

ACE-inhibitor pada HFrEF dan HFpEF

Ilma Tria Nursyifa, Cristina Tarigan

Universitas Tarumanagara, Indonesia

*Corresponding Author:

Ilma Tria Nursyifa

Abstract.

Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome with symptoms and signs resulting from structural or functional disorders of ventricular filling or ejection. It is known that excessive activation of the renin-angiotensin-system (RAS) contributes to the pathophysiology of HF. Therefore, RAS inhibitors, including angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors (ACE-i) are indicated for the treatment of heart failure. However, many studies have found that ACE-inhibitors are ineffective for HFpEF. This is likely due to differences in the pathophysiology of HFrEF and HFpEF. The differences in the pathophysiology of HFrEF and HFpEF lie in aspects of inflammation and endothelial function, hypertrophy and death of cardiomyocytes, and fibrosis. ACE-i has been proven to reduce mortality and hospitalization in HFrEF, but is still controversial in HFpEF. However, ACE-i is still indicated for hypertension control in HFpEF. . Other therapies may be added such as β -blockers or CCB to achieve specific goals.

Keywords: HFrEF, HFpEF, angiotensin converting enzyme inhibitor.

PENDAHULUAN

Gagal jantung atau *heart failure* (HF) adalah sindrom klinis yang kompleks dengan gejala dan tanda yang dihasilkan dari gangguan struktural atau fungsional dari pengisian ventrikel atau ejeksi darah.^{1,2} HF mempengaruhi lebih dari 38 juta orang di seluruh dunia. HF lebih sering terjadi pada orang tua, dimana prevalensi HF meningkat setidaknya sebagian karena populasi lansia yang meningkat dan kelangsungan hidup yang lama pada pasien dengan penyakit kardiovaskular.² Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018, prevalensi HF kongestif di Indonesia yang didiagnosis dokter adalah sebesar 1,5% atau sekitar 1.017.290 penduduk.³ Gagal jantung adalah sindrom yang ditandai dengan dispnea dan kelelahan, namun pasien dengan gagal jantung sering juga mengalami penurunan status kesehatan, termasuk penurunan fungsi fisik dan sosial.⁴

HF dapat disebabkan oleh kelainan struktur jantung, kelainan fungsional, dan faktor pencetus lainnya. Sebagian besar kasus disebabkan oleh penyakit jantung koroner dan infark miokard. Seiring waktu, penyakit jantung koroner dan diabetes mellitus telah menjadi faktor predisposisi utama HF. Faktor risiko HF antara lain hipertensi, obesitas, diabetes, dan penyakit jantung aterosklerotik.¹ Penyebab struktural lain dari HF termasuk hipertensi, penyakit katup jantung, aritmia yang tidak terkontrol, miokarditis, dan penyakit jantung bawaan. HF diastolik dengan gangguan pengisian ventrikel yang dapat disebabkan oleh kardiomiopati restriktif dan perikarditis restriktif.⁵⁻⁷

Pasien dengan HF bisa memiliki fraksi ejeksi ventrikel kiri yang rendah (disfungsi sistolik) atau fraksi ejeksi normal (disfungsi diastolik).^{8,9} HF yang terkait dengan penurunan LVEF di bawah 40% (*heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF) atau HF yang terkait dengan LVEF yang dipertahankan 40% atau lebih tinggi. (*heart failure with prserved ejection fraction* HFpEF).² Telah diketahui bahwa aktivasi berlebihan dari sistem renin-angiotensin- (RAS) berkontribusi terhadap patofisiologi HF. Oleh karena itu, inhibitor RAS, termasuk *angiotensin converting enzyme* (ACE) inhibitor (ACE-i) diindikasikan sebagai pengobatan lini pertama untuk gagal jantung karena telah

dibuktikan dalam sejumlah uji klinis besar yang mengevaluasi morbiditas dan mortalitas dapat mengurangi angka mortalitas serta rawat inap karena gagal jantung.¹⁰

ACE-I mencapai efeknya dengan menghambat produksi angiotensin II, sehingga menghambat efek biologisnya, seperti peningkatan vasokonstriksi dan retensi natrium dan air yang berlebihan.¹⁰ Namun, banyak penelitian menemukan bahwa ACE-inhibitor tidak efektif untuk HFpEF. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan patofisiologi HFrEF dan HFpEF.¹¹ Tinjauan literatur ini bertujuan untuk menguraikan patofisiologi gagal jantung, peran sistem RAA, dan efek ACE-I pada HFrEF dan HFpEF dari bukti penelitian sebelumnya.

