang CC, Hung CL, et al: 2024 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Cardiol Sin* 2024; 40(2): 148-71.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599-726.
8. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al: 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79(17): e263-421.
9. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al: Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354(2): 131-40.
10. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11): 993-1004.
11. Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336(8): 525-33.
12. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH et al: Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314(24): 1547-52.
13. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M et al: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325(5): 303-10.
14. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G et al: Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020; 382(20): 1883-93.
15. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, Henderson AD, Lam CSP, Pitt B, Senni M et al: Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2024; 391(16): 1475-85. 