METODE

Penelitian ini adalah *literature review* yang mengevaluasi peran ACE-I pada HFrEF dan HFpEF terhadap prognosis dan progresivitas penyakit. Pencarian studi dilakukan pada *database* berupa *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Google Scholar*, dan *ResearchGate* dengan kata kunci *heart failure with reduced ejection fraction*, *heart failure with preserved ejection fraction*, *ACE-inhibitor*, dan *RAS inhibitor*. Jurnal-jurnal yang didapatkan dari hasil pencarian kemudian ditelaah oleh penulis. Referensi dari jurnal yang ditemukan juga ditinjau dan studi-studi relevan lainnya diteliti dan diinklusi bila sesuai dengan tujuan studi. Hasil peninjauan kemudian disusun secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Overview Patofisiologi Heart Failure

Patofisiologi HF sangat kompleks dan mencakup aktivasi mekanisme struktural, neurohumoral, seluler, dan molekuler untuk mempertahankan fungsi fisiologis (maladaptasi, hipertrofi miosit, kematian/apoptosis/regenerasi miosit, dan remodeling).¹² HF menyebabkan aktivasi sistem neurohumoral untuk mempertahankan perfusi organ vital: sistem saraf simpatis (SSS), sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), hormon antidiuretik, dan zat vasoaktif lainnya (mis. *brain natriuretic peptide*, BNP), oksida nitrat, dan endotelin).^{12,13}

HF dimulai setelah suatu peristiwa menyebabkan penurunan awal kapasitas jantung dalam memompa.^{6,13} Konsekuensi dari penurunan *cardiac output* (CO) yaitu berkurangnya aliran darah ginjal dan filtrasi glomerulus, menyebabkan retensi natrium dan cairan. Akibatnya berbagai mekanisme kompensasi diaktifkan, termasuk sistem saraf adrenergic dan sistem renin-angiotensin-aldosteron. Aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAA) meningkatkan resistensi pembuluh darah perifer, *afterload* ventrikel, dan kadar vasopresin (vasokonstriktor dan antidiuretik). HF menyebabkan penurunan respon baroreseptor karotis, yang pada gilirannya meningkatkan SSS dan menyebabkan peningkatan kontraktilitas jantung dan denyut jantung, vasokonstriksi, dan peningkatan *afterload*.¹²

Peningkatan aktivitas simpatis meningkatkan CO dengan meningkatkan HR dan kekuatan kontraksi tetapi juga meningkatkan resistensi pembuluh darah. Mekanisme kompensasi yang terjadi yaitu takikardia, pelebaran ventrikel dan hipertrofi jantung. Dalam jangka pendek, sistem ini dapat mengembalikan fungsi kardiovaskular kembali normal sehingga pasien tetap asimtomatik. Namun, seiring berjalannya waktu, aktivasi berkelanjutan dari sistem ini dapat menyebabkan kerusakan organ akhir sekunder dan *remodeling* ventrikel.^{6,13}

HFpEF ditandai dengan perubahan struktural dan seluler yang menyebabkan ketidakmampuan ventrikel kiri untuk berelaksasi dengan baik, misalnya hipertrofi kardiomyosit, fibrosis antar sel, perubahan relaksasi kardiomyosit, dan inflamasi. HFpEF sering dikaitkan dengan penyakit penyerta kronis, seperti hipertensi, diabetes melitus tipe 2 (T2DM), obesitas, insufisiensi ginjal, penyakit paru, penyakit hati, *sleep apnea*. Proses inflamasi pada HFpEF sering dikaitkan dengan penyakit penyertanya yang juga memicu aktivasi peradangan. HFpEF juga ditandai dengan disfungsi endotel signifikan, yang dapat disebabkan oleh berbagai mekanisme adaptif setelah penurunan curah jantung, misalnya aktivasi neurohumoral, vasokonstriksi, peningkatan stres oksidatif, dan ketidakseimbangan oksida nitrat.^{14,15} Sedangkan, HFrEF ditandai dengan aktivasi berlebihan sumbu neurohormonal—khususnya SSS dan sistem RAS. HFpEF pada dasarnya memiliki

proses patofisiologis yang serupa dengan HFrEF tetapi sebagai respons terhadap peningkatan kekakuan ventrikel dan perubahan fungsi relaksasi ventrikel dibandingkan CO pada HFrEF. Kekakuan dan perubahan relaksasi ini menyebabkan LVH konsentris (bukan LVH eksentrik seperti pada HFrEF) dan menyebabkan disfungsi diastolic.^{12,16}

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor

RAAS memainkan peran penting dalam pengaturan volume darah, keseimbangan elektrolit, dan resistensi pembuluh darah sistemik melalui pengaturan tonus pembuluh darah serta homeostasis garam dan air. RAAS terdiri dari tiga senyawa penting: renin, angiotensin II, dan aldosteron.¹⁷ Penting untuk memahami peran sistem hormonal RAAS secara mendalam untuk menghargai efek terapeutik dari ACE inhibitor. Awalnya, sel juxtaglomerular arteriol aferen mensintesis prorenin, yang secara aktif dipecah menjadi renin. Angiotensinogen yang dihasilkan dari hati kemudian dipecah oleh renin menjadi angiotensin I. Molekul angiotensin I diubah menjadi angiotensin II oleh ACE. Angiotensin II adalah molekul yang memiliki efek signifikan pada berbagai sistem, yaitu menginduksi vasokonstriksi, yang pada akhirnya meningkatkan tekanan darah sistemik; dan merangsang korteks adrenal untuk menghasilkan aldosteron dan hipofisis untuk menghasilkan hormon antidiuretik. Aldosteron menginduksi reabsorpsi natrium dan, pada gilirannya, reabsorpsi air melalui aktivitas reseptor mineralokortikoid internal.¹⁸ ACE terlibat dalam RAAS dan merangsang konversi angiotensin I menjadi angiotensin II. ACE inhibitor adalah inhibitor kompetitif ACE yang mencegah konversi angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II bertindak sebagai vasokonstriktor kuat yang, bila dihambat, dapat mencegah terjadinya vasokonstriksi dan menurunkan sekresi aldosteron sehingga tidak terjadi retensi garam dan air.¹⁴

Efek ACE-I pada HFrEF

HFrEF ditandai dengan kerusakan kardiomyosit dalam jumlah besar secara progresif, yang mengakibatkan berkembangnya disfungsi sistolik. Kondisi ini dapat disebabkan oleh infark miokard, mutasi genetik, miokarditis, atau penyakit katup dengan kelebihan beban jantung sehingga menyebabkan ketidakmampuan ventrikel kiri untuk berkontraksi dengan baik.¹⁴ HFrEF ditandai dengan aktivasi berlebihan sumbu neurohormonal—khususnya SSS dan RAAS. Awalnya ini merupakan respon adaptif namun menjadi maladaptif dan mengakibatkan retensi garam dan air dan kemudian menimbulkan konsekuensi buruk terkait dengan efek hemodinamik dan fibrosis. Berbagai penelitian klinis telah menetapkan pentingnya antagonisme farmakologis dari sumbu-sumbu ini dalam meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien HFrEF.¹⁹

Keuntungan dari inhibisi RAAS pertama kali ditunjukkan dalam *Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study* (CONSENSUS) pada pasien dengan gejala *New York Heart Association* (NYHA) IV, dimana ACE-I enalapril (dosis 20 mg, 2 kali sehari), dibandingkan dengan plasebo, secara signifikan mengurangi risiko mortalitas sebesar 40% dalam 6 bulan.²⁰ Uji coba yang lain yaitu *Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity* (CHARM) menunjukkan bahwa pada pasien dengan LVEF $\leq 40\%$ yang tidak menggunakan ACE-inhibitor karena intoleransi, candesartan ARB mengurangi hasil komposit utama kematian kardiovaskular atau gagal jantung rawat inap.²¹

Dalam keadaan HF akut, kelanjutan terapi RAAS blocker (RASB) menurunkan risiko peningkatan kreatinin dan *outcome* buruk. Penghentian dari RASB dikaitkan dengan kadar kreatinin serial dan *blood urea nitrogen* yang lebih tinggi dibandingkan kelanjutan atau inisiasi RASB ($P < 0,001$ untuk keduanya). Dibandingkan dengan pasien dengan RASB, penghentian RASB dikaitkan dengan ~75% peningkatan risiko gabungan mortalitas (HR 1,87, 95% CI 1,09-3,20, $P = 0,02$) dan rawat inap ulang selama 180 hari (HR 1,72, CI 1,04-2,82, $P = 0,03$).²²

Studi oleh Kim et al et al pada pasien HFrEF dengan *chronic kidney disease* (CKD) juga menemukan hasil serupa. Melanjutkan pengobatan ACE-i ataupun *angiotensin receptor blocker* (ARB) menghasilkan angka mortalitas 19%, dibandingkan 33,6% pada kelompok tanpa pengobatan.²³ Hal ini menggarisbawahi bahwa selain berguna untuk HFrEF kronis, ACE-I juga menurunkan

risiko mortalitas dan perburukan lanjutan pada pasien dengan HF akut, khususnya terkait gangguan ginjal.

Efek ACE-I pada HFpEF

HFpEF adalah tipe HF yang etiologinya bersifat multifaktorial.¹⁹ Perbedaan patofisiologi HFrEF dan HFpEF terletak pada aspek inflamasi dan fungsi endotel, hipertrofi dan kematian kardiomyosit, dan fibrosis serta aspek lainnya. HFpEF ditandai dengan perubahan struktural dan seluler yang menyebabkan ketidakmampuan ventrikel kiri untuk berelaksasi dengan baik, misalnya hipertrofi kardiomyosit, fibrosis antar sel, perubahan relaksasi kardiomyosit, dan peradangan. Pada HFrEF, remodeling eksentrik dengan jaringan fibrotik yang berlebihan dapat terlihat; pada hipertrofi kardiomyosit konsentris HFpEF adalah wajah yang dominan. Perbedaan-perbedaan ini menyoroti perlunya memahami perbedaan patofisiologi antara HFrEF dan HFpEF yang mungkin juga mungkin terjadi.^{11,15}

Menargetkan jalur RAS telah dianggap sebagai intervensi logis untuk HFpEF, karena hubungan yang dihipotesiskan berhubungan dengan remodeling ventrikel kiri (LV).²⁴ Data penggunaan ACE-I untuk HFpEF masih kurang jelas dan lebih kontradiktif dibandingkan untuk HFrEF.²⁵ Studi *Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure* (PEP-CHF) adalah uji coba terbesar hingga saat ini yang meneliti penggunaan ACE-I pada HFpEF. Uji ini membandingkan perindopril 4 mg setiap hari dengan plasebo pada 850 pasien lanjut usia dengan HFpEF dengan rawat inap CV dalam waktu 6 bulan. Hasil primernya adalah hasil komposit dari semua penyebab kematian dan rawat inap akibat HF. Hasil yang didapatkan adalah ACE-I gagal mengurangi risiko mortalitas akibat penyebab apapun (HF 0,69; 95% CI 0,47–1,01; P=0,055) dan juga tidak mengurangi kejadian rawat inap akibat HF (HR 0,63; 95% CI 0,41–0,97; P=0,033) dalam 1 tahun. Namun, kelompok perindopril menunjukkan peningkatan yang signifikan pada kelas fungsional New York Heart Association (NYHA) dan *minute walk distance* 6 menit (6MWD).²⁶ Hal ini juga dicapai dari sebuah penelitian kecil yang melibatkan 21 pasien lanjut usia dengan HF dengan riwayat infark miokard dan EF normal, dimana enalapril menunjukkan peningkatan kelas fungsional NYH, durasi latihan, pengurangan rasio kardioraks, dan massa ventrikel kiri dibandingkan dengan plasebo.²⁷

Dalam penelitian CHARM (*Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*)- Preserved, melibatkan pasien yang diketahui menderita hipertensi dan diabetes melitus. Uji coba ini juga gagal menunjukkan pengurangan risiko gabungan dari mortalitas kardiovaskular dan rawat inap (HR 0,89 [95% CI, 0,77–1,03]; P=0,12).²⁸ Uji coba lain yang lebih kecil telah menunjukkan hasil yang bertentangan untuk manfaat klinis yang signifikan dari ACE inhibitor. Dalam sebuah penelitian kecil terhadap 74 pasien lanjut usia dengan HFpEF, penggunaan quinapril gagal menunjukkan peningkatan dalam toleransi olahraga, kualitas hidup, memburuknya gagal jantung, atau rawat inap.²⁹

Meskipun demikian, berbagai pedoman masih merekomendasikan pengendalian faktor risiko pada pasien dengan HFpEF, salah satunya adalah hipertensi yang merupakan contributor utama HFpEF, dengan ACE-I sebagai salah satu agen pilihan untuk mencapai target <130/80 mmHg.¹⁹ Menurut Mujib et al et al, terapi medis pasien HFpEF terlebih dahulu harus mencakup penggunaan ACE inhibitor atau ARB atau *Angiotensin receptor neprilysin inhibitor* (ARNI) dengan pengobatan tambahan dengan antagonis aldosteron. Pembahasan mengenai RASB lainnya tidak termasuk dalam cakupan tinjauan literatur saat ini. Terapi lain dapat ditambahkan seperti β -blocker atau *calcium channel blocker* (CCB) untuk mencapai tujuan spesifik seperti pedoman target tekanan darah yang disarankan, denyut jantung, dan pengendalian gejala kongestif.²⁹ Dalam meta-analisis yang dilakukan oleh Fukuta et al, inhibitor RAS, termasuk ACE-I, juga secara signifikan meningkatkan EF dibandingkan dengan kontrol (*mean difference* [95% CI] = 2,182 [0,462, 3,901] %).²⁴ Kontrol faktor kontributor ini akan mengurangi progresivitas HFpEF dan mengurangi risiko rawat inap.^{30,31}

KESIMPULAN

Penggunaan ACE-I direkomendasikan untuk HFrEF, namun masih kontroversial pada HFpEF sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut. ACE-i masih diindikasikan untuk kontrol hipertensi pada HFpEF

DAFTAR PUSTAKA

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Calvin MM 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. *Circulation*. 2022;145:895-1032.
2. Atherton JJ, Audhem R, Connell C. Heart failure guidelines : a concise summary for the GP. *MedicineToday*. 2019;20(6):14-24.
3. Prahasti SD, Fuzi L. Risiko kematian pasien gagal jantung kongestif (GJK) : studi kohort retrospektif berbasis rumah sakit. *IJPHN*. 2021;1(3):388-95.
4. Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial [published correction appears in JAMA. 2009 Dec 2;302(21):2322]. *JAMA*. 2009;301(14):1451-1459. doi:10.1001/jama.2009.457
5. Davey P, Sprigings D. *Diagnosis and Treatment in Internal Medicine*. Oxford University Press. 2018.
6. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 20th edition. McGraw Hill. 2020.
7. Talley NJ, Frankum B, Currow D. *Essentials of Internal Medicine* 3rd edition. Elsevier. 2015.
8. McGee S. *Evidence-Based Physical Diagnosis*. Saunders Elsevier. 2017.
9. Pizzorno JE. *The Clinician's Handbook of Natural Medicine* 3rd edition. Churchill Livingstone. 2016
10. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(4):CD003040. Published 2012 Apr 18. doi:10.1002/14651858.CD003040.pub2
11. Docherty KF, Bayes-Genis A, Butler J, Coats AJS, Drazner MH, Joyce E, et al. The four pillars of HFrEF therapy: is it time to treat heart failure regardless of ejection fraction? *Eur Heart Journal*, Suppl [Internet]. 2022;24(S1):L10–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac113>
12. Hajouli S, Ludhwani D. Heart Failure and Ejection Fraction. [Updated 2022 Dec 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553115/>
13. Wilkinson IB, Raine T, Wiles K, Goodhart A, Hall C, O'Neill H. *Oxford Handbook of Clinical Medicine* 10th edition. Oxford University Press. 2017.
14. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11(1):263-276. doi:10.21037/cdt-20-302
15. Kumar AA, Gupta DK. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Manag Hear Fail Prim Care A Case Study Approach*. 2023;8(4):89–106.
16. Crea F. Heart failure with preserved ejection fraction: innovative diagnostic approaches and therapeutic targets. *Eur Heart J* [Internet]. 2023;44(17):1481–5. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad234>
17. Fountain JH, Kaur J, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System. [Updated 2023 Mar 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/>
18. Goyal A, Cusick AS, Thielemier B. ACE Inhibitors. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430896/>

19. Haydock PM, Flett AS. Management of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart*. 2022;108(19):1571–9.
20. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-1435. doi:10.1056/NEJM198706043162301
21. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM- Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777–781. doi: 10.1016/S0140- 6736(03)14285-7
22. Darden D, Drazner MH, Mullens W, Dupont M, Tang WHW, Grodin JL. Implications of renin-angiotensin-system blocker discontinuation in acute decompensated heart failure with systolic dysfunction. *Clin Cardiol* [Internet]. 2019 Oct 1;42(10):1010–8. Available from: <https://doi.org/10.1002/clc.23260>
23. Kim HJ, Lee MH, Jo SH, Seo WW, Kim SE, Kim KJ, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers in heart failure with chronic kidney disease: Propensity score matching analysis. *Circ J*. 2019;84(1):83–90.
24. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Kamiya T, Ohte N. Effect of renin-angiotensin system inhibition on cardiac structure and function and exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev*. 2021;26(6):1477–84.
25. Kovács Á, Barta J. Renin–Angiotensin–Aldosterone System as an Old New Target in Heart Failure Therapy BT - The Renin Angiotensin System in Cardiovascular Disease. In: Dhalla NS, Bhullar SK, Shah AK, editors. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 307–30. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-031-14952-8_19
26. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J; PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27:2338–2345. doi: 10.1093/eurheartj/ehl250
27. Kanwar M, Walter C, Clarke M, Patarroyo-Aponte M. Targeting heart failure with preserved ejection fraction: current status and future prospects. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:129-141. Published 2016 Apr 15. doi:10.2147/VHRM.S83662
28. Kjeldsen SE, Lueder TG Von, Smiseth OA, Wachtell K, Mistry N, Westheim AS, et al. Preserved Ejection Fraction. 2020;23–32.
29. Walter C, Clarke M, Patarroyo-Aponte M. Targeting heart failure with preserved ejection fraction: current status and future prospects. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:129-141. Published 2016 Apr 15. doi:10.2147/VHRM.S83662
30. Mujib M, Patel K, Fonarow GC, Kitzman DW, Zhang Y, Aban IB, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and outcomes in heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Med* [Internet]. 2013;126(5):401–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.01.004>
31. Mearns BM. Heart failure: ACE inhibitors and ARBs in HFpEF. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(2):60.